

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Амирханян Артем Ашотович

**Новые реакции гетероциклизации на основе гамма-
бромацетоацетанилида**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Доценко Виктор Викторович

Краснодар – 2026

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Литературный обзор	9
1.1 Синтез γ -галоген- β -кетамидов	9
1.2 Свойства γ -галоген- β -кетамидов.....	14
1.2.1 Реакции внутримолекулярной циклизации γ -галоген- β -кетамидов.....	14
1.2.2 Реакции алкилирования и последующей циклизации γ -галоген- β -кетамидов	17
1.2.3 Прочие реакции γ -галоген- β -кетамидов.....	28
Глава 2. Обсуждение результатов	36
2.1 Синтез производных тиено[2,3-b]пиридина на основе γ -бромацетоацетанилида.....	36
2.2 Синтез производных тиазола на основе γ -бромацетоацетанилида.....	49
2.3 Прочие реакции γ -бромацетоацетанилида.....	59
2.4 Квантово-химические расчеты структур	63
2.5 Исследование биологической активности	73
Глава 3. Экспериментальная часть	82
Квантово-химические расчеты структур	131
Исследование биологической активности	132
Заключение (выводы).....	135
Список сокращений и условных обозначений	137
Список литературы.....	140

Актуальность темы. Химия серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений относится к одной из динамично развивающихся областей органической химии. Большое разнообразие S,N-гетероциклов и их во многом уникальные свойства открывают широкие возможности для практического использования таких соединений в фармакологии, агрохимии, фотовольтаике и др. Так, например, различные производные тиено[2,3-b]пиридина и тиазола обнаруживают высокий потенциал биологической активности в качестве противоопухолевых и антибактериальных агентов, средств химической защиты растений, перспективных средств для терапии болезни Альцгеймера и др. (недавние и наиболее репрезентативные примеры см. [1-9]). В качестве строительного блока для получения разнообразных гетероциклических систем часто используют β -кетоамиды; важная роль β -кетоамидов (и ацетоацетанилидов в частности) в синтезе гетероциклических систем освещена в обзорных работах [10-13].

Тем не менее, доступные прямым галогенированием ацетоацетамидов γ -галоген- β -кетоамиды, несмотря на очевидный синтетический потенциал, пока не снискали широкую популярность в качестве реагентов для тонкого органического синтеза. Ранее нашей исследовательской группой был предложен ряд способов получения разнообразных S,N-гетероциклов с использованием как β -кетоамидов, так и галогенкетонов. Многие из полученных соединений обнаруживают практически полезные свойства и могут быть использованы как средства для терапии/лечения широкого круга заболеваний, а также в качестве флуоресцентных меток и средств химической защиты растений. Последнее особенно актуально для регионов юга России с доминирующим агропромышленным сектором.

Комбинация функциональных фрагментов β -кетоамида и α -галогенкетона в пределах одной молекулы представляется многообещающей как в контексте перспектив дальнейшей функционализации, так и с практической точки зрения – для получения новых соединений с полезными свойствами. Таким образом, разработ-

ка методов получения новых соединений на основе γ -галоген- β -кетоамидов, и в частности, γ -бромацетоацетанилида, видится актуальной задачей.

Целью данного исследования является разработка новых методов синтеза S,N-гетероциклических продуктов на основе γ -бромацетоацетанилида и исследование их биологической активности.

Для достижения указанной цели исследования были сформулированы следующие **задачи**:

1. Исследовать взаимодействие γ -бромацетоацетанилида с рядом гетероциклических S-нуклеофилов, в частности – с 3-цианопиридин-2(1H)-тионами и – тиолатами.
2. Исследовать взаимодействие γ -бромацетоацетанилида с различными тиамидами и тиосемикарбазами, изучить свойства и строения полученных продуктов ряда тиазола.
3. Осуществить синтез γ -тиоцианатоацетанилида и исследовать его свойства.
4. Провести оценку биологической активности полученных соединений.

Научная новизна.

– Разработан способ получения и синтезированы новые β -кетоамиды ряда никотинитрила, тиено[2,3-b]пиридина, а также производные тиено[2,3-b:4,5-b']дипиридина и тиазола на основе γ -бромацетоацетанилида.

– Изучена реакционная способность γ -тиоцианатоацетоацетанилида. Показано, что, вопреки литературным данным, продукты азосочетания имеют строение (Z)-2-[2-арилгидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамида.

– Изучена биологическая активность некоторых полученных соединений в качестве антидота по отношению к гербициду 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота) и в качестве противомикробных агентов в отношении патогенных бактерий *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

– С помощью спектральных методов, РСА и квантово-химических расчётов изучены структурные особенности синтезированных соединений.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в изучении особенностей строения и реакционной способности γ -бромацетоацетанилида и продуктов его взаимодействия с S-нуклеофилами.

Практическая значимость заключается в разработке способов получения и синтезе новых соединений. Некоторые из полученных соединений, в свою очередь, обнаружили антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-Д в условиях лабораторного и полевого опытов, а также продемонстрировали рост-стимулирующее действие в условиях лабораторного эксперимента на проростках подсолнечника.

Методология и методы диссертационного исследования

Для проведения исследований были использованы классические методы и приемы органического синтеза. Условия реализуемых превращений оптимизировались. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы хроматографии и кристаллизация. Структуру и чистоту полученных соединений устанавливали с помощью комплекса физико-химических методов: ^1H и ^{13}C DEPTQ ЯМР спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC, ИК-спектрофотометрии и рентгено-структурного анализа, элементного анализа. Квантовохимические расчеты, прогнозирование данных биологической активности и эксперименты по установлению биологической активности полученных соединений проводилось в соответствии с известными стандартными и апробированными методами и протоколами.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты исследования взаимодействия γ -бромацетоацетанилида с различными S-нуклеофилами – тиосемикарбазонами, а также производными цианотиоацетамида: тиакриламидами, 3-цианопиридин-2(1H)-тионами и соответствующими -2-тиолатами;
- Результаты исследования реакционной способности γ -тиоцианатоацетоацетанилида, полученного реакцией γ -бромацетоацетанилида с неорганическими тиоцианатами.

- Результаты исследования биологической активности полученных соединений.
- Результаты исследования строения полученных соединений спектральными, рентгеноструктурными методами и квантово-химических расчетами.

Личный вклад автора. Автор осуществил синтезы исходных соединений и конечных продуктов, провел анализ литературных данных, проводил интерпретацию спектральных данных, участвовал в постановке целей диссертационного исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем – д-ром хим. наук, доцентом, заведующим кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО КубГУ Доценко Виктором Викторовичем.

Степень достоверности результатов работы.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования структуры органических соединений (ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия – ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ) и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Также достоверность данных подтверждается результатами квантово-химических исследований. Анализ состава и чистоты полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

Апробация работы

Основные результаты данного исследования были представлены на международных и всероссийских конференциях: XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, Краснодарский край, 18 – 23 сентября 2022); VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 28–31 марта 2023 года), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов–2026» (Москва, 10–25 апреля 2026 г.) и Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений KOST-2025 (г. Владикавказ, Северная Осетия. 15–19 сентября 2025 г.)

Публикации

Содержание работы было опубликовано в 8 научных работах, в том числе 4 статьях в международных рецензируемых научных журналах [14-17], входящих в международные базы Scopus и/или Web of Science, и 4 тезисах докладов [18-21] на всероссийских и международных конференциях, а также в двух патентах РФ на изобретения [22, 23].

Поддержка

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда (грант № Н-25.1/27) и Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание #FSRN-2026-0004).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературных данных (*Глава 1*), обсуждения результатов (*Глава 2*), экспериментальной части (*Глава 3*), выводов, списка сокращений и условных обозначение, а также списка литературы. В литературном обзоре (*Глава 1*) акцент сделан на реакциях γ -галоген- β -кетамидов с S-нуклеофилами. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста и содержит 76 схем, 19 таблиц, 13 рисунков. Список литературы включает 132 ссылки на литературные источники. Всю дополнительную информацию (рисунки ^1H и ^{13}C ЯМР спектров, ИК-спектров, таблицы и данные рентгеноструктурных исследований, таблицы с результатами молекулярного докинга и расчета параметров AD-MET) можно найти в файлах Supporting Information для статей, опубликованных по теме диссертации [14–17].

Изложенный материал и полученные в работе результаты полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю, д.х.н. Доценко Виктору Викторовичу за постоянную поддержку, чуткое наставничество и помощь при подготовке диссертации, к.х.н. Беспалову Александру Валерьевичу – за неоценимый вклад в развитие данной работы, д.х.н. Аксенову Николаю Александровичу – за регистрацию ЯМР спектров и проведение рентгено-

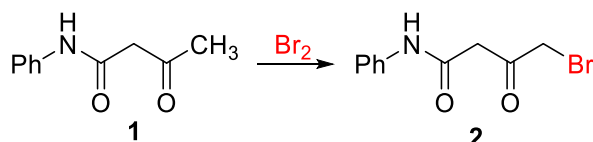
структурных исследований, к.х.н. Василю Владимиру Константиновичу – за регистрацию ЯМР спектров, д.х.н. Стрелкову Владимиру Денисовичу – за помощь с агрохимическими исследованиями, к.вет.н. Мирошниченко Петру Васильевичу и д.вет.н. Староселову Михаилу Александровичу – за проведение микробиологических испытаний. Соискатель также признателен коллегам-студентам Галушко Софии Игоревне, Вакуленко Виктории Евгеньевне, Овсиенко Екатерине Сергеевне, Хагур Татьяне Руслановне, а также к.х.н. Киндопу Вячеславу Константиновичу и к.х.н. Лукиной Дарье Юрьевне за помощь и поддержку при выполнении исследования. За постоянную моральную поддержку при работе над диссертацией хочется выразить особую благодарность родным и близким.

Глава 1. Литературный обзор¹

1.1 Синтез γ -галоген- β -кетоамидов

Известны различные подходы к получению γ -галоген- β -кетоамидов. Один из наиболее очевидных и распространённых способов получения заключается в прямом галогенировании исходного β -кетоамида. Например, прямое бромирование ацетоацетанилида **1** в хлороформе [24] или уксусной кислоте [25] приводит к образованию γ -бромацетоацетанилида **2** (Схема 1).

Схема 1



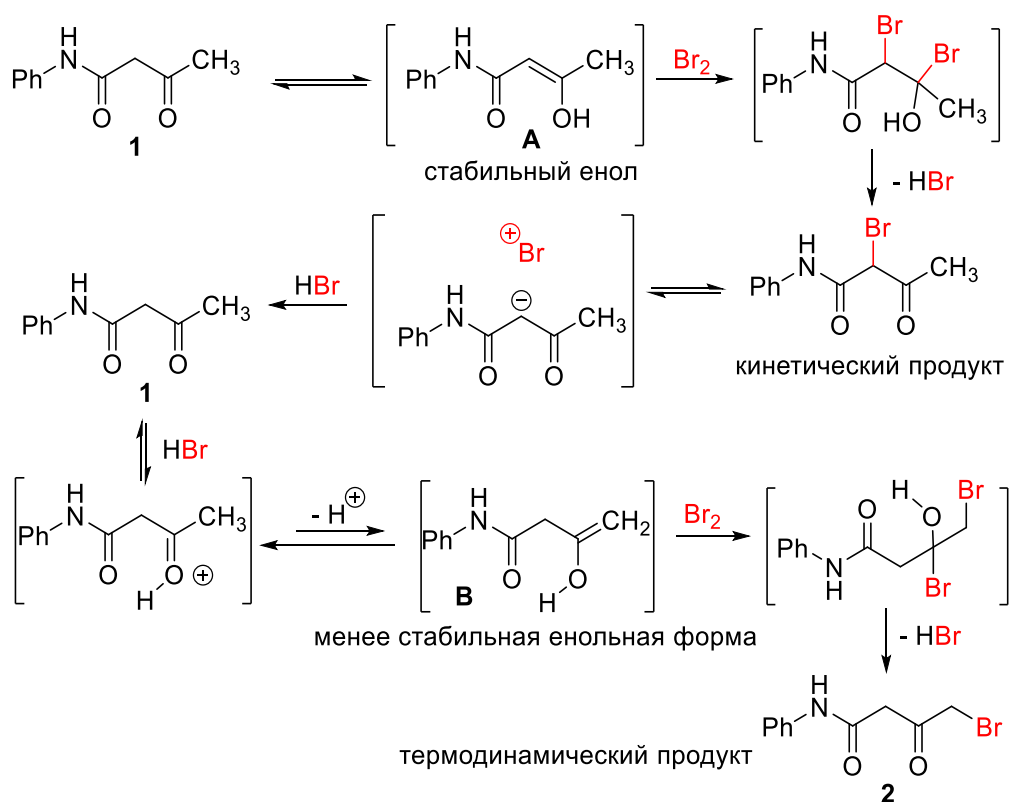
Механизм данной реакции до конца не изучен – к нашему удивлению, нам не удалось найти литературные данные, объясняющие региоспецифичность бромирования ацетоацетанилида в γ -положение. Однако, в классической работе Хараша [26] описано превращение α -бромацетоуксусного эфира в γ -бромацетоуксусный эфир на свету в присутствии перекисей, кислорода и HBr . Известно также, что продукты α -бромирования способны подвергаться дебромированию в присутствии HBr [27]. Данный процесс обратим, и равновесие практически полностью смещается в сторону α -бромпродукта. При этом последующее образование продукта γ -бромирования является результатом свободно-радикального процесса. Можно допустить, что процесс бромирования ацетоацетанилида протекает схожим образом.

Альтернативное объяснение может заключаться в следующем. Первоначальное бромирование ацетоацетанилида **1** протекает ожидаемым образом через AE -тандемный процесс (бромирование наиболее вероятной енольной формы ацетоацетанилида **A** – дегидробромирование) с образованием α -бромацетоацетанилида

¹ В Главе 1 и в Главах 2,3 приняты независимые нумерация и способ обозначения структур.

(Схема 2). Известно, что алкилбромиды, имеющие сильные акцепторные заместители, способные стабилизировать карбанион в альфа-положении (броммалонитрил, бромнитрометан, 2-бром-1,3-дикетоны) сами по себе являются мягкими бромлирующими агентами. Ожидается, что α -бромацетоацетанилид также может выступать в этом качестве, и подвергаться гетеролитической или гомолитической диссоциации. Далее может иметь место вторичное бромирование через образование менее устойчивой енольной форма **B** (Схема 2). Образующийся γ -бромид **2** обладает свойствами обычного α -галогенкетона, и не является выраженным окислителем/бромлирующим агентом. Таким образом, продукт альфа-бромирования можно считать кинетическим продуктом, продукт гамма-бромирования – термодинамическим и более устойчивым. Тем не менее, подчеркнем, что механизм бромирования ацетоацетанилида еще ждет дальнейших детальных исследований.

Схема 2



В литературе представлены исследования, в которых описывается бромирование замещенных в кольце производных ацетоацетанилида и их дальнейшее применение в органическом синтезе [28-32]. Примеры продуктов бромирования **2a-2i** представлены на рисунке 1.

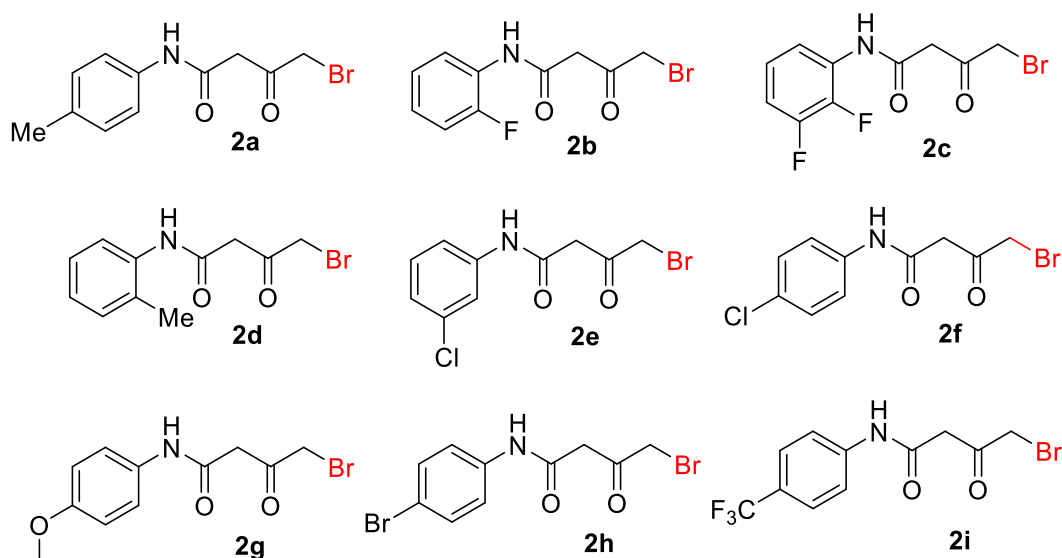
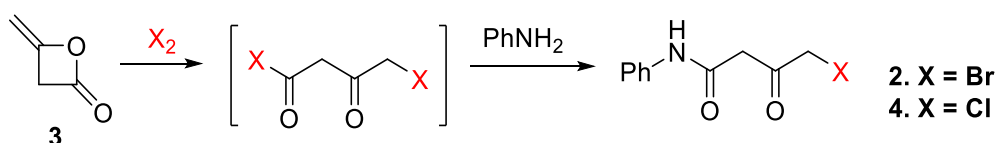


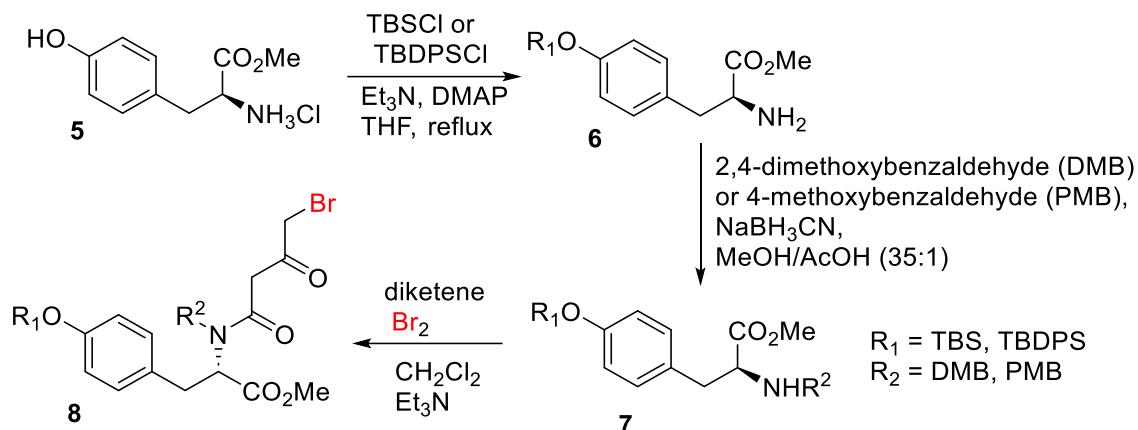
Рисунок 1

Альтернативный подход к синтезу γ -галоген- β -кетоамидов заключается в генерировании *in situ* малоустойчивых и высокореакционноспособных галогенангидридов – 4-галоген-3-оксобутироилгалогенидов, и их обработка анилинами в условиях одnoreакторного синтеза. Так, обработка дикетена **3** хлором или бромом и дальнейшее взаимодействие с анилином приводит к образованию γ -хлорацетоацетанилида **4** или γ -бромацетоацетанилида **2** [33] (Схема 3).

Схема 3



В литературе встречаются и другие примеры использования дикетена **3**. Например, в работе [34] описано получение γ -бром- β -кетоамидов на основе метилового эфира L-тирозина. Так при добавлении брома к раствору дикетена **3** в хлористом метиле при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим добавлением раствора аминокислотного эфира **7** в хлористом метиле получали желаемые продукты **8** (Схема 4):



Интересно отметить, что продукты реакции, бромацетоацетамида **8**, были выделены в виде смеси *s-cis* и *s-trans* изомеров (Рисунок 2).

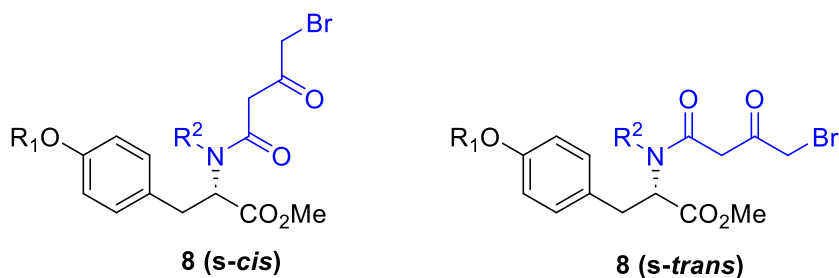
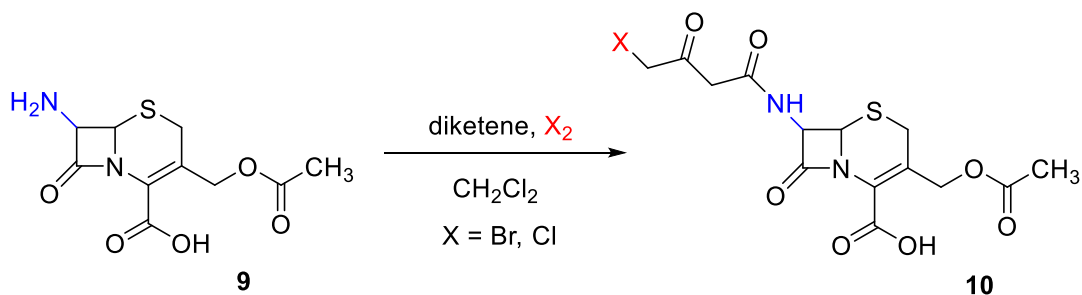


Рисунок 2

Система дикетен 3-галоген в хлористом метиле также использовалась [35] для галогенацетоацетилования 7-аминоцефалоспориновой кислоты **9**, что приводило к соответствующим γ-галоген-β-кетоамидам **10** (Схема 5).

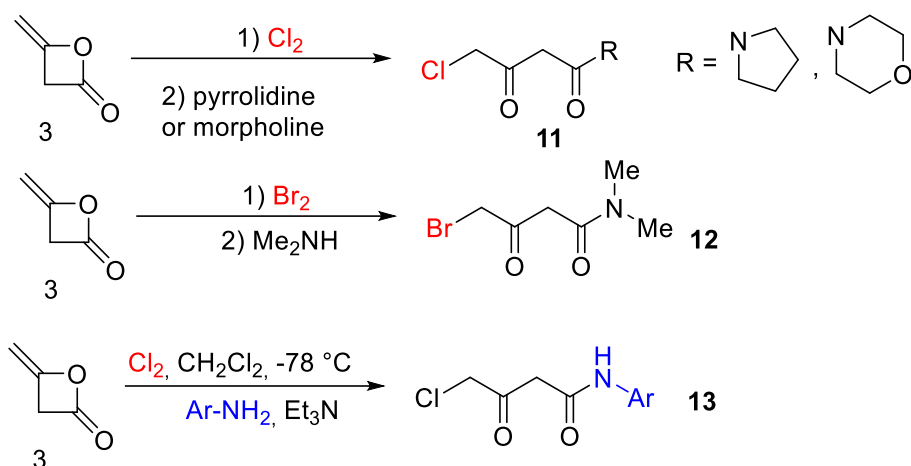
Схема 5



Также известен способ получения γ-галоген-β-кетоамидов в результате реакции дикетена **3** с галогенами и последующим взаимодействием образующегося

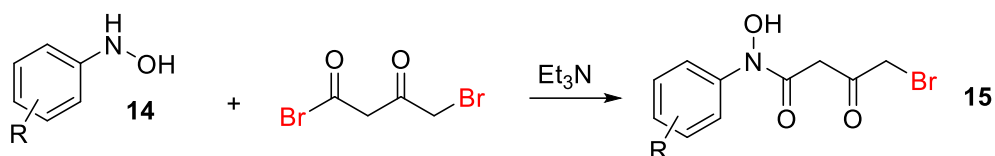
галогенангидрида со вторичными аминами (**Схема 6**). Таким способом были синтезированы производные пиrolлидина и морфолина **11** [36], а также бромид **12** [37]. В работе [38] был описан синтез библиотеки, состоящей из шестидесяти одного γ -хлор- β -кетоамида **13** по реакции дикетена **3** с хлором и последующей обработкой ароматическими аминами (**Схема 6**):

Схема 6



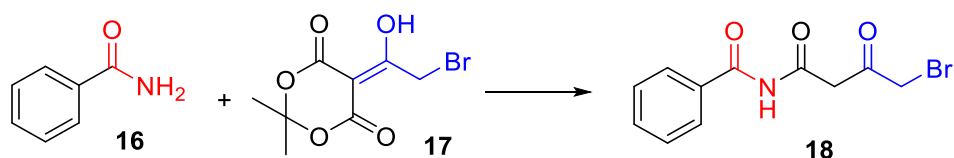
Описан способ получения γ -бром- β -кетоамидов на основе N-арилгидроксиламинов **14** [39]. Так, взаимодействие соединений **14** с γ -бромацетоацетилбромидом, генерируемым *in situ* из дикетена **3** и брома, приводит к образованию продуктов **15** (**Схема 7**):

Схема 7



Ряд γ -бромкетоамидов был получен при использовании карбоксамидов **16** и бромацетильного производного кислоты Мельдрума **17** [40]. Таким образом, например, из бензамида с выходом 62% был получен диамид **18** (**Схема 8**).

Схема 8



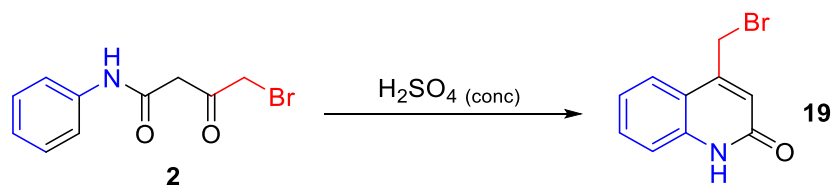
1.2 Свойства γ -галоген- β -кетоамидов

Несмотря на то, что в литературе можно найти достаточное число примеров использования в органическом синтезе различных алкилирующих агентов – галогенкарбоксамидов, галогенкетонс и галогендикарбонильных соединений, химия γ -галоген- β -кетоамидов изучена не настолько обстоятельно. Тем не менее, такие соединения также обладают очевидным синтетическим потенциалом. Ниже рассмотрены известные литературные примеры использования γ -бром- β -кетоамидов в синтезе гетероциклических соединений.

1.2.1 Реакции внутримолекулярной циклизации γ -галоген- β -кетоамидов

В работах [41, 42] представлены ранние примеры получения продуктов кислотно-прототируемой внутримолекулярной циклизации γ -бромацетоацетанилида **2** и некоторых его производных. Данное превращение является разновидностью классического синтеза 2-хинолонов по Кнорру. Реакция протекает с количественными (до 97%) выходами при нагревании бромида **2** в концентрированной серной кислоте, и приводит к образованию соответствующих 4-(бромметил)хинолин-2-онов **19**, которые сами по себе являются перспективными реагентами для тонкого органического синтеза (Схема 9).

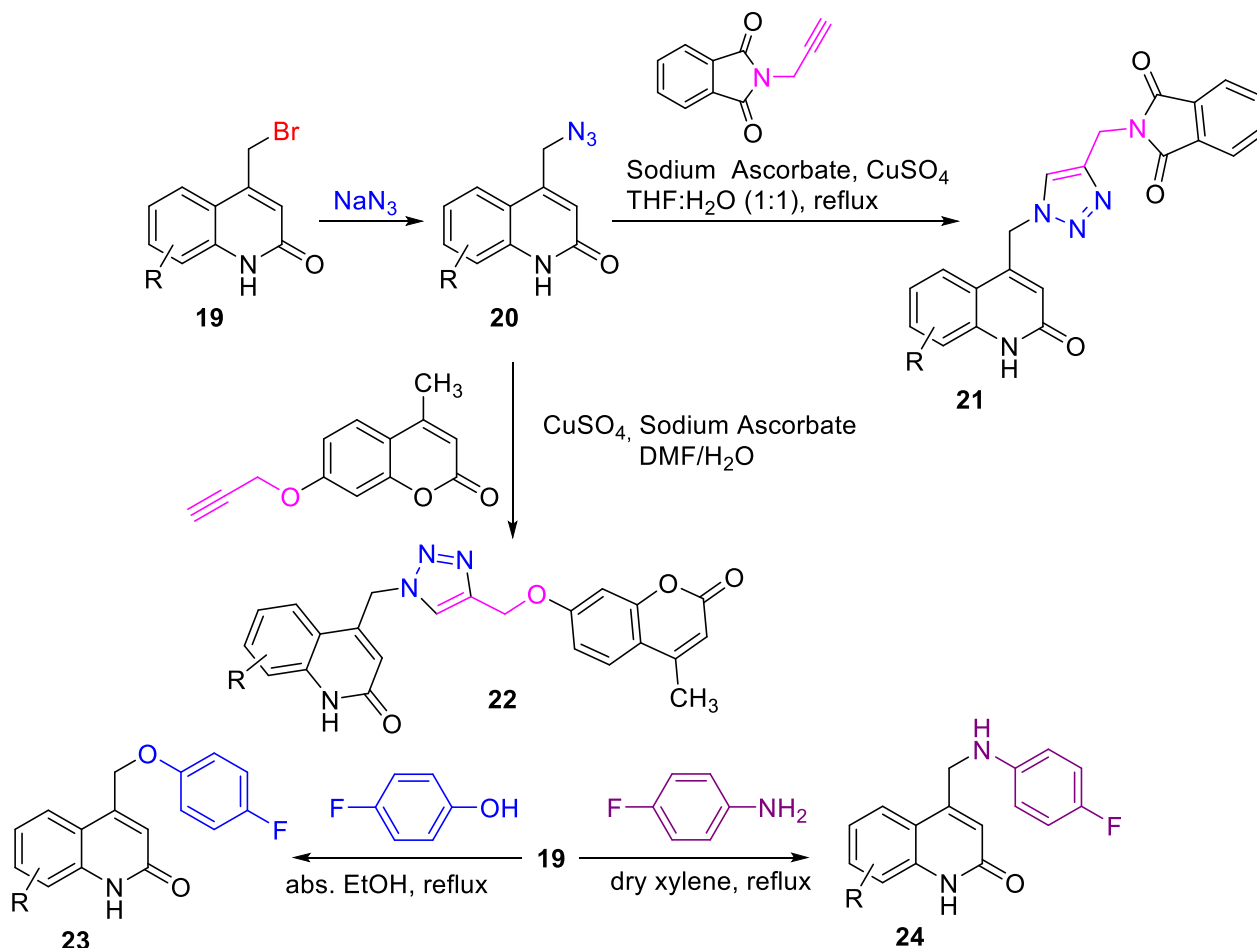
Схема 9



Подобные производные 4-(бромметил)хинолина **19** впоследствии вводились в реакции нуклеофильного замещения атома брома – например, в реакцию с азидом натрия [43, 44]. Полученные азиды **20** использовались для дальнейшего получения 1,2,3-триазол-хинолиновых гетеродимеров **21** и **22** в условиях *click*-реакций. Также хинолины **19** введены в реакции с 4-фторфенолом и 4-

фторанилином [45] (**Схема 10**). Авторы указывают, что продукты алкилирования **23** и **24** обнаружили антимикробную, противовоспалительную и анальгетическую активность.

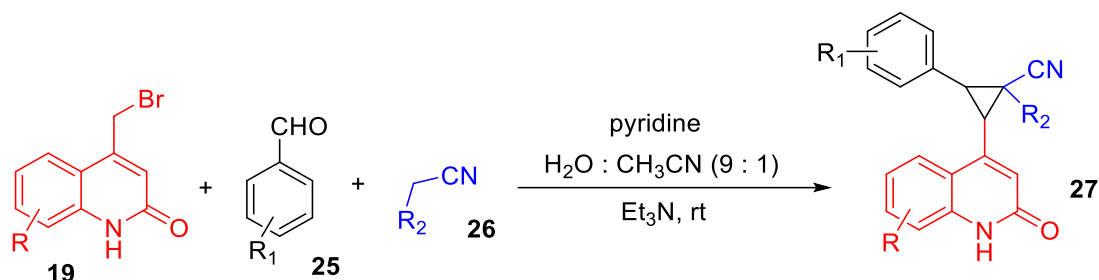
Схема 10



Стоит упомянуть использование 4-(бромметил)хинолин-2-онов **19** в трех-компонентной реакции с ароматическими альдегидами **25** и метиленактивными нитрилами **26** (малонитрилом и др.), приводящей к образованию высокофункционализированных циклопропанов **27** [46] (**Схема 11**). Выходы циклопропанов колеблются от 62 до 84 %. Предполагается, что при добавлении пиридина к реакционной смеси образуется два промежуточных соединения. Хинолин **19** образует соответствующий пиридиновый илид, а альдегид **25** и метиленактивный нитрил **26** образуют продукт конденсации Кнёвенагеля. При дальнейшем добавлении триэтиламина имеет место присоединение по Михаэлю пиридинового илида к про-

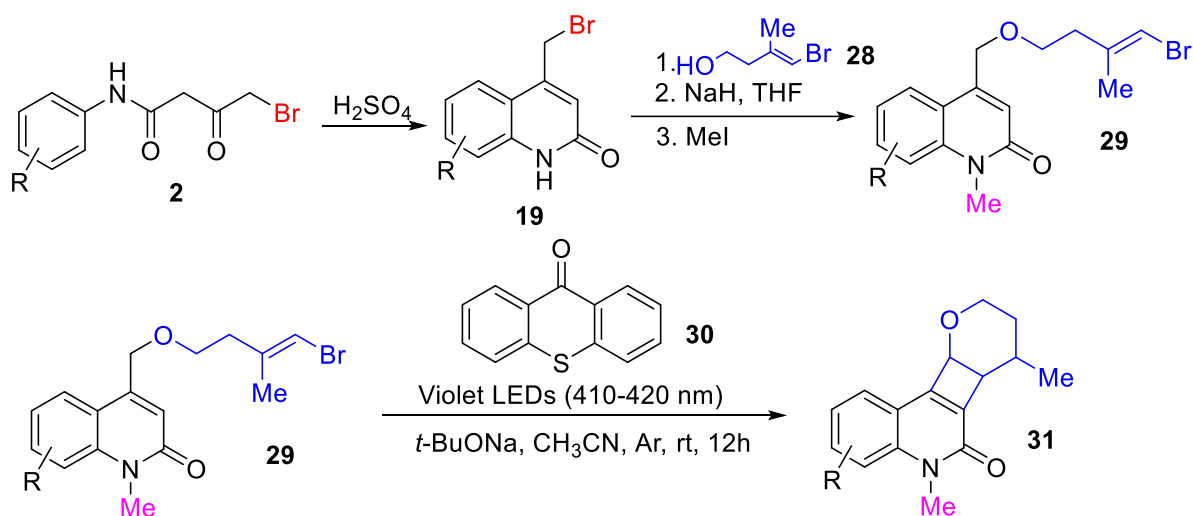
дукту конденсации Кнёвенагеля и циклизация с элиминированием пиридина и образованием циклопропанового цикла [46].

Схема 11



Недавно были описаны [47] реакции циклизации γ -бромацетоацетанилида и его производных. Продукты циклизации **19** далее последовательно вводились в реакцию с гомоаллиловым спиртом **28** и метилировались по атому азота хинолина. Полученные таким образом хинолоны **29** в ходе фотокаталитической перициклической каскадной реакции в присутствии инициатора **30** превращались в оксабицикло[4.2.0]октены **31** (Схема 12):

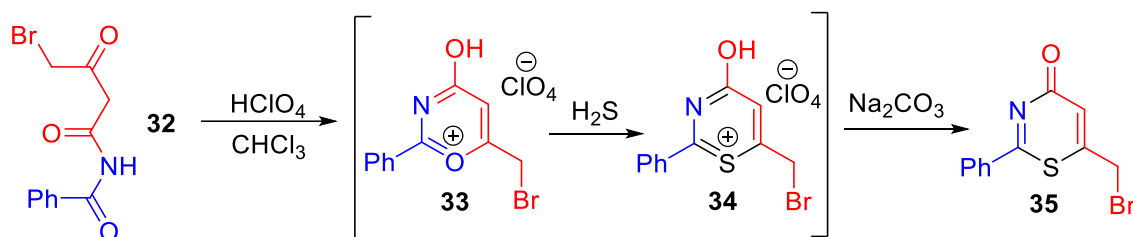
Схема 12



Описано [48] превращение галогенамида **32** в производное 6-(бромметил)тиазина **35**. При добавлении 70%-ной хлорной кислоты к охлажденному раствору амида **32** в хлороформе образовывался продукт внутримолекулярной циклоконденсации – соль 1,3-оксазиния **33**. При пропускании сероводорода через реакционную массу в ходе рециклизации образовывалась соль 1,3-тиазиния

34, которая при дальнейшем добавлении карбоната натрия превращалась в 6-(бромметил)-1,3-тиазин-4-он **35** (Схема 13).

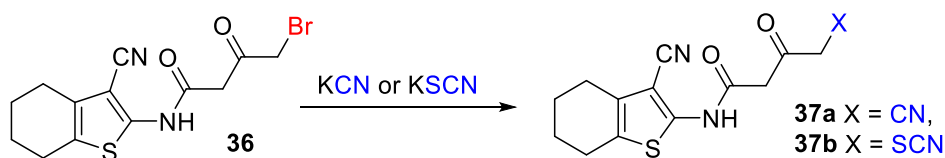
Схема 13



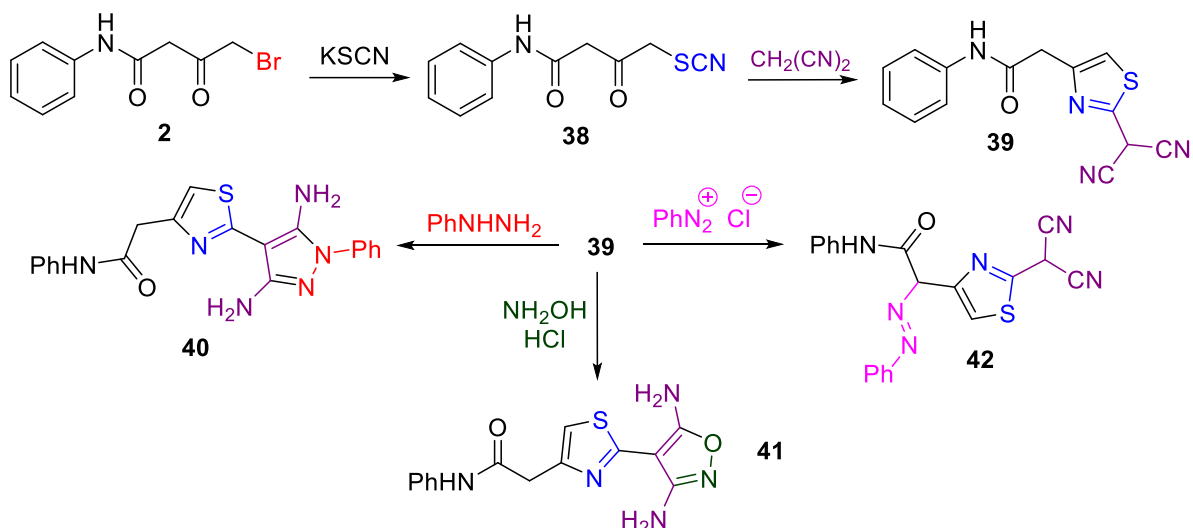
1.2.2 Реакции алкилирования и последующей циклизации γ -галоген- β -кетонамидов

Будучи формально α -галогенкетонами, γ -галоген- β -кетонамиды легко реагируют с различными нуклеофилами с образованием продукта замещения атома брома. Так, в работе [49] описано превращение бромкетонамида **36** – производного 2-аминотиофенов Гевальда, в соответствующий γ -циано- β -кетонамид **37a** и γ -тиоцианато- β -кетонамид **37b** (Схема 14):

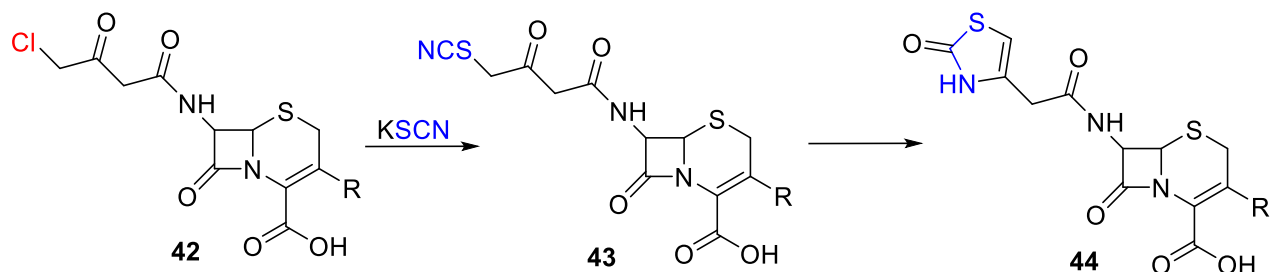
Схема 14



В литературе описано [50] превращение γ -бромацетоацетанилида **2** в соответствующий тиоцианат **38** под действием тиоцианата калия. Полученный γ -тиоцианатоацетоацетанилид **38** далее вводился в различные реакции, например, с малононитрилом, с образованием тиазола **39** (Схема 15). Замещение атома брома на SCN расширяет синтетический потенциал молекулы: так, продукт взаимодействия тиоцианата **38** с малононитрилом впоследствии вводился в реакцию с фенилгидразином, гидроксиламином, солями диазония, что приводило к образованию гетеродимерных молекул **40-42**, содержащих функционализированный (тиазол-4-ил)ацетанилидный фрагмент (Схема 15):



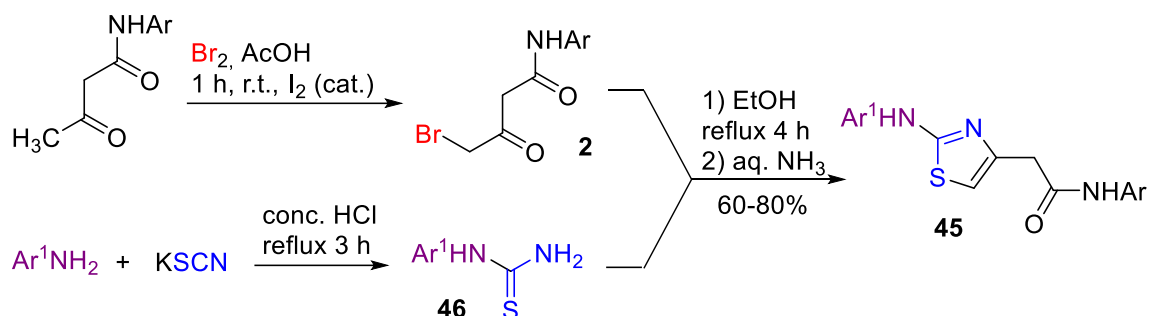
Исследованы [51] реакции производных цефалоспорины **42**, содержащих γ -хлор- β -кетоамидный фрагмент. Обработка соединения **42** тиоцианатом калия приводила к образованию соответствующего тиоцианатокетоамида **43**, который в дальнейшем превращали в тиазолин-2-он **44** (Схема 16):



Реакции алкилирования γ -галоген- β -кетоамидов могут протекать как tandemные процессы, и приводить к образованию продуктов гетероциклизации. В таком контексте их поведение сходно с поведением в аналогичных превращениях α -галогенкетон. В качестве иллюстративных примеров можно упомянуть взаимодействие α -бромацетофена с тиосемикарбазами с образованием тиазолов [52], либо S-алкилирование производных 3-цианопиридин-2(1H)-тиона бромацетофеноном с последующей изомеризацией по Торпу-Циглеру и выделением производных 3-аминотиено[2,3-b]пиридина [53]. Подобные реакции ожидаемы и для γ -галоген- β -кетоамидов. Например, в работе [54] описан синтез 2-

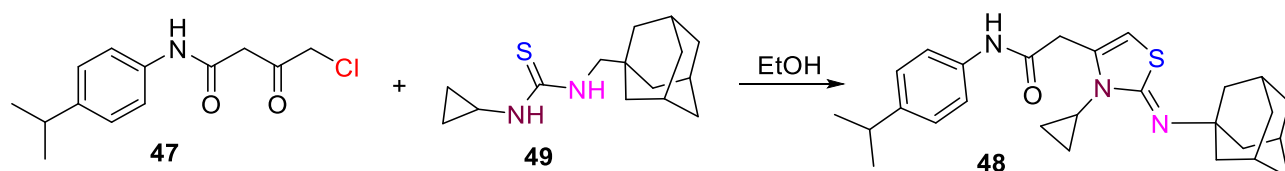
(ариламино)тиазолов **45** из простых исходных реагентов. Ключевой стадией является реакция Ганча бромацетоацетанилидов **2** с арилтиомочевинами **46**, протекающая в кипящем EtOH с хорошими выходами (Схема 17). Ряд соединений **45** обнаруживает антибактериальное действие в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* и *E. faecalis*, а также фунгицидное действие в отношении *A. niger* и *C. albicans*.

Схема 17

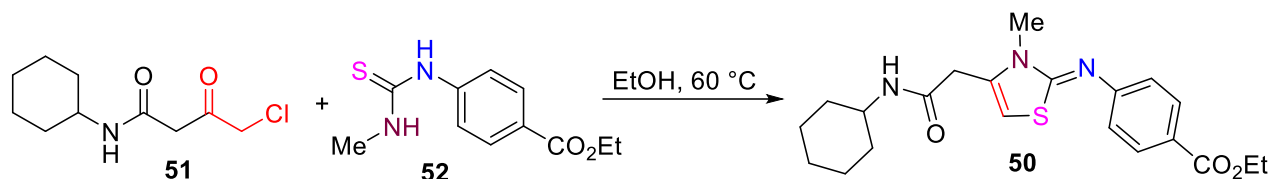


N,N'-Дизамещенные тиомочевины в условиях синтеза Ганча с участием γ -хлор- β -кетоамидов **47** прогнозируемо дают 2-иминотиазолины, как показано на примере образования соединения **48** из тиомочевины **49** [38] (Схема 18).

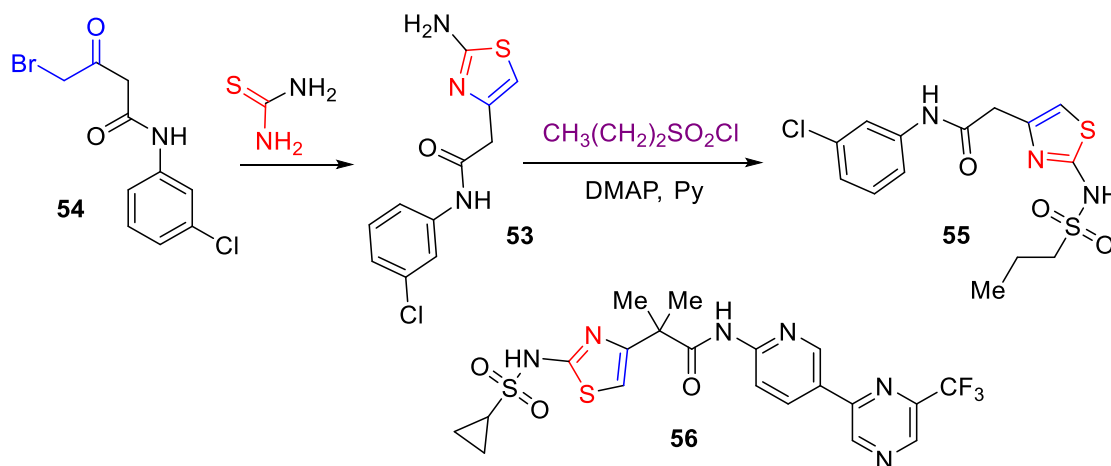
Схема 18



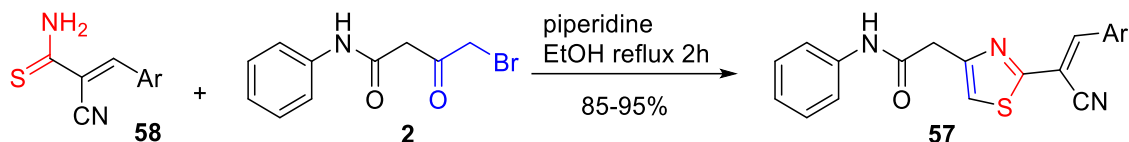
В работе [55] представлены результаты исследований по поиску соединений, ингибирующих активность протеинтирозинфосфатазы 1В (PTP1B) –главного негативного регулятора сигнальных путей инсулина и лептина. Данный фермент является важной мишенью при разработке средств лечения и терапии сахарного диабета 2 типа, ожирения и рака груди [56, 57]. Целевые соединения с заявленной активностью – в частности, 2-иминотиазолин **50** – были синтезированы из γ -хлор- β -кетоамидов и дизамещенных тиомочевин в условиях синтеза Ганча, как показано на примере взаимодействия хлорацетоацетамида **51** и тиомочевины **52** [55] (Схема 19).



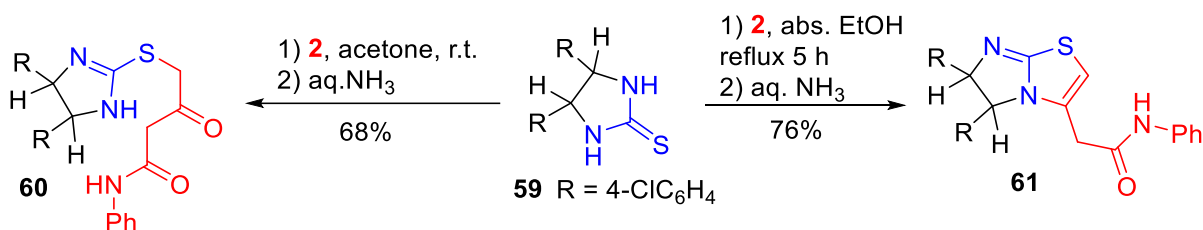
2-Аминотиазол **53**, полученный при взаимодействии γ -бром- β -кетоида **54** с тиомочевинной, вводился в реакцию с пропан-1-сульфонилхлоридом в пиридине в присутствии DMAP [58] (Схема 20). Соединения типа **55** являются first-in-class панселективными ингибиторами цитидин-5'-трифосфатсинтетаз (CTPS1/2), ключевых ферментов в пути синтеза цитидинтрифосфата *de novo*. Дальнейший поиск позволил выявить соединение **56** – ингибитор CTPS1/2 с $IC_{50} < 50$ нМ, дающий заметный фармакологический отклик при пероральном приеме в дозе 10 мг/кг в эксперименте на мышах [58].



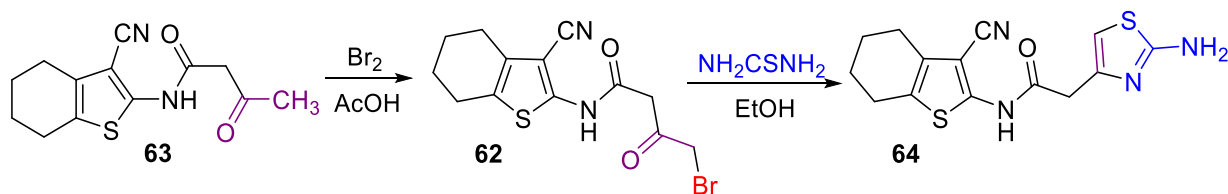
Известны также примеры использования γ -бромацетоацетанилида **2** в подобных синтезах тиазолов по Ганчу. Так, в работе [59] описано получение (*E*)-2-{2-(2-арил-1-циановинил)тиазол-4-ил}-*N*-фенилацетамидов **57** с высокими выходами (вплоть до количественных), при кипячении тиакриламидов **58** в абсолютном спирте с бромидом **2** в присутствии каталитических количеств пиперидина (Схема 21):



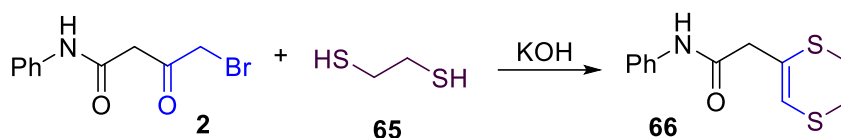
В реакцию также могут вступать циклические тиомочевины. Например, реакция имидазолидин-2-тиона **59** с γ -бромацетоацетанилидом **2** приводит, в зависимости от условий, либо к продукту алкилирования **60**, либо к имидазо[2,1-b]тиазолу **61** [60]. Продукт **60** образуется в ацетоне при комнатной температуре, тогда как кипячение в абсолютном этаноле дает продукт гетероциклизации **61** (Схема 22).



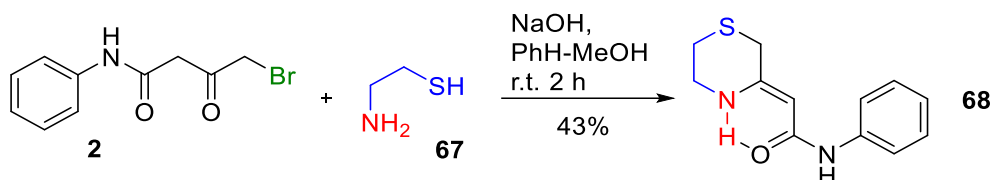
В реакции с тиомочевинами успешно вводятся гетероциклические аналоги γ -бромацетоацетанилида. Так, бромацетоацетамид **62**, полученный прямым бромированием β -кетоамида **63**, реагирует с тиомочевинной с образованием 2-аминотиазола **64** [61] (Схема 23). Стоит отметить, что как тиазол **64**, так и исходный бромид **62** обнаруживают противоопухолевое действие.



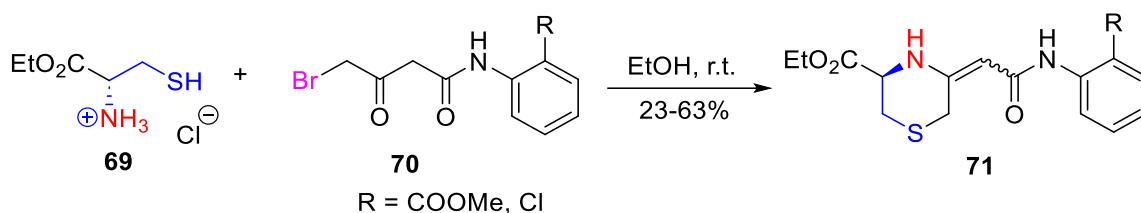
Известны также и реакции с иными S-нуклеофилами. Например, взаимодействие γ -бромацетоацетанилида **2** с 1,2-этандитиолом **65** в присутствии основания приводит к образованию 2,3-дигидро-1,4-дитиина **66** [62] (Схема 24):



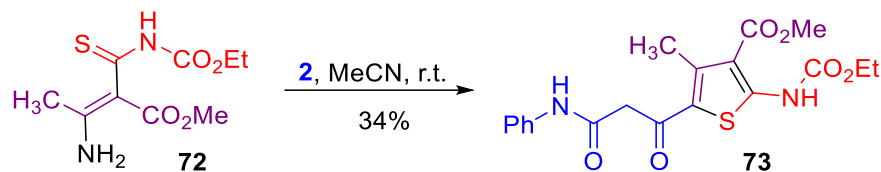
Алкилирование 2-аминоэтанттиола **67** γ -бромацетоацетанилидом **2** протекает региоселективно по атому серы и сопровождается дальнейшей внутримолекулярной циклизацией с участием C=O группы и аминогруппы, и приводит к замещенному тиоморфолину **68** [63] (Схема 25).



В аналогичное превращение вводился гидрохлорид этилового эфира (L)-цистеина **69** [64]. Его реакция с производными γ -бром- β -кетоамида **70** позволила получить производные 1,4-тиазина **71**, хотя и с невысокими выходами (Схема 26).

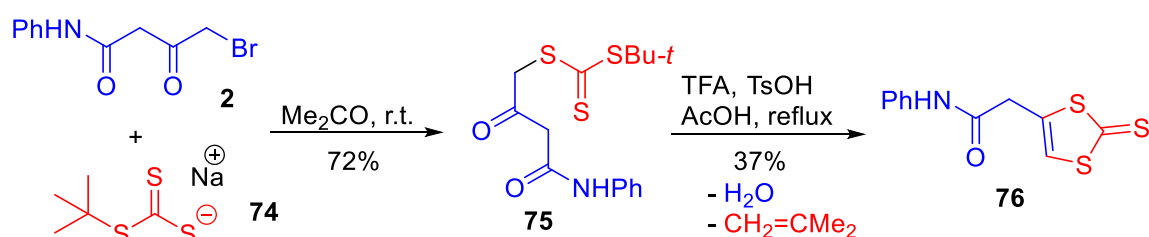


В работе [65] был описан синтез ряда тетразамещенных тиофенов с использованием енаминоэфира **72** и α -галогенкетонсв как исходных соединений. Установлено, что реакция соединения **72** с γ -бромацетоацетанилидом **2** сопровождается внутримолекулярной циклизацией и приводит к полизамещенному тиофену **73** (Схема 27). Тестирование последнего на противовоспалительное действие не выявило выраженной активности.



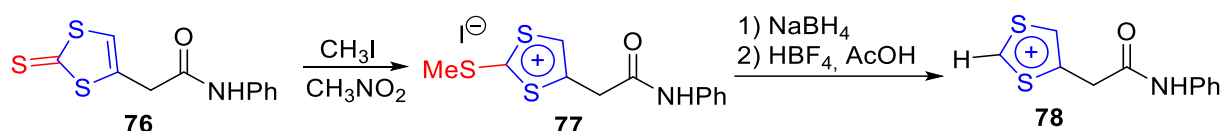
Ещё один пример S-алкилирования с последующей гетероциклизацией с участием γ -бромацетоацетанилида **2** описан в статье О.Я. Нейланда и коллег [66]. Так, взаимодействие *трет*-бутилтритиокарбоната натрия **74** с бромидом **2**, и последующая обработка полученного кетоамида **75** трифторуксусной кислотой и *n*-толуолсульфокислотой в кипящей AcOH приводит к образованию соответствующего 1,3-дитиол-2-тиона **76** (Схема 28).

Схема 28



Данный продукт оказался удобным предшественником для получения новых солей 1,3-дитиолия [66]. Так, реакцией с иодметаном в MeNO_2 был получен иодид **77**, из которого восстановлением в две стадии была получена соль дитиолия **78** (Схема 29).

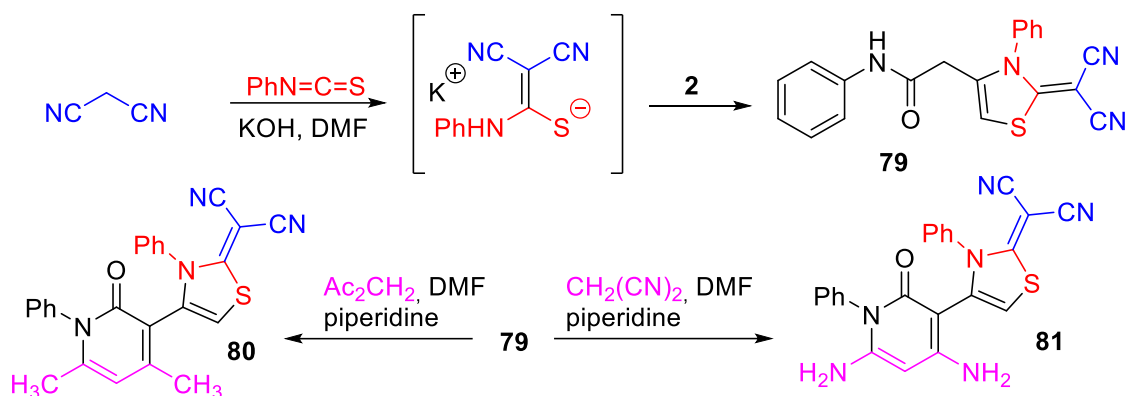
Схема 29



Метиленактивные соединения – например, малононитрил – вводились в реакцию с фенилизотиоцианатом с последующей обработкой γ -бромацетоацетанилидом **2** [67]. Полученный тиазолин **79** обнаруживает свойства метиленактивного соединения и является удобным исходным реагентом для полу-

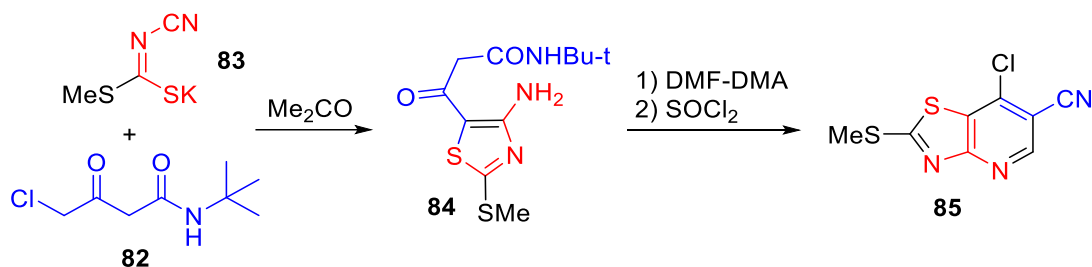
чения ряда полигетероциклических ансамблей – например, для синтеза пиридин–тиазолиновых гибридов **80** и **81** (Схема 30):

Схема 30



В работе [68] был представлен пример построения гетероциклической системы тиазоло[4,5-*b*]пиридина на основе γ -хлоркетоамида **82**. Алкилирование тиолата **83** хлоридом **82** приводит к (4-аминотиазол-5-ил)кетоамиду **84**, дальнейшая обработка которого диметилацеталем ДМФА и далее хлористым тионилем дает тиазоло[4,5-*b*]пиридин **85** (Схема 31):

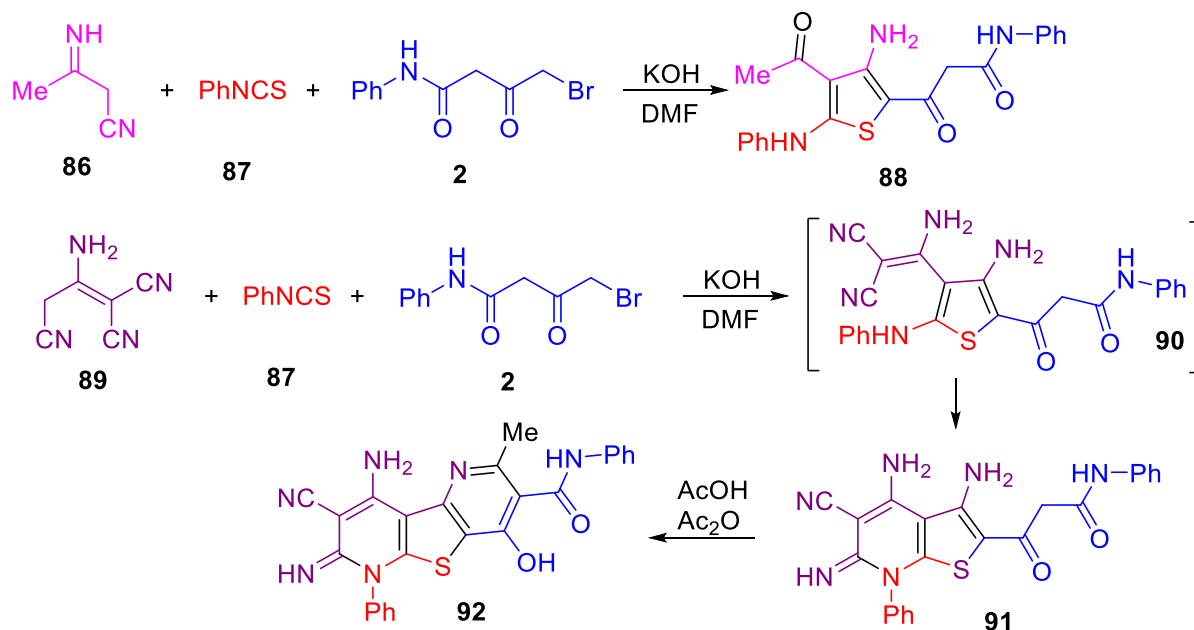
Схема 31



Описано [69] использование γ -бромацетоацетанилида **2** для получения тиофенов, тиенопиридинов и других гетероциклических систем (Схема 32). Например, реакция γ -бромацетоацетанилида **2** с продуктом взаимодействия димера ацетонитрила **86** и фенилизотиоцианата **87** приводила к образованию полифункционализированного тиофена **88**. Использование димера малононитрила **89** вместо нитрила **86** протекает более сложным образом, и приводит к тиено[2,3-*b*]пиридину **91**. Предположительно, реакция протекает через промежуточное образование тиофена **90**. Кипячение тиенопиридина **91** в уксусной кислоте в присутствии ук-

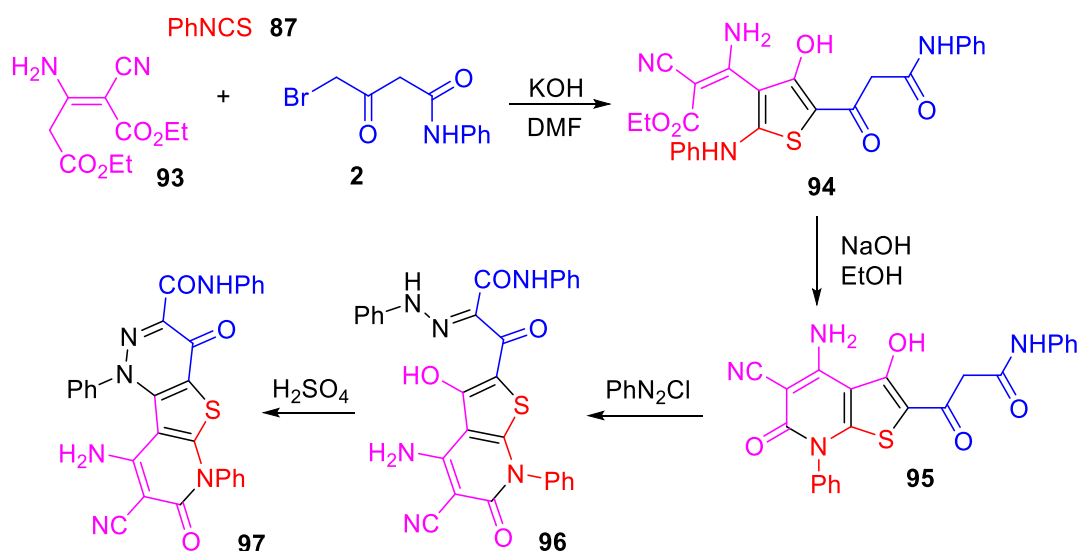
сусного ангидрида сопровождается дальнейшей гетероциклизацией и ведет к пиридотиенопиридину **92**.

Схема 32



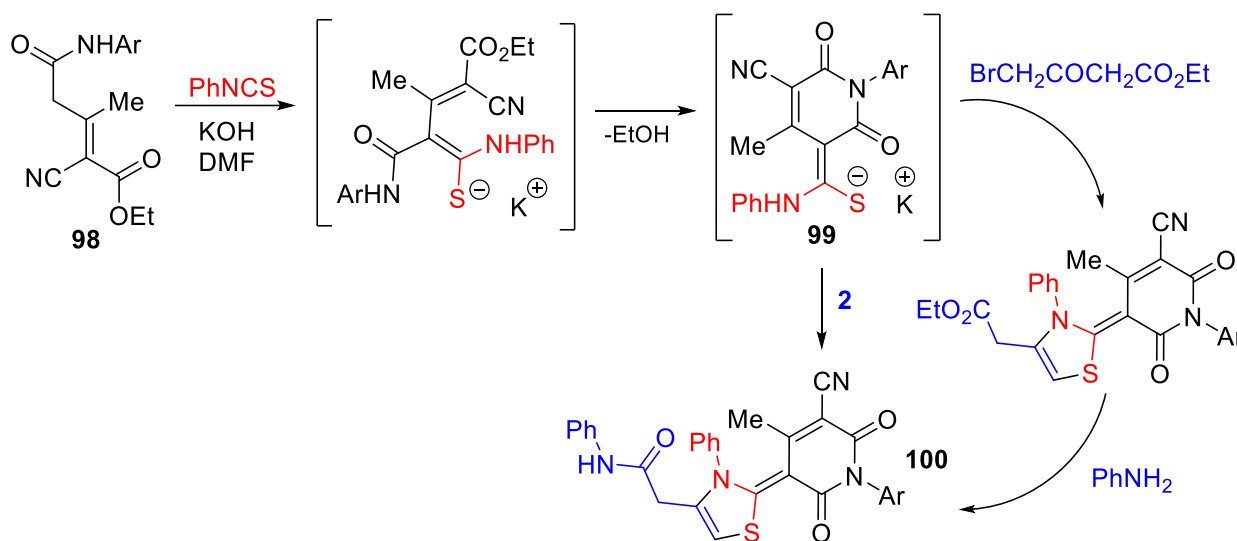
В аналогичной реакции с участием димера цианоуксусного эфира **93** удалось выделить интермедиат каскадного процесса – тиофен **94** (Схема 33). Нагревание тиофена **94** в этаноле в присутствии NaOH привело к образованию тиено[2,3-*b*]пиридина **95**. Последний оказался удобной платформой для получения полизамещенных тиенопиридинов **96** и **97** [69].

Схема 33

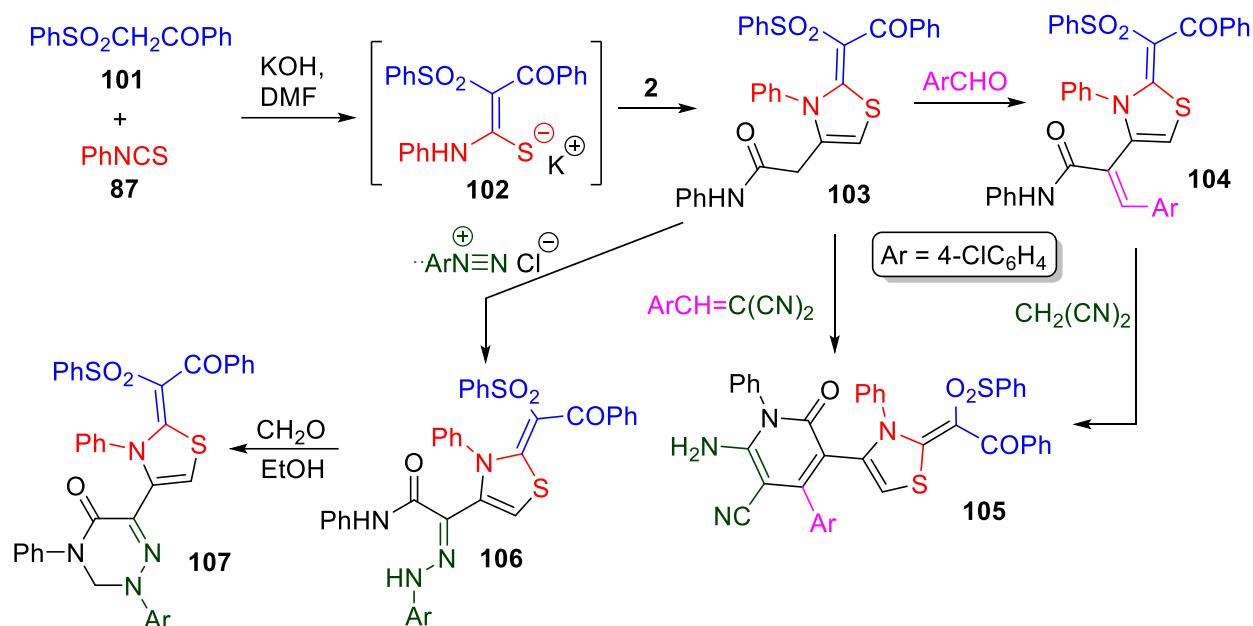


Взаимодействие метиленактивного соединения **98** с фенилизотиоцианатом **87** приводит к образованию тиолата **99**. При обработке данной соли γ -бромацетоацетанилидом **2** образуется производное тиазолина **100** [70]. Альтернативный способ получения соединения **100** заключается в обработке тиолата **99** бромацетоуксусным эфиром с последующим взаимодействием с анилином (Схема 34):

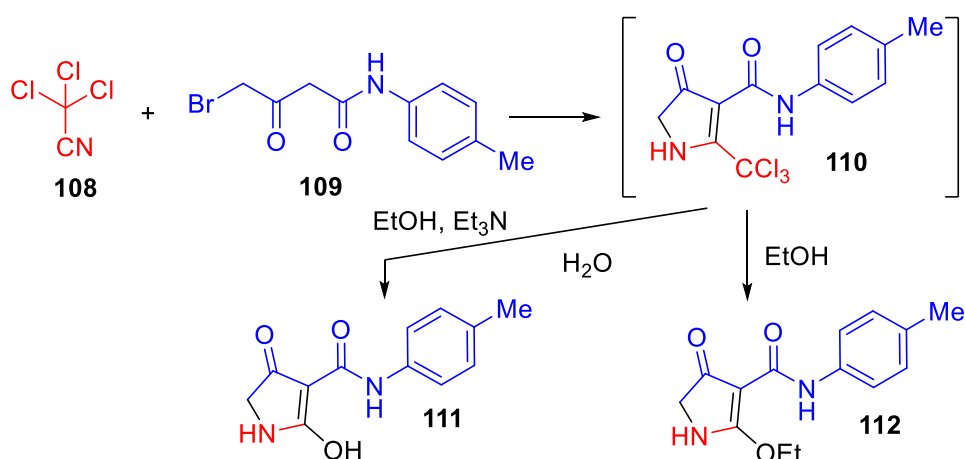
Схема 34



При взаимодействии фенилсульфонилацетофенона **101** с фенилизотиоцианатом (**87**) в присутствии KOH образуется калиевая соль **102**, обработка которой γ -бромацетоацетанилидом (**2**) *in situ* приводит к (тиазолин-4-ил)ацетанилиду **103** [71]. За счет наличия двух электроноакцепторных фрагментов при метиленовой группе (тиазолин-4-ил)ацетанилид **103** обнаруживает свойства СН-кислоты, и вступает в реакцию конденсации с ароматическими альдегидами по Кнёвенагелю (например, с 4-хлорбензальдегидом), а также реакцию Михаэля с арилиденмалонитрилами и в реакцию азосочетания с солями диазония —образуя соответственно циннаманилид **104**, 6-амино-5-цианопиридин-2(1H)-он **105** и арилгидразон **106**. Стоит отметить, что при кипячении арилгидразона **106** с HCHO в спиртовом растворе происходит замыкание частично насыщенного 1,2,4-триазинового цикла и образование соединения **107** (Схема 35).



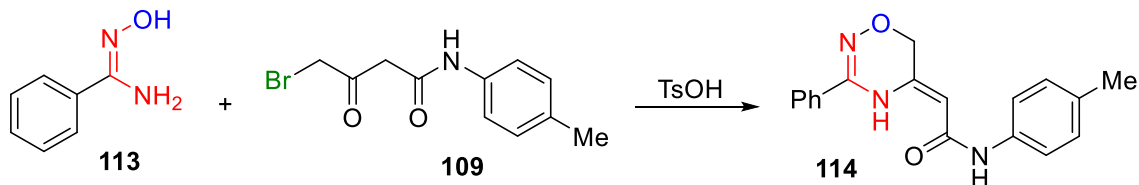
Реакция трихлорацетонитрила **108** с γ -бромацетоацеттолуидом **109** протекает с образованием производных пирролина [72]. Предполагается, что изначально происходит образование интермедиата **110** и далее, в зависимости от условий реакции, образуются либо производное тетрамовой кислоты **111** (при проведении реакции в кипящем этаноле в присутствии Et_3N с последующей обработкой водой), либо, при проведении реакции в EtOH – эфир (**112** (Схема 36)). Авторы [72] отмечают, что продукты **111**, **112** существуют в различных таутомерных формах.



В работе [73] описано получение производного 1,2,4-оксадиазина **114** на основе производного γ -бромацетоацеттолуидида **109** (Схема 37). Так, взаимодей-

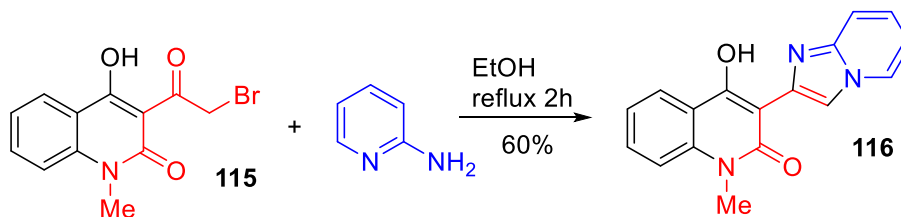
ствии γ -бром- β -кетоамида **109** с амидоксимом **113** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты протекает как тандемный процесс О-алкилирования–гетероциклизации и приводит к целевому оксадиазину **114**.

Схема 37



Гетероциклический γ -бром- β -кетоамид, 3-(бромацетил)-4-гидроксихинолин-2-он **115**, был предложен [74] как активный алкилирующий агент в реакциях с различными S-, N- и O-нуклеофилами. В качестве примера тандемной реакции алкилирования–последующей гетероциклизации можно привести взаимодействие с 2-аминопиридином, которое ведет к имидазопиридину **116** (Схема 38):

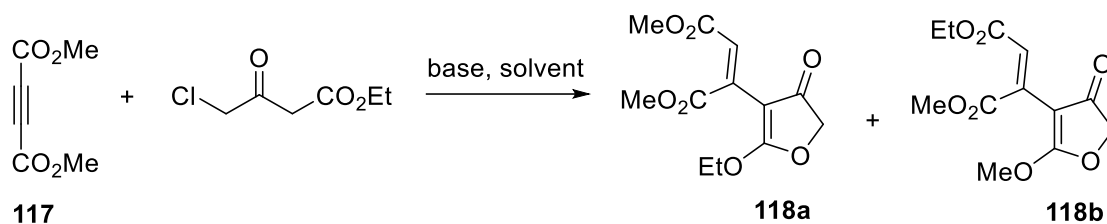
Схема 38



1.2.3 Прочие реакции γ -галоген- β -кетоамидов

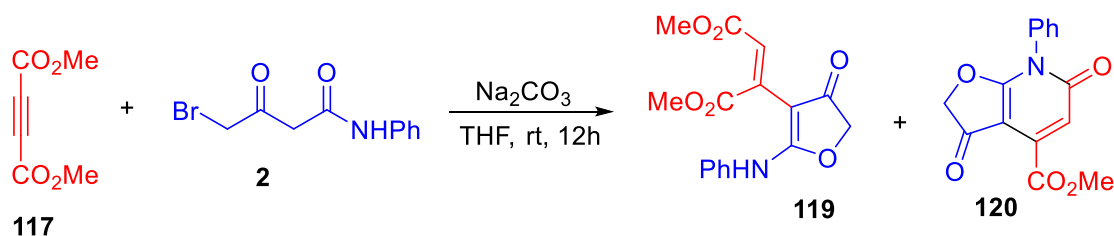
Авторы работы [75] детально исследовали возможность синтеза фуран-3-онов при взаимодействии γ -галогендикарбонильных соединений и активированных алкинов. Так, например, при взаимодействии ДМАД (диметилацетилендикарбоксилата) **117** и γ -хлорацетоуксусного эфира образуется смесь двух изомерных фуранонов **118a** и **118b** (Схема 39):

Схема 39



Однако, при замене γ -хлорацетоуксусного эфира на γ -бромацетоацетанилид **2**, помимо ожидаемого фуран-3-она **119** наблюдалось образование фуропиридина **120** [75] (Схема 40):

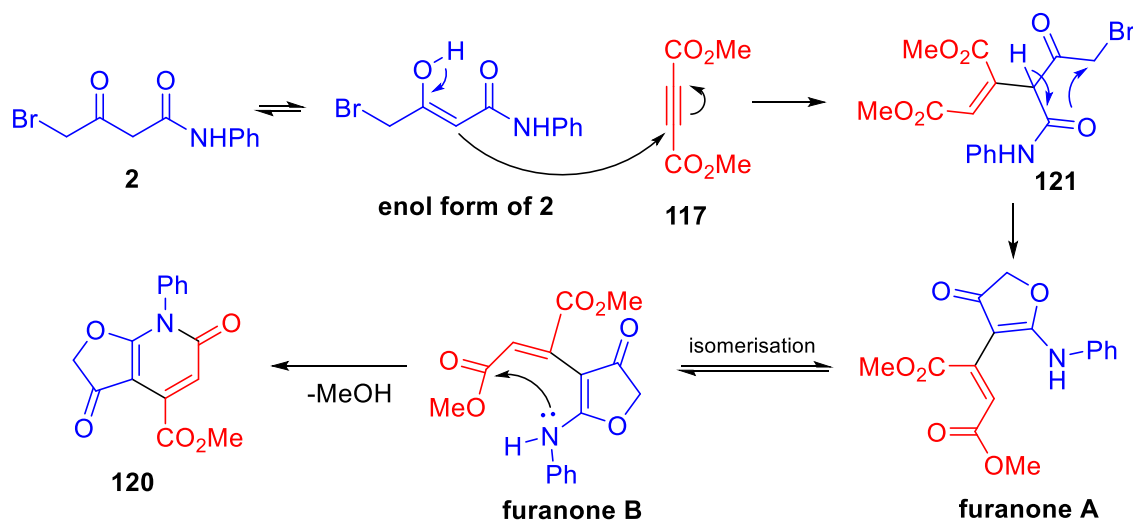
Схема 40



Соотношение продуктов можно регулировать, меняя условия синтеза. Так, при проведении реакции в присутствии десятикратного избытка уксусной кислоты при нагревании получали только соединение **120**. Использование избытка пивалиновой кислоты также приводило к фуропиридину **120**, но с еще бóльшим выходом.

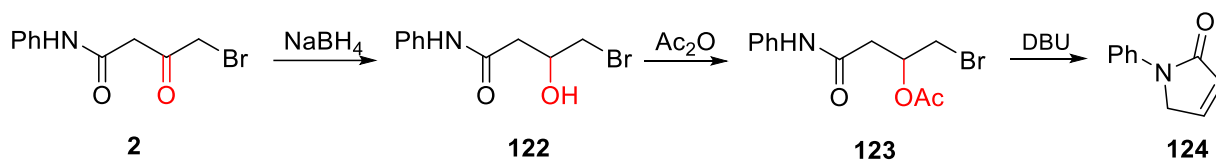
По мнению авторов [75], образование фуропиридина **120** начинается со стадии образования аддукта Михаэля **121** путем присоединения енольной формы бромацетоацетанилида **2** к диметилацетилендикарбоксилату **117**. Предполагается, что после внутримолекулярной циклизации аддукта **121** образуется фуранон (А), который претерпевает термически индуцированную $(Z) \rightarrow (E)$ изомеризацию двойной связи с формированием нового интермедиата – фуран-3-она (В). Взаимное расположение метоксикарбонильной группы и анилинового остатка позволяет осуществить гетероциклизацию с формированием пиридинового фрагмента и образованием фуропиридина **120** (Схема 41).

Схема 41

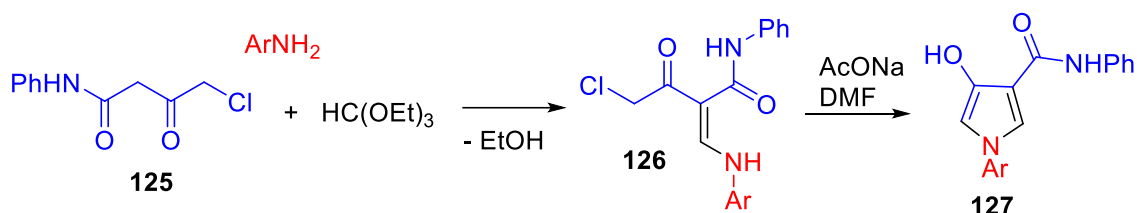


С целью получения пирролин-2-онов γ -бромацетоацетанилид **2** и его аналоги подвергались восстановлению под действием NaBH_4 [76]. Продукт селективного восстановления кетогруппы, β -гидроксиамид **122** далее ацилировался уксусным ангидридом с образованием соответствующего О-ацетильного производного **123**, которое в присутствии основания (диазабициклоундецена, DBU) превращалось в 3-пирролин-2-он **124** (Схема 42).

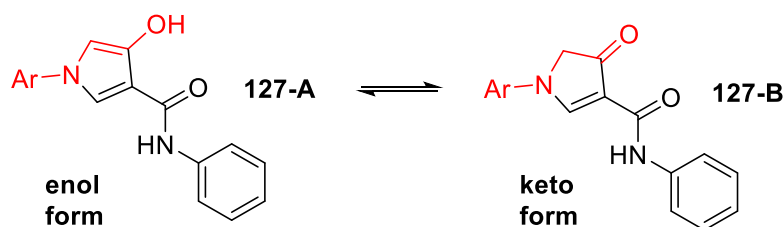
Схема 42



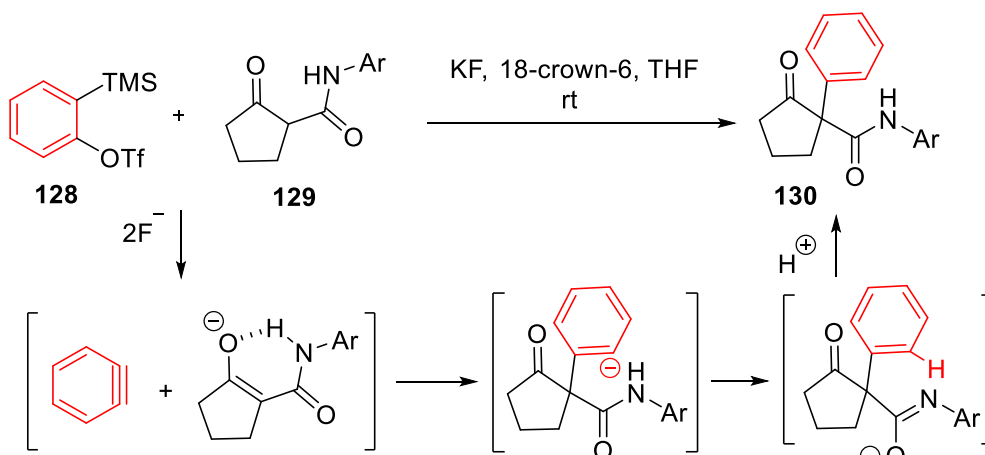
Авторы отмечают, что подобные структуры γ -лактамов, получаемые из соответствующих γ -бром- β -кетоамидов, потенциально могут быть прекурсорами для синтеза препарата митомицина. Использование похожих структур для получения азиридинсодержащих соединений, аналогичных митомицину, описано в статье [77]. В работе Отто Вольфбайса и Ганса Юнека [78] была описана конденсация γ -хлорацетоацетанилида **125** с ароматическими аминами и триэтилортоформиатом (Схема 43). Нагревание полученных енаминокетонов **126** в присутствии ацетата натрия в ДМФА приводит к интересным функционально замещенным пирролам **127** со свободными положениями 2(5).



Примечательно, что пиррол-3-карбоксанилиды **127** могут существовать в двух основных таутомерных формах, соотношение которых определяется природой растворителя. Например, в растворе CDCl_3 соединение **127** практически полностью существует в енольной форме **127-A**, в то время как в CF_3COOD преобладает кетонная форма **127-B** [78] (Схема 44).

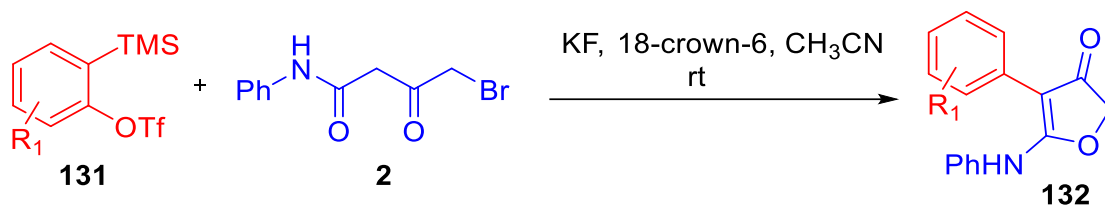


В 2012 г. была описана реакция прямого α -арилирования вторичных β -кетоамидов [79]. Дегидробензол, генерируемый под действием фторид-анионов из *орто*-(триметилсилил)фенилтрифлата **128**, способен реагировать с метиленактивными соединениями, например, с кетоамидом **129**, с образованием продукта арилирования **130** (Схема 45):



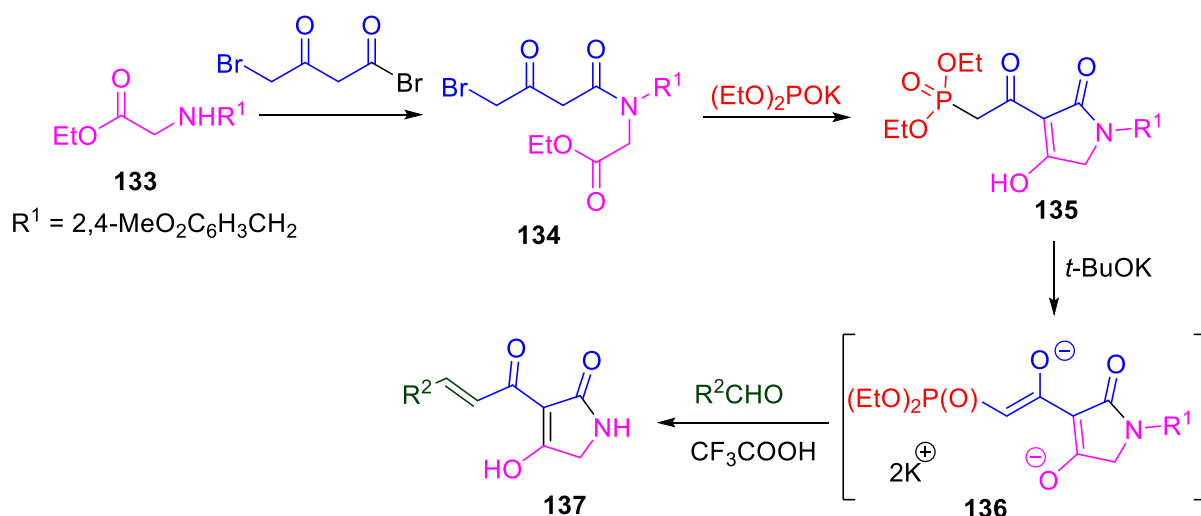
Недавно авторы работы [80] использовали в аналогичной реакции γ -бромацетоацетанилид **2**. Однако в этом случае, хотя арилирование и реализуется, но также имеет место гетероциклизация, приводящая к образованию фуран-3-онов **132** (Схема 46).

Схема 46



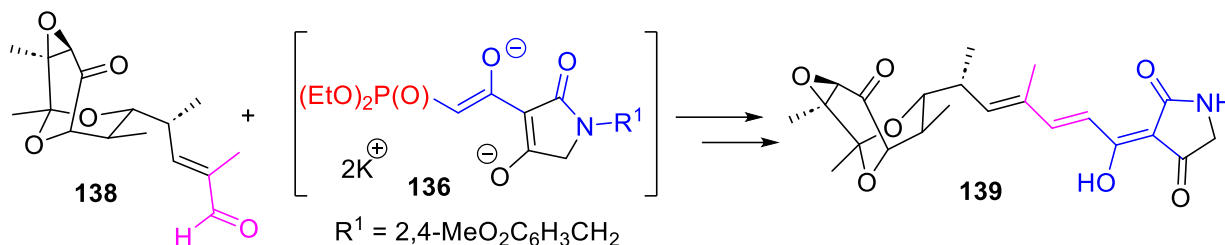
Авторами [81] предложено использование γ -бром- β -кетоамида **134** для получения гетероциклических аналогов реагента Эммонса. Так, кетоамид **134** получали при взаимодействии эфира **133** с γ -бромацетоацетилбромидом. Далее кетоамид **134** обрабатывали калиевой солью диэтилфосфита, что вело к образованию производного ацилтетрамовой кислоты **135**. Последующая обработка *трет*-бутоксидом калия давала дианион **136**, который вводился в реакцию с различными альдегидами с образованием (R^2 -акрилоил)тетрамовых кислот **137** (Схема 47). 2,4-Диметоксибензильная защитная группа удалялась из аддуктов Эммонса под действием трифторуксусной кислоты.

Схема 47



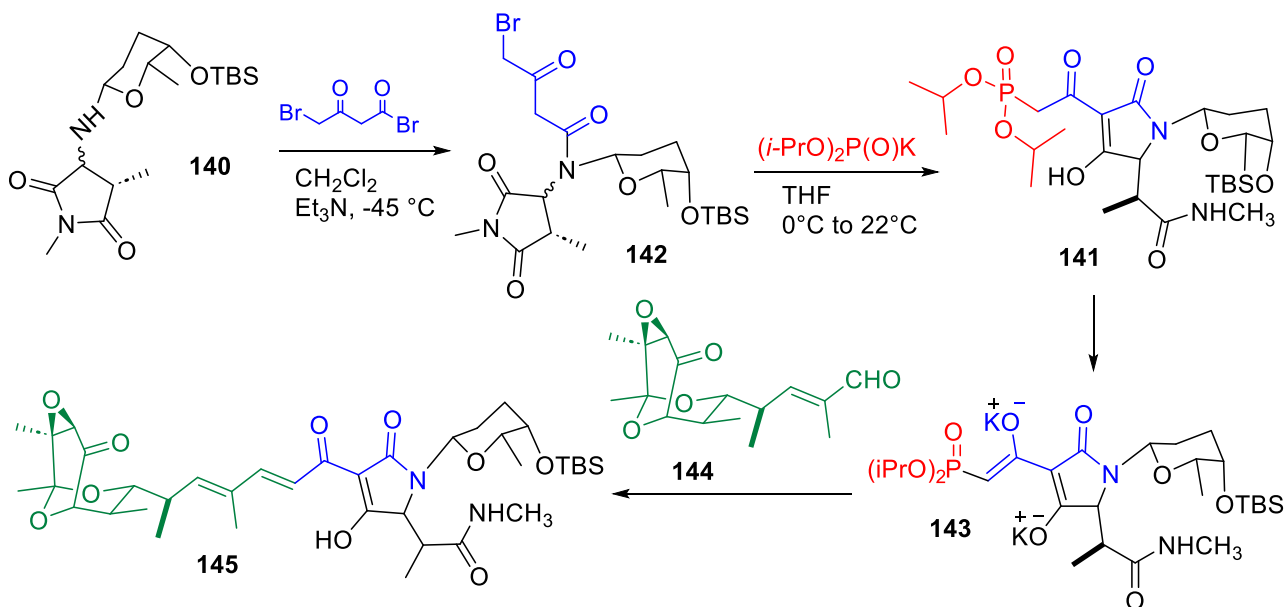
Аналогичная схема была использована в другой работе [82], посвященной получению антибиотика (–)-тирандамицина А **139**. Ключевой стадией являлось взаимодействие дианиона **136** с альдегидом **138**, что и приводило к образованию (–)-тирандамицина А **139** (Схема 48):

Схема 48



Аналогичное превращение также было осуществлено в другой работе Шлессингера, в которой изучалось получение антибиотика стрептолидигина [83]. Ключевым реагентом, необходимым для дальнейшего получения реагента Эммонса **141**, являлся бромацетоацетамид **142** (Схема 49).

Схема 49



В работе [84] был проведён аналогичный синтез с использованием γ -бром- β -кетоамида **134**. Примеры структур, полученных конденсацией Уодсворта–Хорнера–Эммонса с использованием кетофосфонатов – производных бромацетоацетамида **134**, представлены на рисунке 3. Полученные производные ацилтетрамовых кислот **146–148** были протестированы на противомикробное действие.

Большинство соединений показало хорошую активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным анаэробам *in vitro*, а также к стафилококкам.

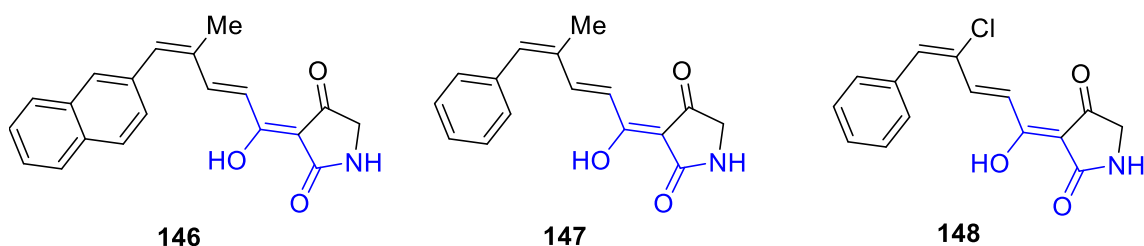
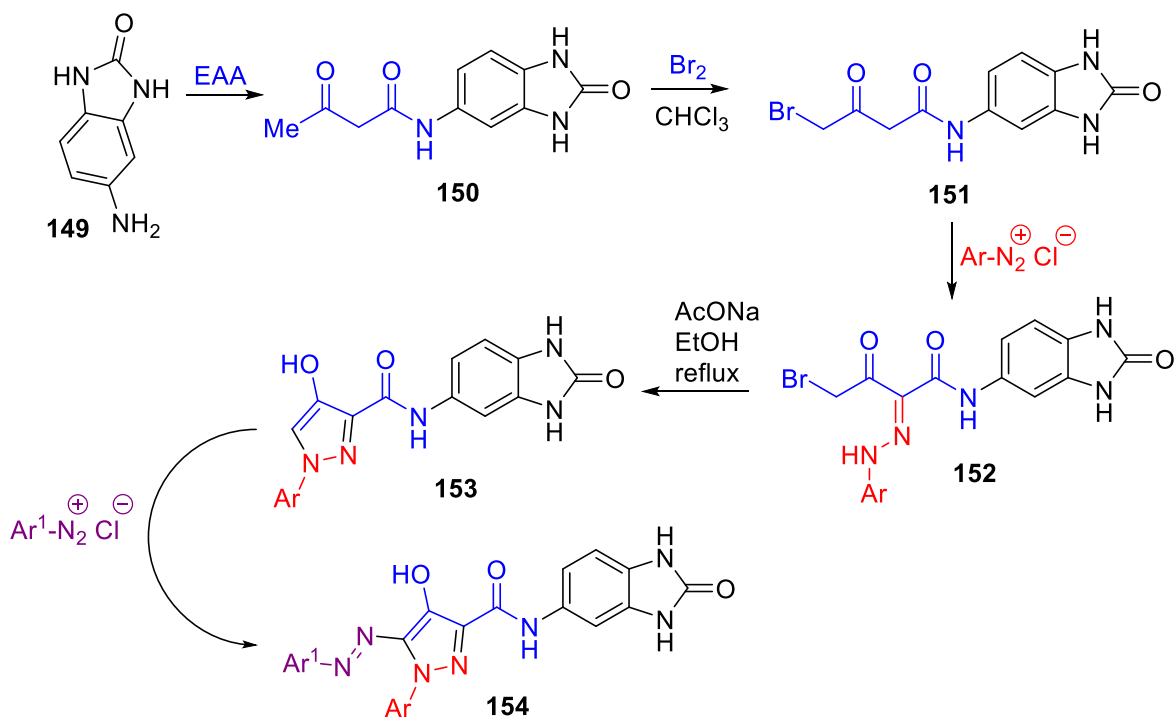


Рисунок 3

На основе γ -бром- β -кетоамида **151**, содержащего бензимидазолоновый фрагмент, были получены аналоги красителя тартразина – производные сульфанилазо-4-пиразолона [85] (Схема 50).

Схема 50



Авторы отмечают, что в ИК-спектрах соединения **152** присутствуют 3 полосы поглощения карбонильной группы – 2 сильных сигнала при 1680 и 1635 cm^{-1} и слабую полосу в области 1630 cm^{-1} . Первые две полосы были отнесены к амидным группам, а третье колебание соответствует бромацетильной группе. Такое низкое значение указывает на сопряжение карбонильной группы и возможным образованием водородной связи, что подтверждает гидразонную форму соединений **152**.

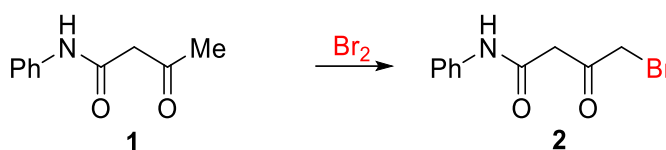
При кипячении в этиловом спирте в присутствии ацетата натрия соединений **152** наблюдалось образование пиразолонов **153**, которые существуют в енольной форме. Дальнейшая обработка пиразолов **153** солями сульфарилдiazония приводила к образованию азокрасителей **154**.

Резюмируя вышесказанное, стоит отметить, что γ -галоген- β -кетоамиды несомненно представляют интересную молекулярную платформу для получения широкого круга как ациклических, так и гетероциклических соединений, многие из которых являются перспективными ввиду наличия практически важных свойств. В то же время, синтетический потенциал γ -галоген- β -кетоамидов, и бромацетоацетанилида в частности, до настоящего времени остается не в полной мере раскрытым. Решению некоторых проблем, связанных с расширением границ химии γ -бромацетоацетанилида, и посвящено настоящее диссертационное исследование.

Глава 2. Обсуждение результатов²

Как было отмечено ранее, γ -галоген- β -кетоамиды являются соединениями с большим синтетическим потенциалом. Целью данного исследования было получение новых гетероциклических соединений на основе γ -бромацетоацетанилида **2**. Синтез исходного γ -бромацетоацетанилида **2** осуществлен путем прямого бромирования ацетоацетанилида **1** в хлороформе по известной методике [24] (Схема 51).

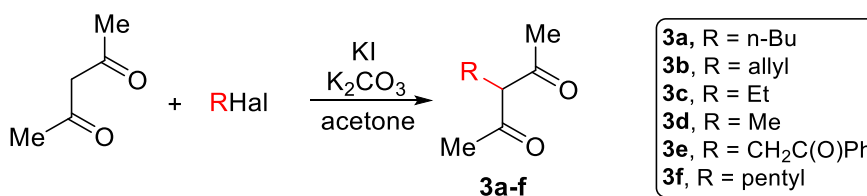
Схема 51



2.1 Синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе γ -бромацетоацетанилида [14, 15]

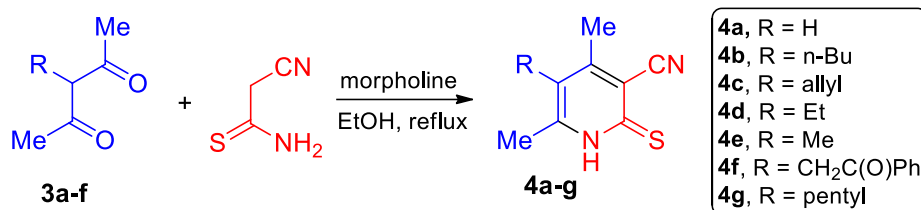
Для синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе γ -бромацетоацетанилида **2** был получен ряд исходных 3-цианопиридин-2-(1H)-тионов. Для этого ацетилацетон вводился в реакцию алкилирования по известной методике [86], предполагающей обработку ацетилацетона алкилгалогенидами в присутствии поташа и йодида калия в кипящем ацетоне (Схема 52). Образующиеся 2-замещенные пентан-2,4-дионы **3** очищали перегонкой в вакууме.

Схема 52



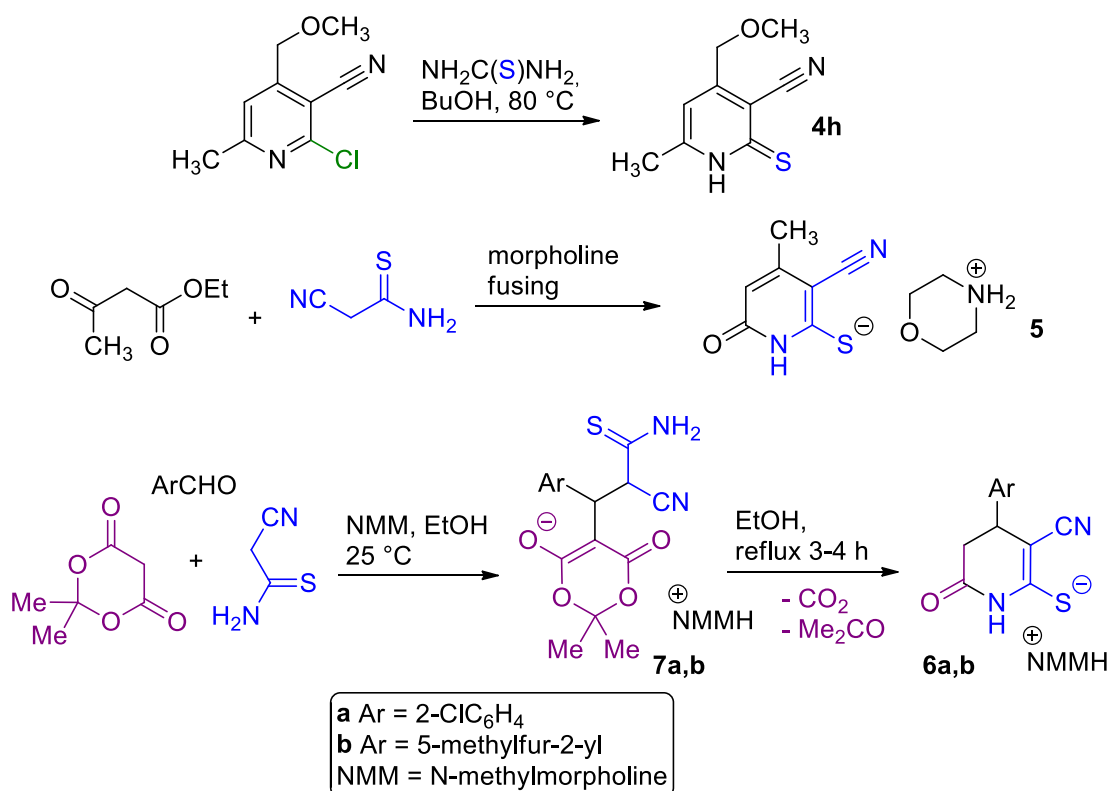
3-Цианопиридин-2(1H)-тионы **4a-g** были получены при взаимодействии ацетилацетона и его замещенных производных **3a-f** с цианотиоацетамидом в присутствии морфолина по Гуарески-Торпу (Схема 53) [87].

² Глава 2 имеет независимую от Главы 1 нумерацию и способ обозначения структур.



При нагревании 6-метил-4-(метоксиметил)-2-хлорникотинитрила с тиомочевинной в бутаноле получали соединение **4h** [88]. Тиолат **5** был получен при взаимодействии ацетоуксусного эфира, цианотиоацетамида и морфолина [89], а тиолаты **6a,b** были получены по методике [90, 91], исходя из цианотиоацетамида, ароматических альдегидов и кислоты Мельдрума с последующей внутримолекулярной циклизацией аддуктов Михаэля **7a,b** (Схема 54).

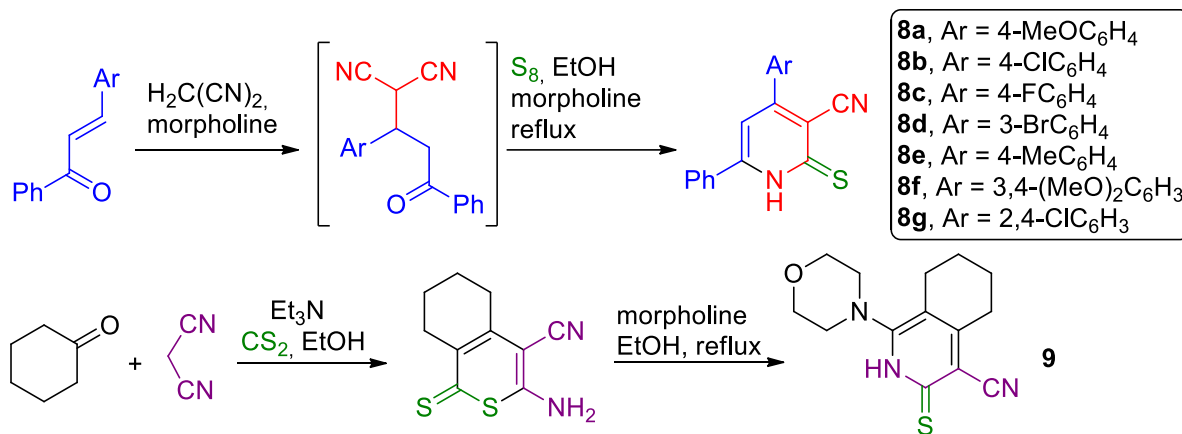
Схема 54



Некоторые пиридин-2-тионы **8a-g** были получены на основе халконов по известной методике – через реакцию с малонитрилом и последующей обработкой элементарной серой в присутствии морфолина [92]. 1-Морфолино-3-тиоксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил **9** был синтезирован по из-

вестной схеме [93-96], исходя из сероуглерода, малононитрила и циклогексанона, с последующей рециклизацией образующегося 2-тиоксо-2Н-тиопирана под действием морфолина (Схема 55).

Схема 55



Взаимодействие γ-бромацетоацетанилида **2** с S-нуклеофилами **4a-h** и **5** протекает через стадию образования продуктов прямого алкилирования **10**, которые при дальнейшем нагревании в присутствии основания легко подвергаются циклизации по Торпу-Циглеру с образованием производных тиено[2,3-b]пиридина **11a-h** и **13** с хорошими выходами (Схема 56). Выделением из реакционной смеси продукта **10d** была подтверждена структура промежуточных соединений.

Строение полученных соединений подтверждено с помощью методов ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также РСА (Рисунок 4). Структуры и выходы полученных соединений **11a-h** представлены в таблице 1.

Исходя из литературных данных [97, 98] предполагается, что каскадная циклизация протекает через стадию образования карбаниона **A**. Внутримолекулярная атака карбаниона по атому углерода нитрильной группы приводит к образованию аниона **B**, который превращается в имин **C**. Далее имин **C** претерпевает превращение в более стабильную aromaticкую форму тиенопиридина.

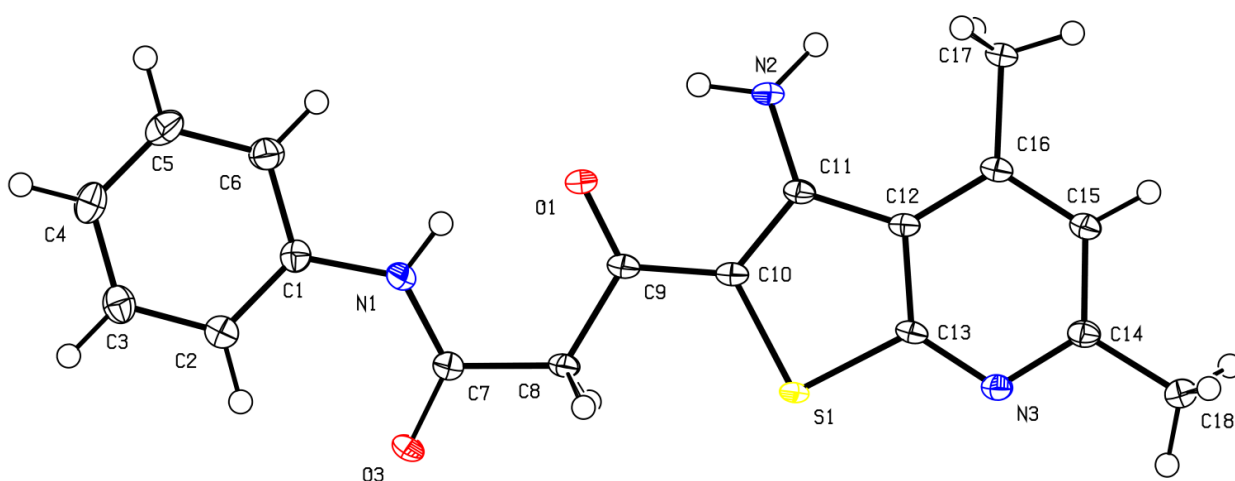
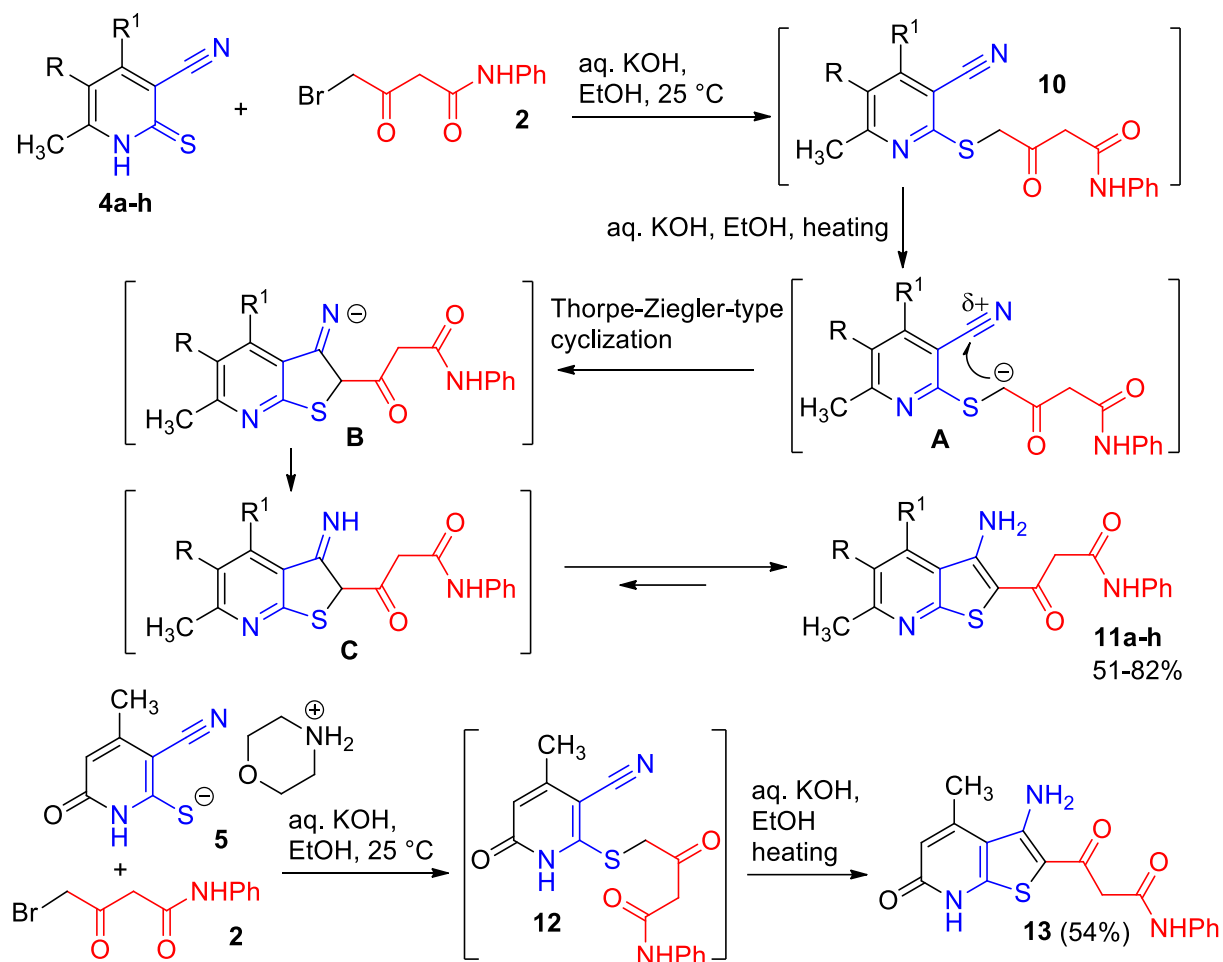
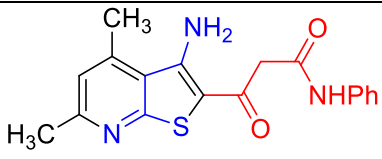
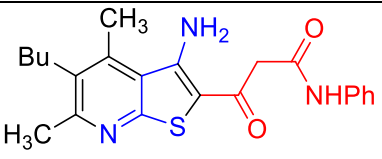
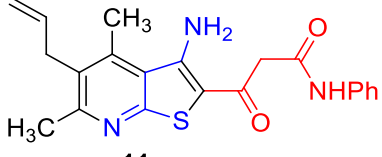
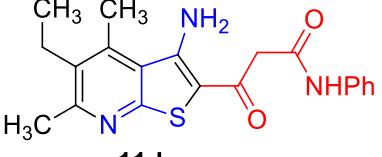
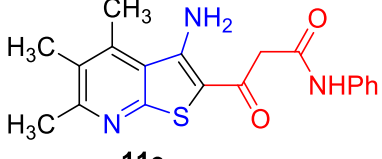
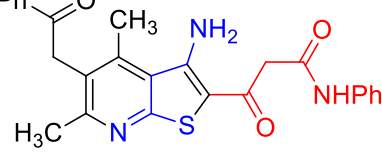
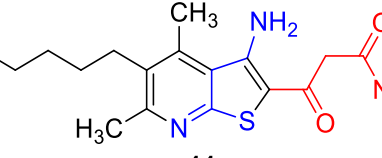
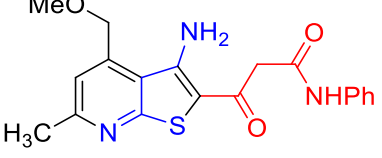


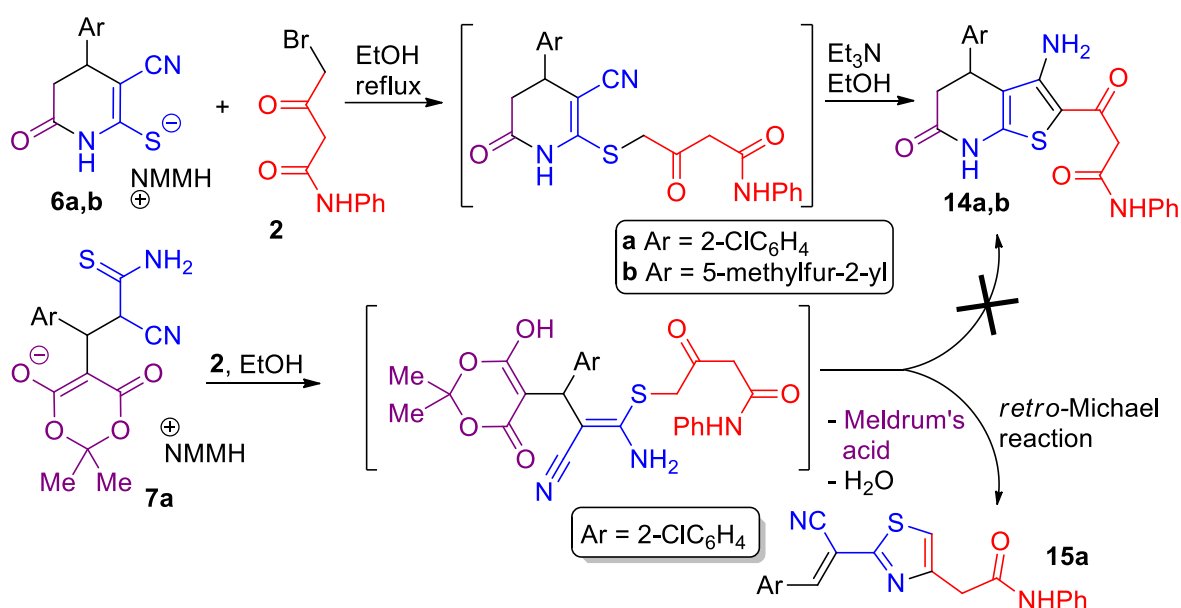
Рисунок 4 – Строение 3-(3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамида **11a** по данным PCA

Таблица 1 – Структура и выходы соединений **11a-h**

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 11a	51	 11b	70
 11c	79	 11d	82
 11e	81	 11f	82
 11g	76	 11h	77

1,4,5,6-Тетрагидропиридин-2-тиолаты **6** вступают в реакцию с γ -бромацетоацетанилидом **2** схожим образом (Схема 57).

Схема 57



При нагревании в EtOH в присутствии триэтиламина наблюдается образование β -кетоамидов, содержащих фрагмент 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*b*]пиридина **14**. Однако, стоит отметить, что при обработке γ -бромацетоацетанилидом **2** предшественника тиолата **6a** – аддукта Михаэля **7a**, наблюдается конкурирующая реакция с образованием тиазола **15a** по Ганчу. Предполагается, что продукт S-алкилирования подвергается ретро-реакции Михаэля с отщеплением кислоты Мельдрума.

ИК-спектры продуктов **11**, **13**, **14** демонстрируют интенсивную полосу поглощения, соответствующую валентным колебаниям связей N–H в области 3167–3491 cm^{-1} . Наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям карбонильных групп CONHPh при 1651–1679 cm^{-1} . Однако, полоса поглощения кетонной группы $\nu(\text{C}=\text{O})$ претерпевает батохромный сдвиг и появляется в области 1585–1601 cm^{-1} .

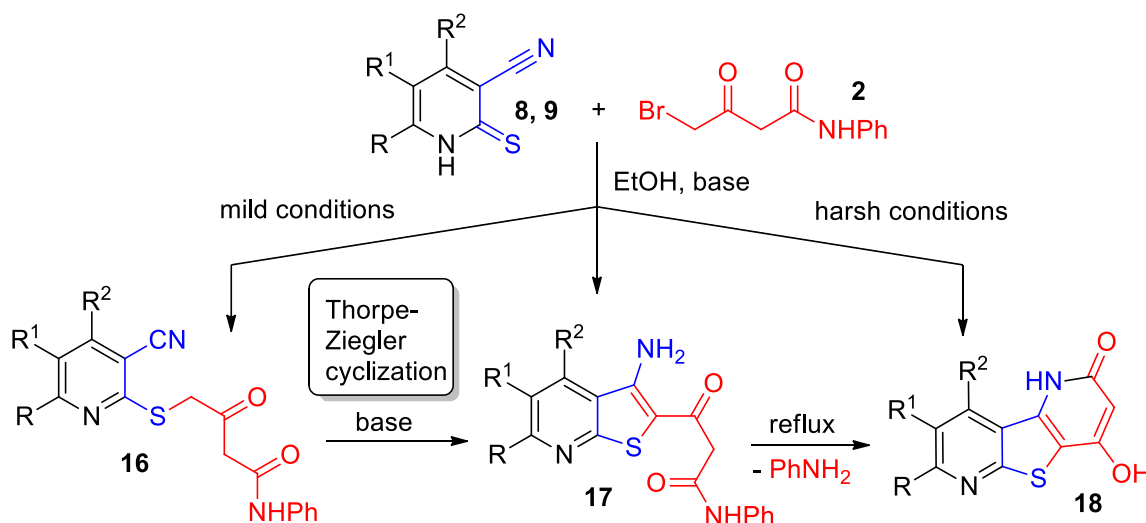
В спектрах ^1H ЯМР наблюдается синглет метиленовой группы $\text{COCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ в диапазоне δ 3.53–3.79 м.д.; широкий синглет для протонов аминогруппы при δ 7.36–7.87 м.д. Синглеты для протонов N–H амидной группы наблюдаются при δ 10.13–10.28 м.д. Сигналы, соответствующие протонам фенила, наблюдаются в области при δ 7.02–7.62 м.д. Синглеты метильных групп, связанных с тиенопиридиновым ядром, наблюдаются при δ 2.17–2.71 м.д. Для тетрагидротиенопиридинов **14a,b** протоны $\text{CH}_2\text{—CHAr}$ дают систему ABX, состоящую из двух мультиплетов для диастереотопных протонов C^5H_2 при δ 2.63–3.19 м.д. и мультиплета C^4H при δ 4.34–4.59 м.д.

В спектрах ^{13}C ЯМР сигнал метиленового углерода CO—CH_2 появляется при δ 49.8–50.3 м.д. Углероды карбонильных групп имеют сигналы при δ 164.9–165.5 и δ 183.9–188.1 м.д. для CONH и $\text{C}=\text{O}$ соответственно. Сигналы атомов углерода фенила наблюдаются при δ 39,0–139,1 м.д. для C^1 , δ 119,0–119,1 м.д. для $\text{C}^2, ^6\text{H}$, δ 128,6–128,9 м.д. для $\text{C}^{3,5}\text{H}$ и δ 123,3–123,5 м.д. C^4H . В ядре тиенопиридина наблюдаются следующие характерные сигналы: C^2 при δ 100,3–104,0 м.д., C^3 при δ 146,6–152,3 м.д., C^{3a} при δ 108,8–122,5 м.д., C^4 при δ 143,6–148,2 м.д. Сигнал C^5 сильно зависит от заместителя и может наблюдаться в диапазоне δ 119,0–132,3

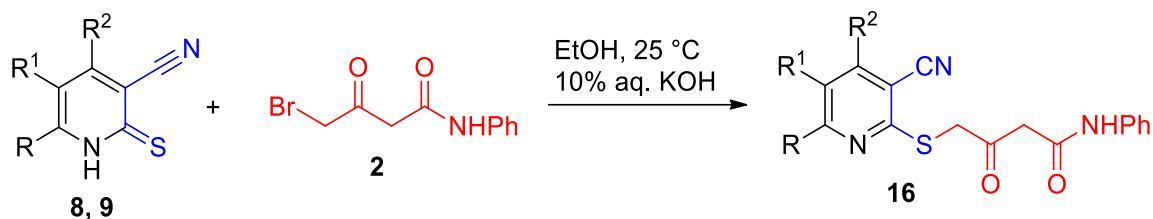
м.д. Сигнал C^6 наблюдается при δ 159,7–162,9 м.д., а C^{7a} — при δ 153,5–162,9 м.д. Пики C^4CH_3 и C^6CH_3 при δ 15,4–20,4 м.д. и δ 23,4–24,2 м.д. соответственно.

Было установлено, что при взаимодействии 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **8**, **9** и γ -бромацетоацетанилида **2** в присутствии основания принципиально возможно образование трех типов продуктов – никотинонитрилов **16**, 3-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетоамидов **17** и дипиридотиофенов **18**. Соединения **16** являются результатом простого нуклеофильного замещения атома брома в бромиде **2** под действием S-нуклеофила, 3-цианопиридин-2-тиолата. Тиенопиридины **17** образуются в результате последующей изомеризации никотинонитрилов **16** по Торпу-Циглеру, протекающей под действием сильных оснований. Трициклические продукты **18** образуются из тиенопиридинов **17** в результате внутримолекулярного переаминирования с элиминированием молекулы анилина (Схема 58).

Схема 58



Строение продукта реакции тионов **8** и **9** с бромидом **2** критически зависит от условий реакции. Так, продукты алкилирования **16** удастся выделить с выходами от низких до умеренных (29-62%) и только в мягких условиях (без нагревания) (Схема 59, Таблица 2). Изомеризация никотинонитрилов **16** в тиенопиридины **17** протекает весьма легко даже в присутствии следовых количеств основания. При нагревании реакционной массы чаще всего образуются трудноразделимые смеси соединений **16** и тиенопиридинов **17**.

Таблица 2 – Строение и выходы соединений **16**

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 16a	54	 16b	35
 16c	29	 16d	33
 16h	62	—	—

В ИК спектрах соединений **16** присутствует широкая интенсивная полоса поглощения $\nu(\text{N-H})$ амидной группы при $3280\text{--}3348 \text{ см}^{-1}$. Полоса валентных колебаний сопряжённой цианогруппы $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ наблюдается при $2210\text{--}2218 \text{ см}^{-1}$, а для кетонной карбонильной группы характерна интенсивная полоса $\nu(\text{C=O})$ в интервале $1716\text{--}1744 \text{ см}^{-1}$. Полоса «амид I» регистрируется при $1659\text{--}1674 \text{ см}^{-1}$.

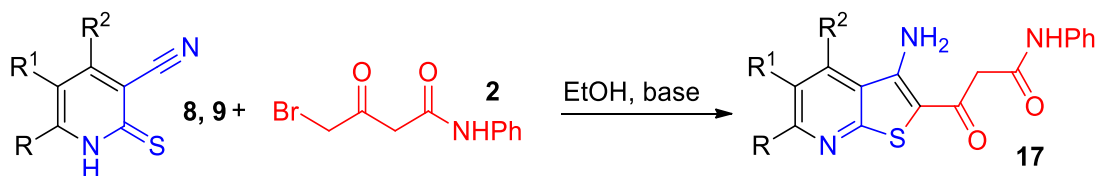
В спектрах ^1H ЯМР наблюдаются синглеты двух метиленовых групп: протоны $-\text{COCH}_2\text{C(O)NH}-$ дают сигнал при δ 3.78–3.81 м.д., а протоны Ry-S-CH_2 при δ 4.30–4.57 м.д. Сигналы протонов N-фениламидного фрагмента дают типичную картину: мультиплет C^4H при δ 7.02–7.07 м.д., мультиплет $\text{C}^{3,5}\text{H}$ при δ 7.26–7.31

м.д. и дублет $C^{2,6}N$ при δ 7.53–7.56 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J \approx 7.6\text{--}7.7$ Гц. Протон H^5 пиридинового цикла проявляется в виде синглета при δ 7.87–7.94 м.д. Амидный протон CONH регистрируется в виде уширенного синглета при δ 10.13–10.18 м.д.

В спектрах ^{13}C ЯМР наиболее характерными сигналами являются пики SCN_2 при δ 39.8–40.5 м.д., метиленовый углерод $CO-CH_2$ при δ 49.8–50.3 м.д., пик C^3 пиридина, связанный с нитрильной группой, при δ 102.4–102.9 м.д., сигнал $C\equiv N$ при δ 115.3–116.0 м.д., а также пик C^5N пиридина при δ 116.3–116.7 м.д. Углероды N-фениламидного фрагмента дают стабильную картину: $C^{2,6}N$ при δ 119.1 м.д., C^4N при δ 123.5 м.д., $C^{3,5}N$ при δ 128.8 м.д. и четвертичный C^1 при δ 138.8 м.д. Карбонильные углероды идентифицируются по сигналам CONH при δ 164.5 м.д. и кетонный $C=O$ в наиболее слабом поле при δ 198.4–198.7 м.д.

Введение в реакцию 2 моль основания с последующим непродолжительным кипячением приводит к образованию β -кетоамидов тиенопиридинового ряда **17** с выходами 30–50% (Схема 60, Таблица 3).

Схема 60

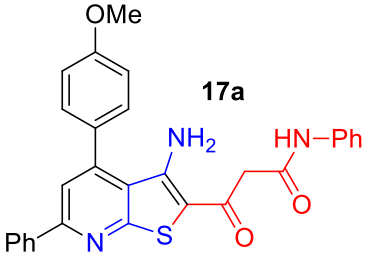
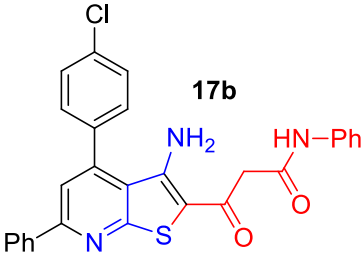
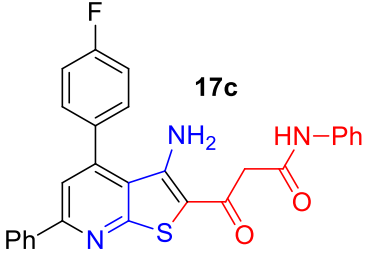
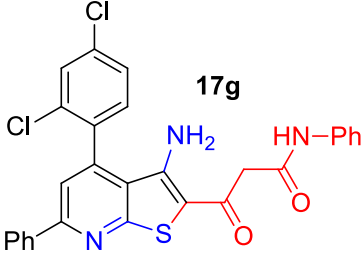
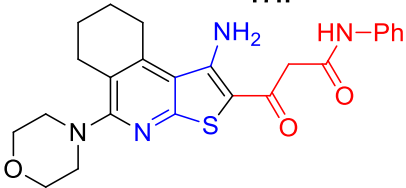


В ИК спектрах тиенопиридинов **17** наблюдаются несколько широких интенсивных полос в области $3182\text{--}3487\text{ см}^{-1}$, обусловленных валентными колебаниями N–H амидной и аминогрупп NH_2 . Полоса «амид I» регистрируется при $1624\text{--}1682\text{ см}^{-1}$, в то время как кетонная карбонильная группа претерпевает сильный bathochromic shift (с $1716\text{--}1744\text{ см}^{-1}$ у кетоамидов **16** до $1589\text{--}1605\text{ см}^{-1}$ у кетоамидов **17**). Это очевидным образом указывает на сильное сопряжение кетонной $C=O$ с тиофеновым циклом и соседней аминогруппой.

В спектрах 1H ЯМР соединений **17** присутствует синглет протонов $-COCH_2C(O)NH-$ при δ 3.82–3.85 м.д., но отсутствует синглет протонов SCN_2 в интервале δ 4.30–4.57 м.д. Характерным также является сигнал аминогруппы NH_2 ,

который наблюдается в виде очень широкого синглета в широком интервале δ 6.57-7.80 м.д. Относительно спектров соединений **16**, сигнал CONH претерпевает незначительный слабопольный сдвиг и обнаруживается как уширенный синглет при δ 10.24–10.29 м.д.

Таблица 3 – Строение и выходы соединений **17**

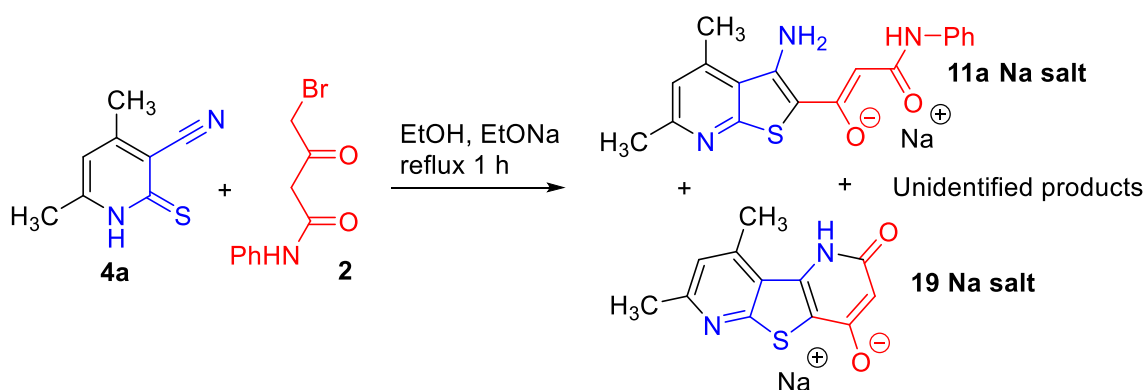
Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 17a	30	 17b	31
 17c	50	 17g	34
 17h	49	—	—

Наиболее характерными сигналами в спектрах ^{13}C ЯМР являются сигналы $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ при δ 50.2-50.5 м.д., четвертичный углерод C^2 тиафенового цикла при δ 102.5-105.1 м.д. Также наблюдаются сигналы C^{3a} при δ 119.9-122.0 м.д., C^5N при δ 118.4-118.8 м.д. Амидный карбонил CONH регистрируется при δ 164.8-165.2 м.д., тогда как сигнал кетогруппы $\text{C}=\text{O}$ наблюдается в значительно более сильном поле, чем в случае кетоамидов **16** – при δ 186.9-188.3 м.д. Такое смещение на ~11-12 м.д. является следствием дезэкранирования за счёт сопряжения с тиафеновым кольцом и аминогруппой, что подтверждает енаминокетонный характер (винилог амида) карбонильной группы.

В качестве основания для получения тиенопиридинов **17** с одинаковым успехом были использованы водный раствор КОН или NaOH. Использование эти-

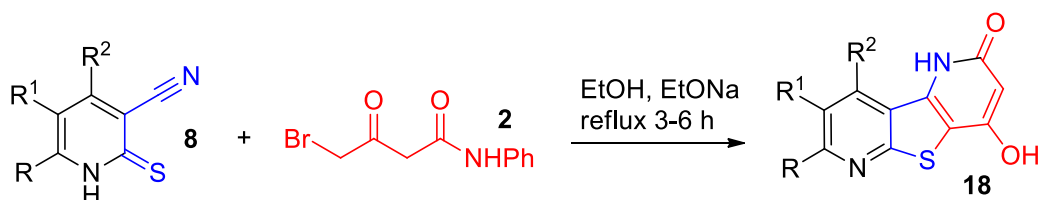
лата натрия в абсолютном этаноле дает неоднозначные результаты. Так, тиенопиридин **17c** был получен с выходом 80% в системе EtONa–EtOH, однако эта замена не является универсальной – по аналогичной методике из пиридин-2(1H)-тиона **4a** и бромида **2** получена смесь как минимум трех продуктов (согласно данным ЯМР), два из которых идентифицированы как натриевые соли тиенопиридина **11a** и продукта его дальнейшей внутримолекулярной циклизации – тиенодипиридина **19** (Схема 61). Образование последнего продукта является результатом внутримолекулярного переаминирования и ожидается в более жестких условиях.

Схема 61



Проведение реакции между тионами **8** и γ -бромацетоацетанилидом **2** в условиях продолжительного нагревания (3-6 ч) приводит к продукту каскадной циклизации – 4-гидрокситиено[2,3-b:4,5-b']дипиридин-2(1H)-онов **18** (Схема 62, Таблица 4).

Схема 62



Также было установлено, что при кипячении соединения **11a** в ледяной уксусной кислоте или в ДМФА образуется продукт **19** (Схема 63).

Таблица 4 – Структура и выходы соединений **18**

Соединение	Выход, %
18a	66
18e	69
18f	72

Стоит отметить, что структурные аналоги соединений **18** и **19** ранее были получены по реакции 3-цианопиридин-2(1H)-тионов с γ -хлорацетоуксусным эфиром [92]. Предложенные нами методы представляют собой альтернативные маршруты к структурам **18** и **19** и позволяют осуществлять поэтапно управляемый каскадный процесс, в котором, варьируя время и температуру, можно получать как β -кетоамиды гетероциклического ряда, так и продукты их более глубокой трансформации.

В ИК спектрах дипиридитиофенов наблюдается широкая интенсивная полоса в области 3175-3433 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями O–H и N–H

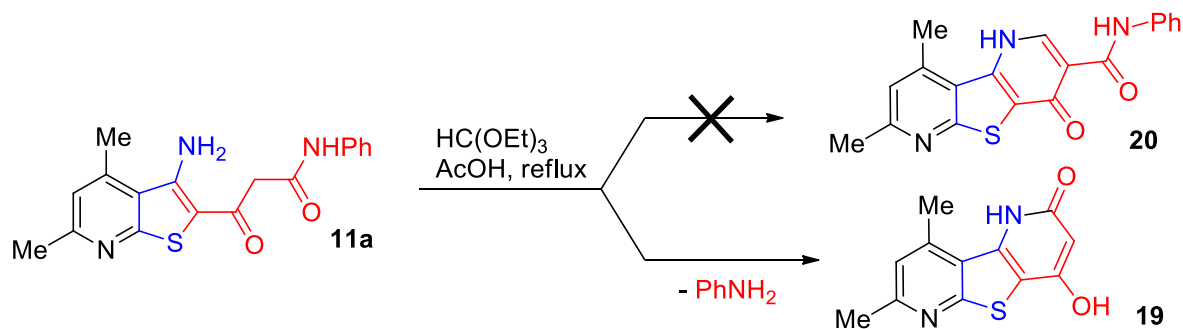
(внутримолекулярная водородная связь в системе 4-гидроксипиридин-2(1H)-она). Карбонильная группа C=O проявляется в виде интенсивной широкой полосы в интервале 1612-1640 см⁻¹.

В спектрах ¹H ЯМР характерным является сигнал олефинового протона C³H тиенодипиридиновой системы, который проявляется в виде синглета в интервале δ 6.01-6.19 м.д. Протон C⁸H второго пиридинового кольца регистрируется в виде синглета при δ 7.16–7.90 м.д. Амидный протон CONH проявляется в виде очень широкого уширенного синглета в низкочастотной области при δ 10.56-12.27 м.д. Сигнал OH в спектрах чаще всего не наблюдается, вероятно, вследствие дейтериевого обмена с растворителем.

В спектрах ¹³C ЯМР дипиридитиофенов наблюдаются пики углерода C³ при δ 93.3-96.4 м.д. и сигнал амидного карбонила CONH при δ 162.7-163.9 м.д.

Тиенопиридин **11a** вводился в реакцию с этилортоформиатом с целью получить продукт **20**, однако, согласно данным ЯМР, было обнаружено соединение **19**, которое можно получить при кипячении тиенопиридина **11a** в ледяной уксусной кислоте или ДМФА (Схема 64).

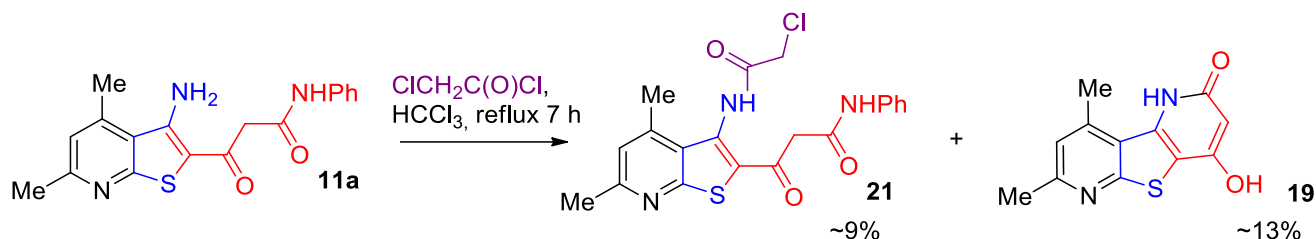
Схема 64



Предположительно соединение **11a** не реагирует с этилортоформиатом из-за низкой кислотности SH-группы, что можно объяснить частично амидным характером карбонильной группы из-за сопряжения. По этой же причине попытка ацилирования тиенопиридина **11a** хлорацетилхлоридом дала неоднозначные результаты. Помимо небольшого количества хлорацетамида **21** был обнаружен продукт циклизации **19** и часть исходного тиенопиридина **11a** (Схема 65). Тиенопиридин **11a** не вступил в реакцию с семикарбазидом и 2,4-динитрофенилгидразином. По

сути, кетонная функция в структурах типа **11a** представляет собой винилог амида и носит в большей степени амидный характер, нежели кетонный.

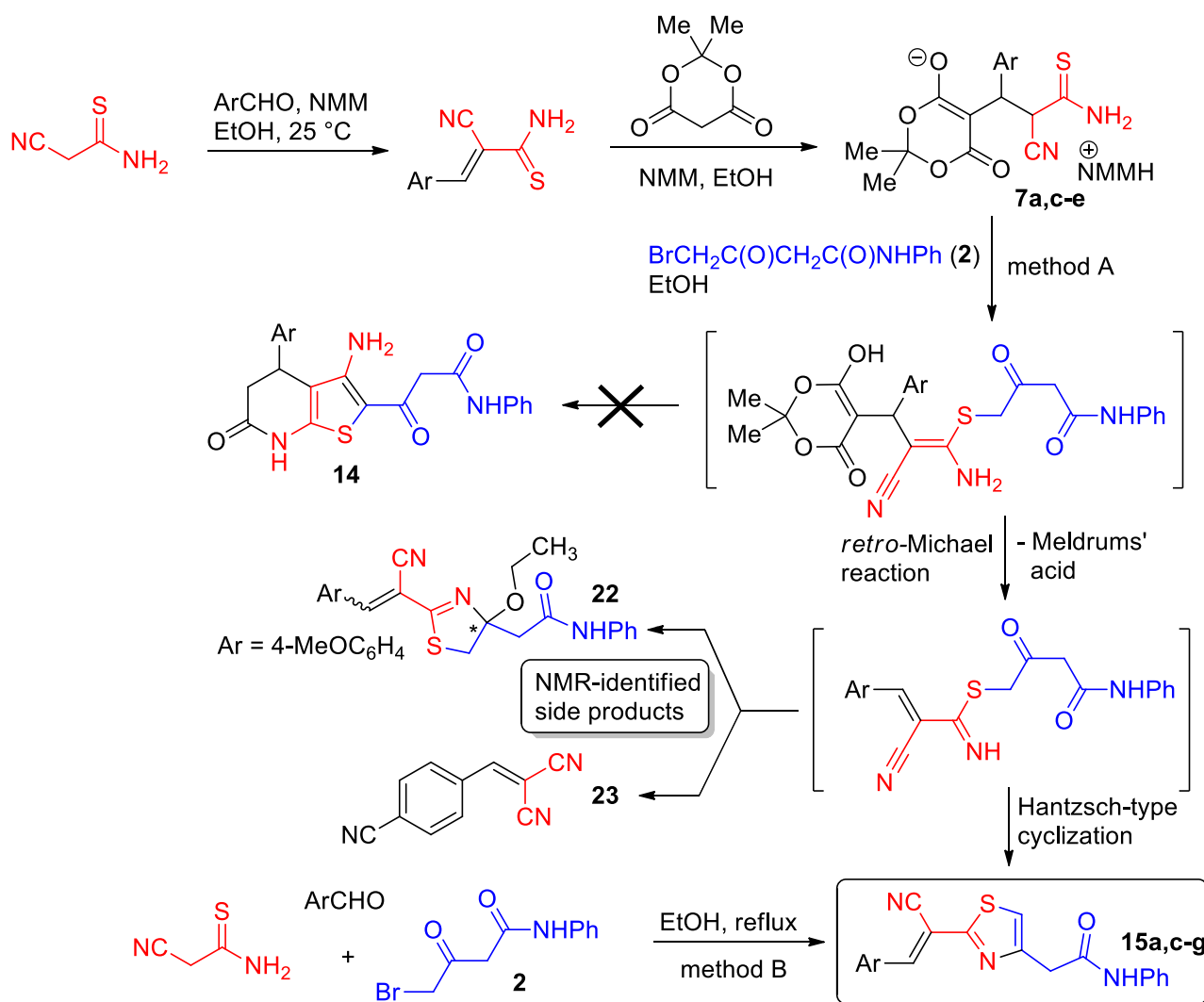
Схема 65



2.2 Синтез производных тиазола на основе γ -бромацетоацетанилида [16, 19]

Как было отмечено ранее, γ -бромацетоацетанилид **2** вводился в реакцию с аддуктом Михаэля **7a** с целью получить производное 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-b]пиридина **14**. Однако, в качестве продукта было выделено только производное тиазола **15a**. Аналогичные структуры **15c-e** были получены из аддуктов Михаэля **7c-e**. В пользу данной схемы говорит образование некоторых побочных продуктов, которые были выделены из реакционной смеси. Например, из фильтрата после алкилирования аддукта Михаэля **7d** был выделен кристаллический продукт, в составе которого методом ЯМР спектроскопии был идентифицирован 4-этокситиазолин **22** в виде смеси стереоизомеров. В ЯМР спектрах неочищенного продукта реакции бромида **2** с аддуктом **7e** наблюдаются сигналы продукта, идентифицированного как арилиденмалононитрил **23** (Схема 66).

Также продукты **15c,d,f,g** были получены встречным методом В при взаимодействии бромида **2** с продуктами конденсации ароматических альдегидов и цианотиоацетамида (Схема 66). Стоит отметить, что выходы тиазолов, полученных методом А, колеблются от 12 до 26 %, что можно связать с побочными процессами. Выходы продуктов с помощью метода В выше – от 34 до 38 %. Строение и выходы соединений **15** представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Структура и выходы соединений **15**

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 15a	Метод А: 21%	 15c	Метод А: 26% Метод В: 34%
 15d	Метод А: 12% Метод В: 35%	 15e	Метод А: 18%
 15f	Метод В: 38%	 15g	Метод В: 34%

В ИК спектрах соединений **15** присутствует полоса поглощения ν (N–H) $3230\text{--}3314\text{ см}^{-1}$ (иногда с плечом при ν $3182\text{--}3206\text{ см}^{-1}$), полосы поглощения, соот-

ветствующие валентным колебаниям сопряженной цианогруппы ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) при 2220–2233 cm^{-1} и полоса амид I при ν 1655–1678 cm^{-1} .

В ^1H ЯМР спектрах наблюдаются синглеты CH_2 при δ 3.88–3.93 м.д., C^5H тиазола при δ 7.60–7.73 м.д., протона $\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$ (δ 8.12–8.33 м.д.) и CONH (δ 10.24–10.27 м.д.). Сигналы протонов фенильного кольца дают типичную картину в виде мультиплета C^4H при δ 7.00–7.06 м.д., мультиплета C^3H C^5H при δ 7.27–7.32 м.д. и дублета при $\sim\delta$ 7.60 м.д. ($^3J = 7.8\dots 8.7$ Гц).

^{13}C ЯМР спектры обнаруживают сигнал CH_2 , который частично накладывается на сигнал ДМСО (δ 38.9–39.1 м.д.), пик $=\text{C}(\text{CN})$ (δ 101.6–108.7 м.д.), сигнал $\text{C}\equiv\text{N}$ (δ 115.6–117.1 м.д.), C^5H тиазола при δ 118.2–119.8 м.д. Сигналы C^2 и C^4 тиазола наблюдаются соответственно при δ 160.6–162.3 м.д. и δ 151.6–152.2 м.д. Атомы углерода фенильного кольца дают стабильную картину: δ 119.1–119.2 (C^2H C^6H Ph), δ 123.3–123.5 (C^4H Ph), δ 128.7–128.9 (C^3H C^5H Ph) и δ 139.1 (C^1 Ph). Сигналы углеродов $\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$ и CONH обнаруживаются при δ 140.6–144.9 м.д. и δ 167.4–167.5 м.д. Структура соединения **15a** была подтверждена методом РСА (Рисунок 5).

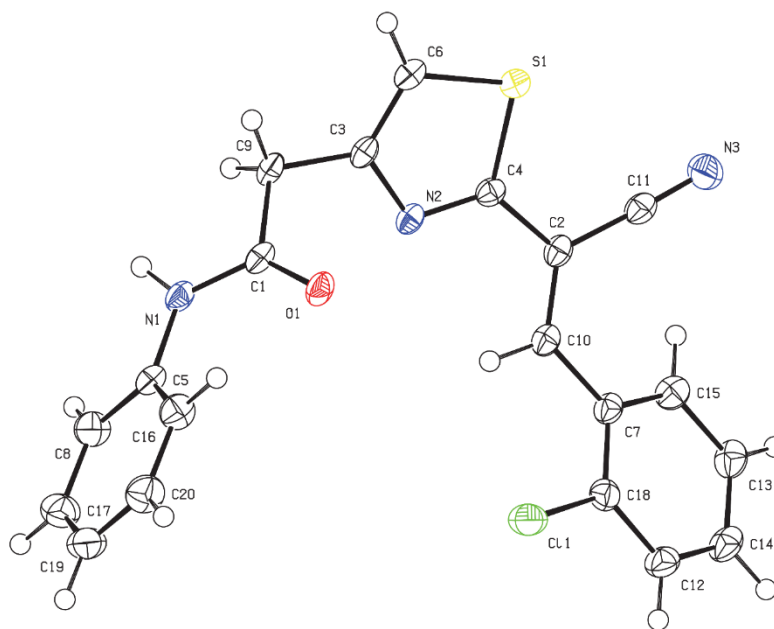
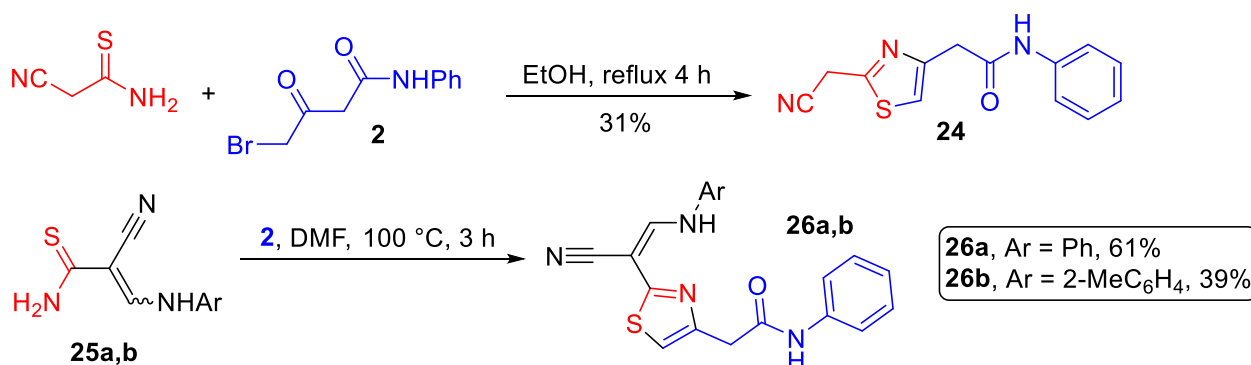


Рисунок 5 – Строение (E)-2-{2-[2-(2-хлорфенил)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамида **15a** по данным РСА

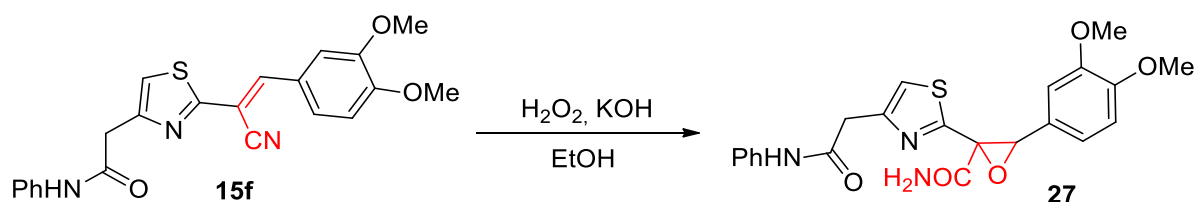
Также было установлено, что цианотиоацетамид реагирует с γ -бромацетоацетанилидом **2** с образованием цианометилтиазола **24** (схема 67). Аналогично в реакцию Ганча с бромидом **2** были введены 3-(ариламино)-2-цианотиоакриламиды **25a,b** (Схема 67). Из литературных данных [99-101] известно, что енамины **25** существуют в виде смеси (*Z*)- и (*E*)-изомеров с преобладанием последних. Тем не менее, в ЯМР спектрах образующихся тиазолов **26** присутствует только один набор сигналов, который коррелирует с описанной картиной в спектрах структурно похожих соединений [100, 101]. Это указывает на изомеризацию енаминонитрильного фрагмента с предпочтительным образованием (*Z*)-изомеров (судя по характерному химсдвигу протонов NH в ^1H ЯМР спектре), строение которых подтверждается данными РСА [100, 101] и может быть объяснено через стабилизацию (*Z*)-формы за счет образования внутримолекулярной связи между протоном NH енамина и атомом азота тиазольного цикла.

Схема 67



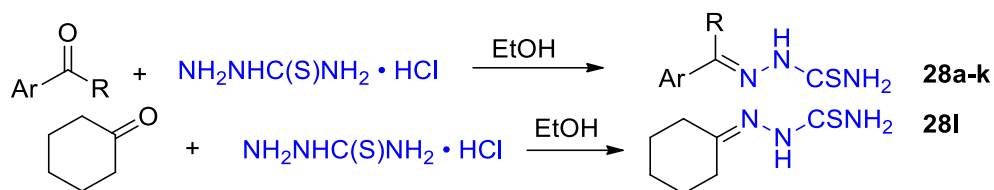
Принципиальная возможность протекания реакции Радзишевского с участием акрилонитрилов **15** была показана на примере соединения **15f** (Схема 68). Обработка H_2O_2 в присутствии KOH приводит к образованию оксирана **27**, но с выходом 8%, что, видимо, связано с протеканием побочных процессов.

Схема 68



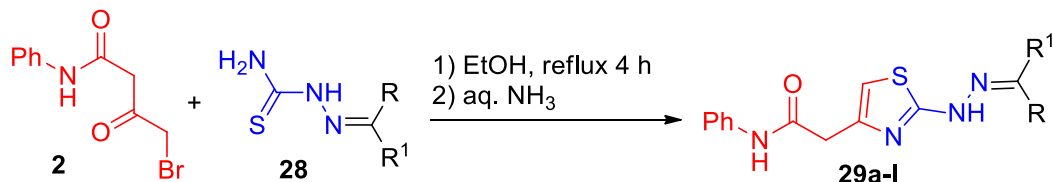
Для расширения ряда тиазолов, полученных на основе соединения **2** были использованы тиосемикарбазоны **28a-l**. Тиосемикарбазоны **28a-l** получали классическим взаимодействием тиосемикарбазида с альдегидами и кетонами (Схема 69).

Схема 69



Тиосемикарбазоны альдегидов или кетонов **28a-l** реагируют с γ -бромацетоацетанилидом **2** в кипящем спирте с последующим подщелачиванием водным аммиаком с образованием 2-(2-арилиден(алкилиден)гидразинилтиазол-4-ил)-N-фенилацетамидов **29a-l** (Схема 70). Строение и выходы полученных продуктов представлены в таблице 6.

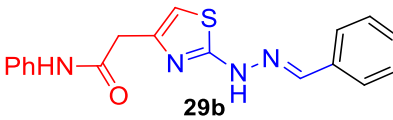
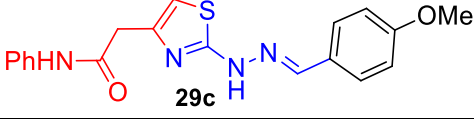
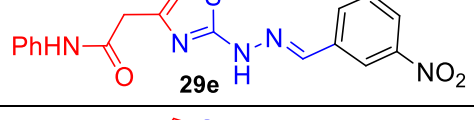
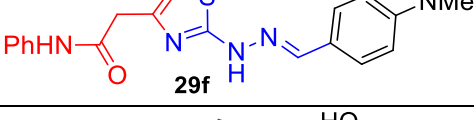
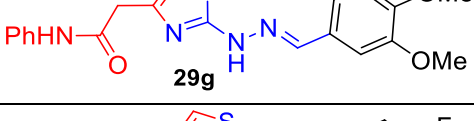
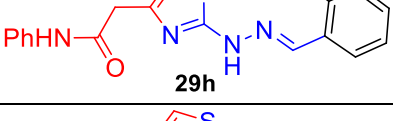
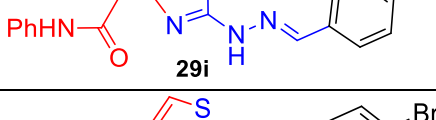
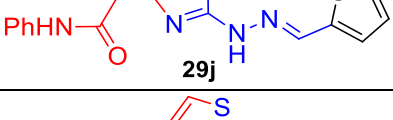
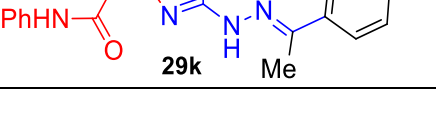
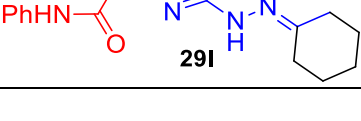
Схема 70



В ИК спектрах всех соединений **29a-l** присутствует широкая полоса поглощения валентных колебаний $\nu(\text{N-H})$ амидной группы в области 3240–3300 cm^{-1} , а также интенсивная полоса амидного карбонила $\nu(\text{C=O})$ при 1637–1676 cm^{-1} . Полоса валентных колебаний $\nu(\text{C=N})$ регистрируется в интервале 1597–1605 cm^{-1} .

В спектрах ^1H ЯМР соединений **29a-l** наблюдается характерный синглет протонов метиленовой группы CO-CH_2 в интервале δ 3.55–3.68 м.д. Протон тиазольного кольца C^5H проявляется в виде синглета в области δ 6.50–6.77 м.д.

Таблица 6 – Структура и выходы соединений 29

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 29a	78	 29b	87
 29c	80	 29d	95
 29e	94	 29f	84
 29g	78	 29h	75
 29i	81	 29j	73
 29k	84	 29l	80

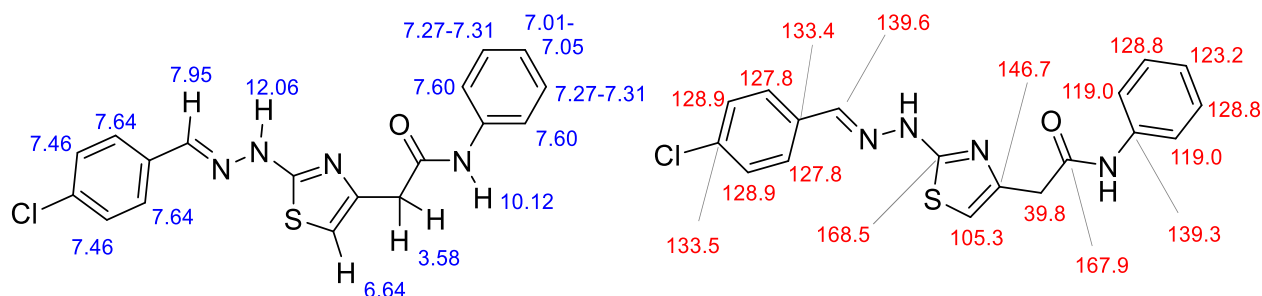
Сигналы протонов N-фениламидного фрагмента дают типичную картину: мультиплет C^4H при δ 7.01–7.05 м.д., мультиплет $C^{3,5}H$ при δ 7.26–7.31 м.д. и дублет $C^{2,6}H$ при δ 7.58–7.61 м.д. с КССВ 3J 7.7–8.2 Гц. Амидный протон CONH регистрируется в виде уширенного синглета при δ 10.07–10.21 м.д. Протон гидразонового фрагмента NH–N= проявляется в виде уширенного синглета в широком интервале δ 11.20–12.36 м.д. Протон CH=N дает узкий синглет в интервале δ 7.84–8.47 м.д., при этом его положение существенно зависит от электронной природы заместителя в ароматическом кольце.

В спектрах ^{13}C ЯМР соединений **29a-l** наиболее характерными сигналами являются пик метиленового углерода C(O)–CH₂ при δ 38.7–39.9 м.д. и сигнал углерода C^5H тиазольного кольца при δ 103.5–106.3 м.д. Углероды N-фениламидного фрагмента дают стабильную картину: $C^{2,6}H$ при δ 119.0 м.д., C^4H при δ 123.2–123.3 м.д., $C^{3,5}H$ при δ 128.7–128.8 м.д. и четвертичный C^1 при δ 139.2–139.3 м.д. Азометиновый углерод CH=N регистрируется в области δ 136.1–

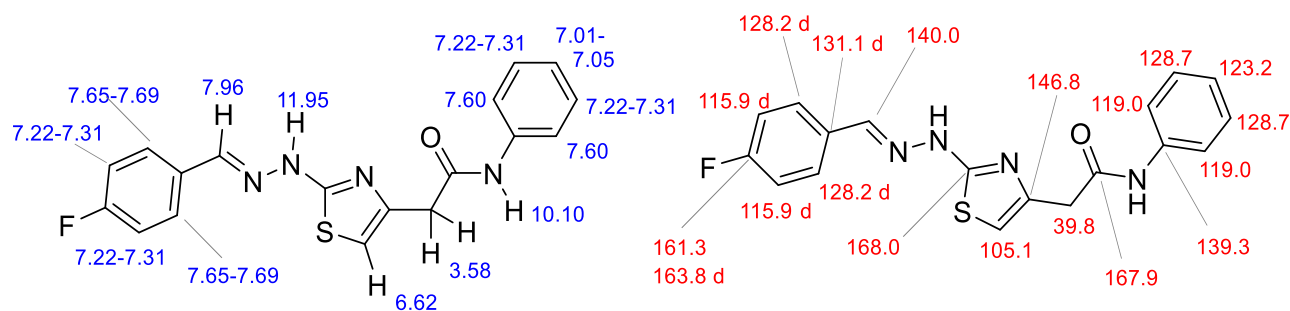
142.1 м.д., а четвертичный углерод C² тиазольного кольца - при δ 167.5–168.5 м.д. Карбонильный углерод амидной группы CONH идентифицируется по сигналу при δ 167.6–168.0 м.д. Для соединений **29b,i,k** были получены данные ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC (таблицы 7-9).

Таблица 7 – Корреляции в ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC для соединения **29b**

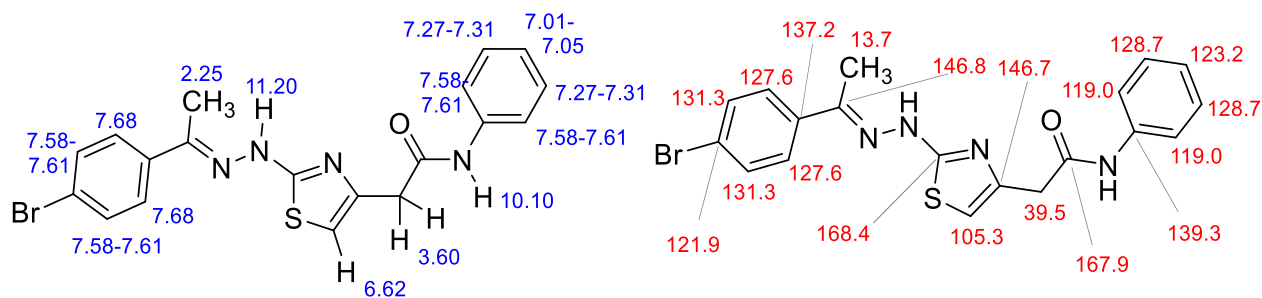
Химсдвиги для ядер ¹³C указаны **красным**, для ¹H **синим**



Сигналы в спектре ¹ H ЯМР, δ , м.д.	Корреляции в ¹ H- ¹³ C HSQC спектре, δ , м.д.	Корреляции в ¹ H- ¹³ C HMBC спектре, δ , м.д.
3.58 с (2H, CH ₂)	39.8 (CH ₂)	105.3* (C ⁵ H тиазолил), 146.7 (C ⁴ тиазолил), 167.9 (C(O)NHPh)
6.64 с (1H, C ⁵ H тиазолил)	105.3* (C ⁵ H тиазолил)	—
7.01-7.05 м (1H, C ⁴ H PhNH)	123.2* (C ⁴ PhNH)	128.8* (2C, C ³ C ⁵ PhNH)
7.27-7.31 м (2H, C ³ H C ⁵ H PhNH)	128.8* (2C, C ³ C ⁵ PhNH)	128.8* (2C, C ³ C ⁵ PhNH)
7.46 д (2H, C ³ H C ⁵ H 4-ClC ₆ H ₄ , ³ J 8.5 Гц)	128.9* (2C, C ³ C ⁵ Ar)	128.9* (2C, C ³ C ⁵ Ar), 133.4 (C ¹ Ar), 133.5 (C-Cl)
7.60 д (2H, C ² H C ⁶ H PhNH, ³ J 8.0 Гц)	119.0* (2C, C ² C ⁶ PhNH)	123.2* (C ⁴ PhNH), 128.8* (2C, C ³ C ⁵ PhNH)
7.64 д (2H, C ² H C ⁶ H 4-ClC ₆ H ₄ , ³ J 8.5 Гц)	127.8* (2C, C ² C ⁶ Ar)	127.8* (2C, C ² C ⁶ Ar), 133.4 (C ¹ Ar), 133.5 (C-Cl)
7.95 с (1H, CH=N)	139.6* (CH=N)	133.4 (C ¹ Ar)
10.12 с (1H, CONH)	—	119.0* (2C, C ² C ⁶ PhNH), 167.9 (C(O)NHPh)
12.06 уш с (1H, NH-N=)	—	—

Таблица 8 – Корреляции в ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC для соединения **29i**Химсдвиги для ядер ^{13}C указаны **красным**, для ^1H **синим**

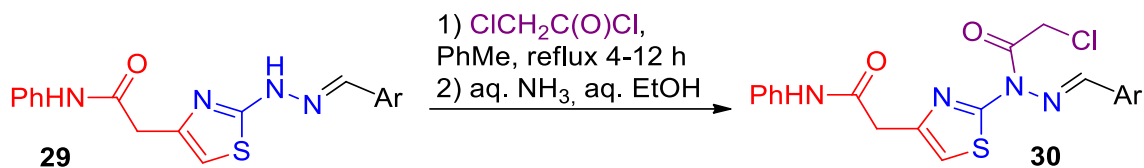
Сигналы в спектре ^1H ЯМР, δ , м.д.	Корреляции в ^1H - ^{13}C HSQC спектре, δ , м.д.	Корреляции в ^1H - ^{13}C HMBC спектре, δ , м.д.
3.58 с (2H, CH_2)	39.8 (CH_2)	105.1* (C^5H тиазолил), 146.8 (C^4 тиазолил), 167.9 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$)
6.62 с (1H, C^5H тиазолил)	105.1* (C^5H тиазолил)	168.0 (C^2 тиазолил)
7.01-7.05 м (1H, C^4H PhNH)	123.2* (C^4 PhNH)	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH)
7.22-7.31 м (4H, 2H C^3H C^5H PhNH, 2H 4- FC_6H_4)	115.9* д (2C, C^3 C^5 4- FC_6H_4 , $^2J_{\text{C-F}}$ 21.8 Гц), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH)	128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH), 131.1 д (C^1 4- FC_6H_4 , $^4J_{\text{C-F}}$ 2.6 Гц), слаб. 139.3 (C^1 PhNH), слаб. 161.3, 163.8 д (C^4 4- FC_6H_4 , $^1J_{\text{C-F}}$ -246.5 Гц)
7.60 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 8.1 Гц)	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH)	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH)
7.65-7.69 м (2H, 4- FC_6H_4)	128.2* д (2C, C^2 C^6 4- FC_6H_4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.4 Гц)	131.1 д (C^1 4- FC_6H_4 , $^4J_{\text{C-F}}$ 2.6 Гц), 140.0* ($\text{CH}=\text{N}$), 161.3, 163.8 д (C^4 4- FC_6H_4 , $^1J_{\text{C-F}}$ -246.5 Гц)
7.96 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$)	140.0* ($\text{CH}=\text{N}$)	131.1 д (C^1 4- FC_6H_4 , $^4J_{\text{C-F}}$ 2.6 Гц)
10.10 с (1H, CONH)	—	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 167.9 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$)
11.95 уш с (1H, NH-N=)	—	—

Таблица 9 – Корреляции в ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC для соединения **29k**Химсдвиги для ядер ^{13}C указаны **красным**, для ^1H **синим**

Сигналы в спектре ^1H ЯМР, δ , м.д.	Корреляции в ^1H - ^{13}C HSQC спек- тре, δ , м.д.	Корреляции в ^1H - ^{13}C HMBC спек- тре, δ , м.д.
2.25 с (3H, Me),	13.7* (Me)	137.2 (C^1 4- BrC_6H_4), 146.8 ($\text{C}=\text{N}$)
3.60 с (2H, CH_2)	39.5 (CH_2)	—
6.62 с (1H, C^5H тиазолил)	—	—
7.01-7.05 м (1H, C^4H PhNH)	123.2* (C^4 PhNH)	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH)
7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH)	128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH)	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH), 139.3 (C^1 PhNH)
7.58-7.61 м (4H, C^3H C^5H 4- BrC_6H_4 , C^2H C^6H PhNH)	119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 131.3* (2C, C^3 C^5 4- BrC_6H_4)	121.9 (C-Br), 123.2* (C^4 PhNH), 131.3* (2C, C^2 C^6 4- BrC_6H_4), 137.2 (C^1 4- BrC_6H_4),
7.68 д (2H, C^2H C^6H 4- BrC_6H_4 , 3J 8.6 Гц)	127.6* (2C, C^3 C^5 4- BrC_6H_4)	121.9 (C-Br), 146.8 ($\text{C}=\text{N}$)
10.10 с (1H, CONH)	—	—
11.20 уш с (1H, NH-N=)	—	—

При взаимодействии гидразонов **29a,b,h,i** с хлорацетилхлоридом в безводном толуоле с последующей нейтрализацией аммиаком были выделены продукты хлорацетилирования – соответствующие хлорацетамиды **30a,b,h,i** (Схема 71, Таблица 10).

В ИК спектрах соединений **30** появляется новая интенсивная полоса в области 1678–1682 см^{-1} , которая соответствует валентным колебаниям второй карбоксильной группы.

Таблица 10 – Строение и выходы соединений **30**

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
 30a	66	 30b	62
 30h	49	 30i	72

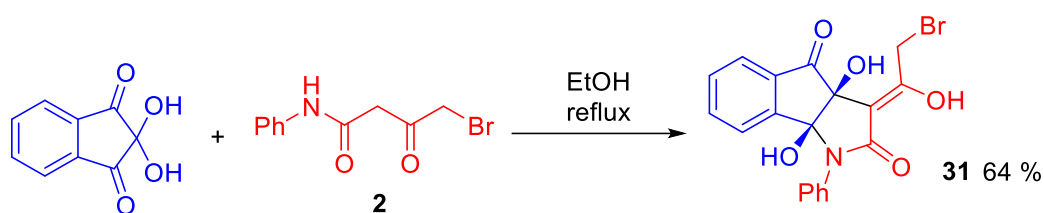
В спектрах ^1H ЯМР хлорацетамидов **30** исчезает сигнал гидразонного протона $\text{NH}-\text{N}=\text{N}$ и появляется новый синглет протонов ClCH_2 в области δ 4.99–5.12 м.д.. Протон H^5 тиазольного цикла в продуктах хлорацетилирования испытывает некоторый слабополюсный сдвиг: с δ 6.55–6.69 (в **29**) до δ 6.81–6.82 м.д. в соединениях **30**. Сигнал $\text{CH}=\text{N}$ существенно смещается в слабое поле — с δ 7.84–8.47 м.д. в тиазолах **29** до δ 8.21–8.54 м.д. в хлорацетамидах **30**, что свидетельствует о дезэкранировании азометинового протона вследствие образования N-ацильного производного.

В спектрах ^{13}C ЯМР наиболее характерным изменением является появление нового сигнала метиленового углерода ClCH_2 в области δ 44.0–44.4 м.д. и сигнала еще одной $\text{C}=\text{O}$ группы. Сигнал C^5H тиазольного цикла при δ 105.3–106.0 в **29** в продуктах хлорацетилирования смещается в слабое поле до δ 105.9–106.4 м.д., пик $\text{CH}=\text{N}$ смещается от δ 136.5–148.3 м.д. в исходных соединениях до δ 144.5–149.0 м.д. в **30**. Сигнал C^2 тиазола, находящийся при δ 167.5–168.5 в исходных соединениях **29**, в соединениях **30** смещается в сильное поле до δ 154.1–157.3 м.д.

2.3 Прочие реакции γ -бромацетоацетанилида [17, 23]

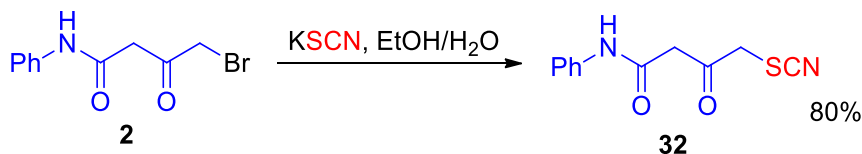
Установлено, что бромид **2** легко реагирует с нингидрином с образованием инденопиррол-2-она **31** (Схема 72). В работе [102] описано взаимодействие ацетоацетанилида с нингидрином в присутствии $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ с образованием продукта близкого строения, однако соединение **31** ещё не было описано в литературе. Установлено, что в нашем случае реакция не требует использования FeCl_3 как катализатора.

Схема 72



В работах [50, 103] описано получение тиоцианатоацетоацетанилида **32** на основе γ -бромацетоацетанилида **2** (Схема 73).

Схема 73



Некоторые реакции соединения **32**, описанные в работе [50], вызвали сомнения, в связи с чем было проведено исследование свойств тиоцианата **32** и ряда соединений на его основе. Прежде всего, соединение **32** было исследовано спектральными методами анализа, а также с помощью метода РСА (Рисунок 6).

По данным РСА, в кристаллическом виде тиоцианатокетоамид **32** существует исключительно в форме кето-таутомера. В то же время, согласно данным ЯМР в растворе ДМСО-*d*₆ представлена и енольная форма. Наблюдаемое соотношение кетонной и енольной форм (~ 4 : 1) согласуется с литературными данными [103] (~ 3.23 : 1).

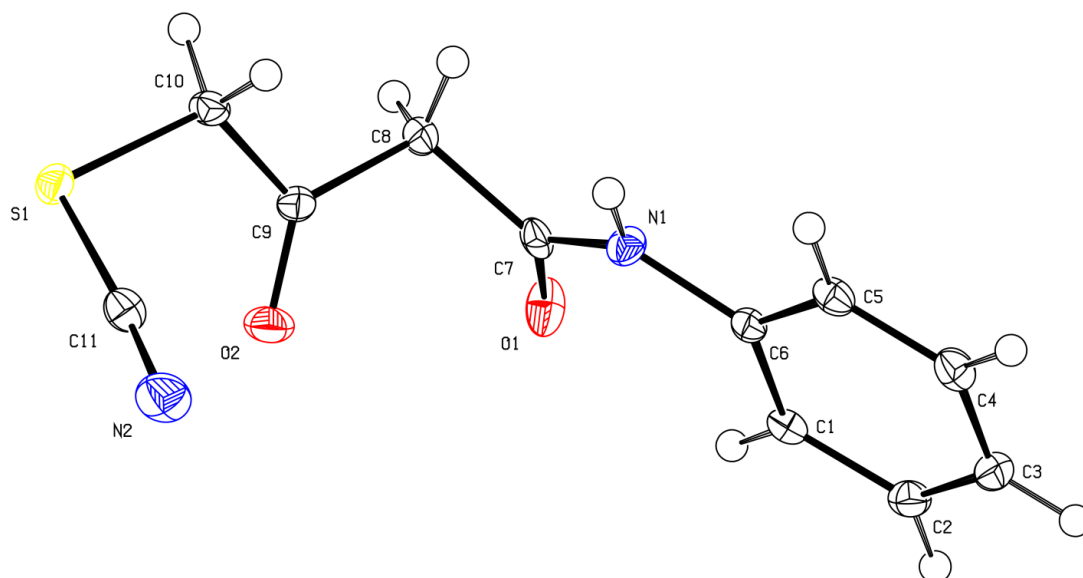


Рисунок 6 – Строение γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** по данным РСА

Изучены некоторые превращения тиоцианатокетоамида **32**. Установлено, что последний легко вступает в реакцию с солями диазония с образованием продуктов азосочетания ярко-желтого цвета с высокими выходами. Вопреки литературным данным [50], продуктам соответствует строение гидразонов **33а-е** (Схема 74), а не азосоединений **34**. Реакцией кетоамида **32** с гидрохлоридом семикарбазида был получен соответствующий семикарбазон **35** (Схема 74).

Строение гидразонов **33** подтверждено данными ИК спектроскопии, ЯМР спектроскопии, а также данными РСА для гидразона **33а** (Рисунок 7). В молекуле **33а** наблюдаются две сильные водородные связи $\text{PhNHC=O} \dots \text{H-N(Ar)N=}$ (2.6717 Å) и $\text{NCSCCH}_2\text{C=O} \dots \text{H-NC(O)Ph}$ (2.5502 Å), что хорошо соотносится с данными РСА для других α -гидразоно- β -кетоамидов [104–106]. Согласно данным ЯМР, соединения **33** в растворе $\text{DMCO-}d_6$ существуют почти исключительно в форме (*Z*)-изомеров. В ИК спектрах соединений **33а-е** обнаруживаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям тройной связи тиоцианатной группы при ν 2152–2164 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов $\text{CH}_2\text{SC}\equiv\text{N}$ (δ 4.90–5.01 м.д.), CONHPh (δ 10.71–10.89 м.д.) и протона гидразонового фрагмента $=\text{N-NHAr}$, смещенного в область слабых полей до δ 13.62–15.05 м.д. вследствие образования внутримолекулярной водородной связи.

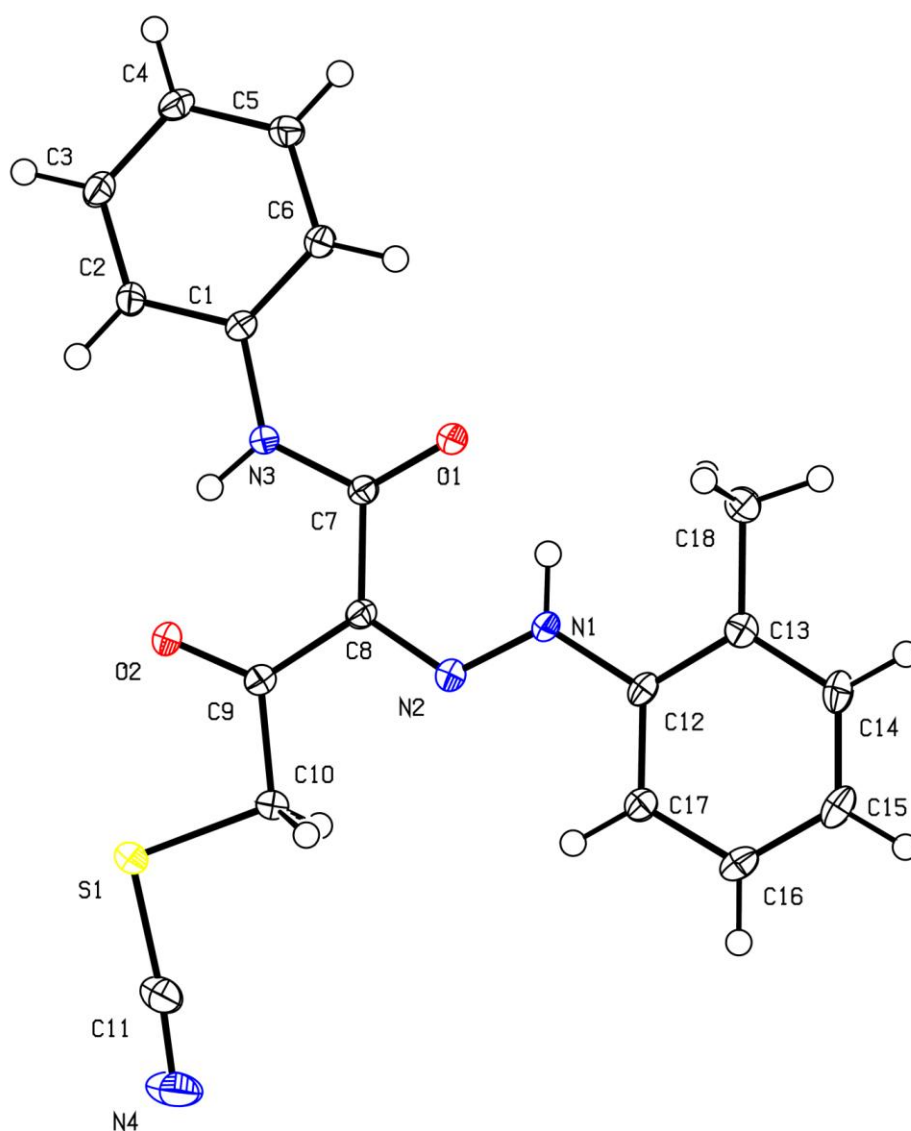
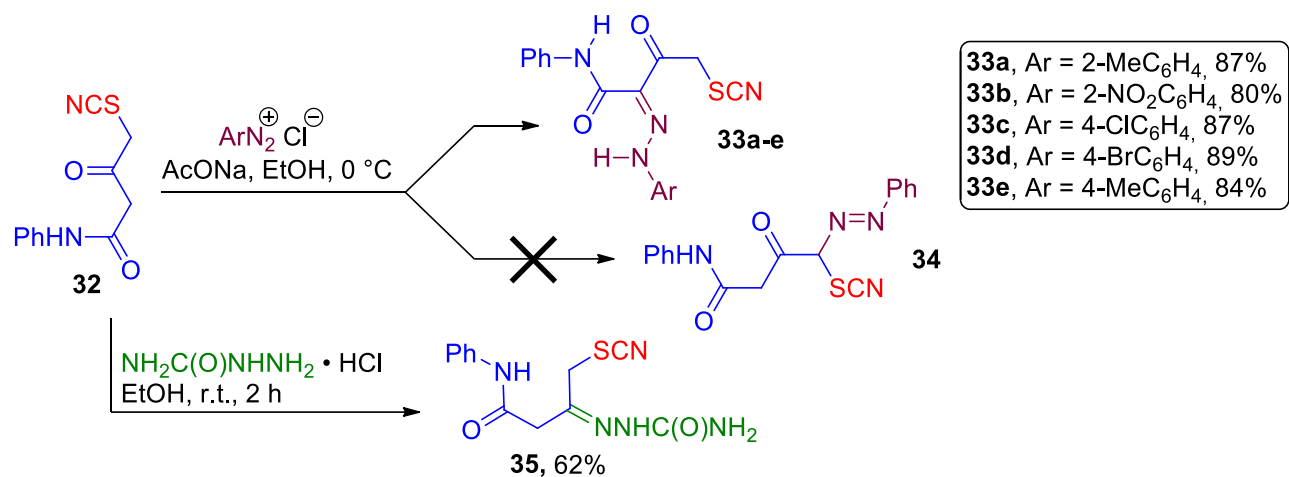


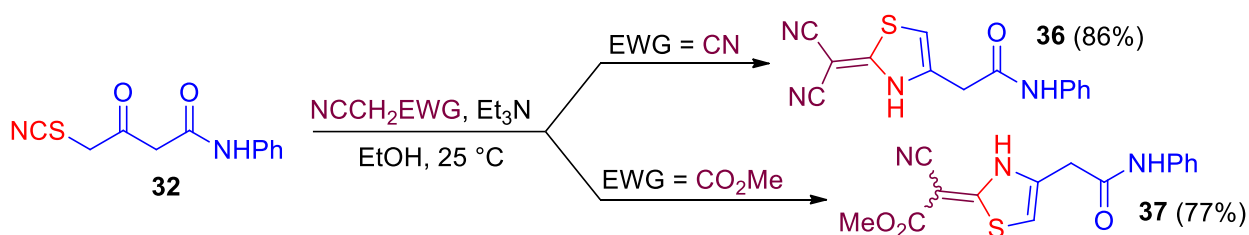
Рисунок 7 – Строение (Z)-3-оксо-4-тиоцианато-2-[2-(орто-толил)гидразинилиден]-N-фенилбутанамида **33a** по данным РСА

В спектрах ЯМР ^{13}C гидразонов **33** обнаруживаются сигналы CH_2S (δ 40.4–40.8 м.д.), $\text{SC}\equiv\text{N}$ (δ 113.0–113.2 м.д.), $\text{C}=\text{NNHAr}$ (δ 136.7–141.0 м.д.), $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (δ 159.9–161.9 м.д.), кетонного $\text{C}=\text{O}$ (δ 190.7–191.6 м.д.).

В ЯМР спектрах семикарбазона **35** наблюдается удвоение сигналов, указывающее на существование в растворе $\text{DMSO}-d_6$ двух изомеров (или конформеров) молекулы в соотношении $\sim 86 : 14$. Подобная картина отмечалась также и в спектрах других семикарбазонов близкого строения [107, 108].

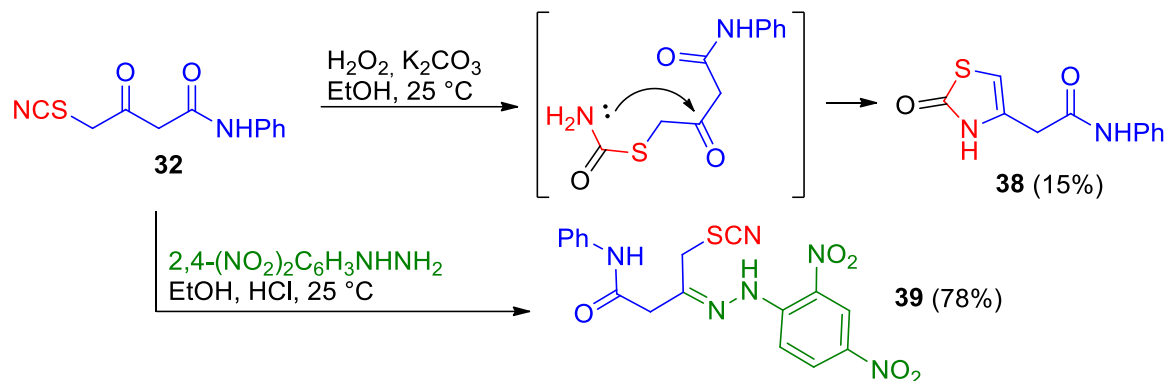
Было проведено исследование реакционной способности соединения **32** с различными метиленактивными соединениями. Так, взаимодействие с малонитрилом и метилцианоацетатом приводит к образованию продуктов **27** и **28** соответственно (Схема 75):

Схема 75



В ИК-спектре продукта реакции малонитрила с тиоцианатом **32** присутствуют две полосы поглощения сопряженных цианогрупп при ν 2210 и 2183 cm^{-1} . Согласно данным ЯМР, продукт имеет строение 2-(дицианометилен)-тиазолина **36**. Аналогичным образом, с образованием тиазолина **37**, реагирует и метилцианоацетат.

Тиоцианат **32** может быть окислен в условиях мягкого окислительного гидролиза по Радзишевскому ($\text{H}_2\text{O}_2\text{--K}_2\text{CO}_3$) (Схема 76). Однако выход тиазолин-2-она **38** составил всего 15%, что может быть связано с протеканием побочных процессов. Спектры полученного продукта хорошо коррелируют с аналитическими данными для тиазолин-2-онов близкого строения [109]. Наконец, реакция с 2,4-динитрофенилгидразином в присутствии каталитических количеств HCl приводит к ожидаемому 2,4-динитрофенилгидразону **39** с хорошим выходом (Схема 76).



2.4 Квантово-химические расчеты структур [14, 17]

Нами детально исследовано строение и устойчивость различных таутомерных форм γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** с использованием расчетных методов.

Молекула γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** может существовать в виде достаточно большого числа таутомеров, химические формулы и молекулярные структуры которых представлены на **рисунке 8**. Помимо кетонной формы (*Ket*), для γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** также возможно существование трёх енольных форм *En1*, *En2* и *En3*, образующихся вследствие кето-енольной таутомерии и отличающихся положением двойной связи, а также формы *En4*, образующейся вследствие амидо-иминной таутомерии.

Расчетные величины энергий данных таутомеров в газовой фазе, а также в среде хлороформа и ДМСО (полученные с использованием континуумной модели СРСМ) представлены в **таблице 11**.

По результатам квантово-химических расчётов, наибольшей устойчивостью в газовой фазе обладает (*Z*)-изомер енольной формы *En1* (**Рисунок 8**). Основной причиной стабильности данного таутомера является образование устойчивой шестичленной циклической системы, закреплённой внутримолекулярной водородной связью (1.65 Å).

Таблица 11 – Значения дипольных моментов и относительных энергий Гиббса различных таутомеров γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** в газовой фазе, в среде хлороформа и ДМСО (расчет на уровне ω B97X-3с с использованием континуумной модели C-PCM)

Таутомер	Gas phase		CHCl ₃		DMSO	
	ΔE , кДж/моль	μ , Д	ΔE , кДж/моль	μ , Д	ΔE , кДж/моль	μ , Д
Ket	6.70	4.13	0	5.89	0	6.94
Z-En1	0	2.87	0.83	4.95	2.28	5.78
E-En1	41.33	4.54	31.75	6.71	30.66	7.90
Z-En2	10.59	3.11	16.22	4.84	19.17	5.85
E-En2	39.94	10.01	39.11	12.01	41.31	12.65
Z-En3	35.74	7.48	30.36	10.39	28.12	11.51
E-En3	28.69	1.80	34.76	6.16	35.68	7.30
Z-En4	50.78	0.82	57.27	0.30	61.37	0.12
E-En4	52.62	4.04	49.39	5.23	50.62	5.63

Следует отметить, что с учётом влияния растворителя наиболее устойчивой оказывается уже кетонная форма *Ket*, однако расчётная разница в энергии между этими двумя формами невелика, и составляет 2.28 кДж/моль в среде ДМСО и всего 0.83 кДж/моль в среде хлороформа.

Наиболее устойчивый конформер кетонной формы *Ket* образует слабую внутримолекулярную водородную связь (2.22 Å) между протоном амидной группы и карбонильным атомом кислорода, которая, по всей видимости, служит дополнительным стабилизирующим фактором. (*E*)-изомер енольной формы *En1* ощутимо менее устойчив по сравнению с (*Z*)-изомером (разница в энергии как в газовой фазе, так и в среде растворителей превышает 30 кДж/моль) вследствие невозможности образования внутримолекулярной водородной связи и, соответственно, устойчивого шестичленного цикла. Важной структурной особенностью, обеспечивающей чрезвычайно высокую устойчивость изомера *Z-En1*, является практически плоское строение участка молекулы, включающего енольную и амидную функциональные группы, а также бензольное кольцо (диэдральный угол между плоскостями связей C=C и C=O составляет 3.0°, а между бензольным кольцом и плоскостью связи C=O амидной группы 7.8°).

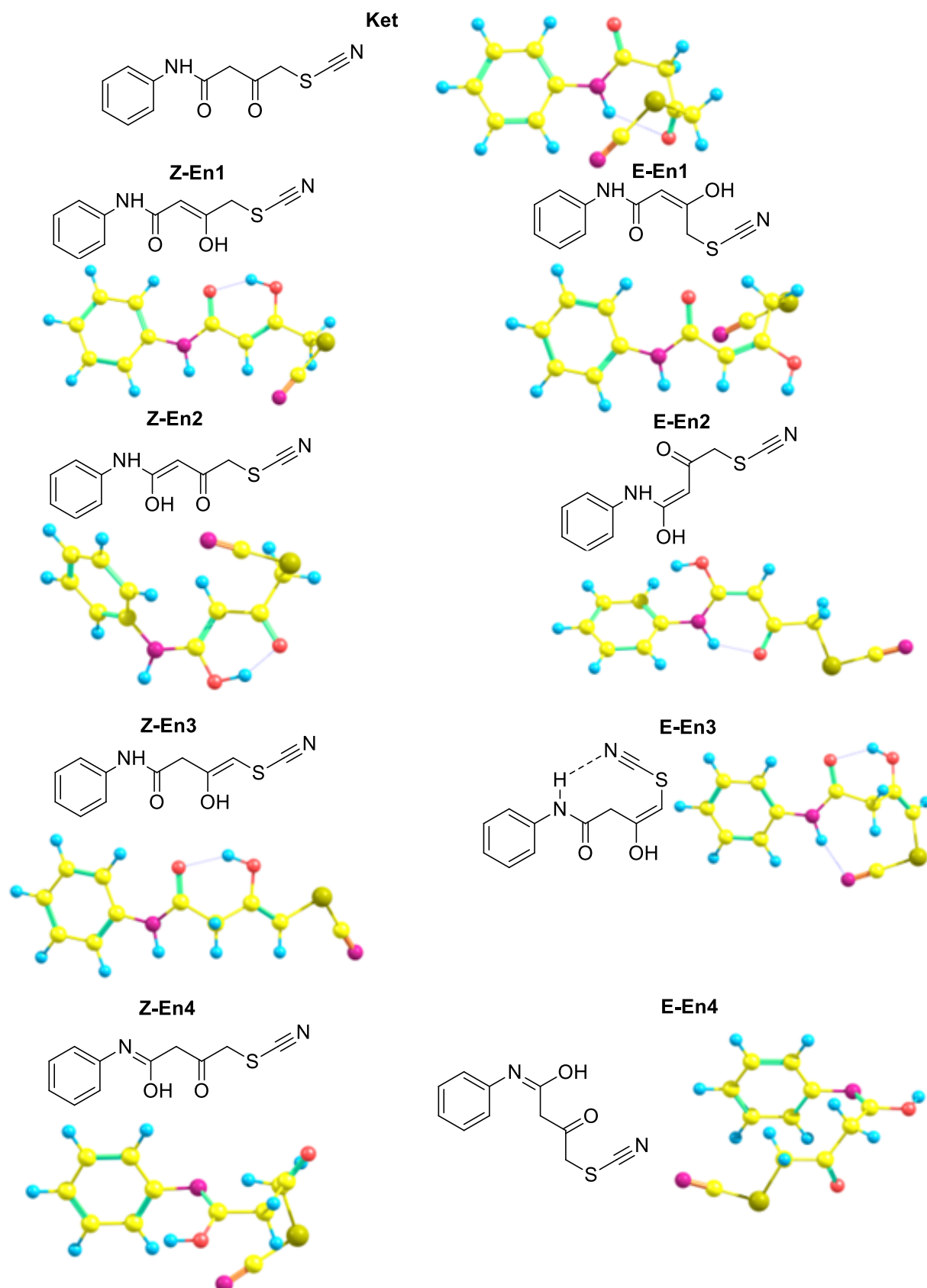


Рисунок 8 – Оптимизированные на уровне молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров различных таутомерных форм γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32**

Это свидетельствует о высокой степени сопряжения между ними. В изомере *E-En1* диэдральный угол между плоскостями связей C=C и C=O составляет 20.1° , что указывает на менее эффективное сопряжение между енольной и амидной группами, в то время как величина диэдрального угла между бензольным кольцом и плоскостью связи C=O близка к аналогичному значению для *Z*-изомера (8.7°). Сравнительно высокой устойчивостью обладает (*Z*)-изомер енольной формы *En2*, что так же, как и в случае изомера *Z-En1*, вызвано образованием устойчивого шестичленного цикла, закрепленного прочной водородной связью ($1.52 \text{ \AA}$). Диэдральный угол между плоскостями связей C=C и C=O составляет 3.2° , что указывает на высокую степень сопряжения между енольной и кетонной группами, но в то же время сопряжение данного фрагмента с бензольным кольцом существенно ниже, чем в форме *Z-En1* (диэдральный угол между бензольным кольцом и плоскостью связи C=C енольной группы составляет 49.3°). Следует также отметить, что данная форма хуже сольватируется по сравнению с кетонной (если в газовой фазе разница между ними составляет 10.59 кДж/моль , то в среде хлороформа уже 16.22 кДж/моль). (*E*)-изомер формы *En2* значительно менее устойчив, несмотря на образование внутримолекулярной водородной связи длиной $1.79 \text{ \AA}$ между карбонильным атомом кислорода и протоном NH. Для данного изомера также характерна высокая степень сопряжения между енольной и кетонной группами (диэдральный угол составляет всего 0.1°) и низкая – между данным фрагментом и бензольным кольцом (диэдральный угол составляет 59.6°). Следует также отметить, что *E-En2* обладает наибольшим дипольным моментом среди всех исследуемых изомеров (10.01 Д). Оба изомера енольной формы *En3* обладают сравнительно низкой устойчивостью, при этом в газовой фазе (*E*)-изомер более устойчив ($\Delta E = 7.05 \text{ кДж/моль}$), хотя в среде растворителей более устойчивым оказывается уже (*Z*)-изомер (разница в энергии составляет 7.56 кДж/моль в ДМСО и 4.4 кДж/моль в хлороформе). Основной причиной невысокой устойчивости данных таутомеров является отсутствие в их молекулах сопряжения между енольным фрагментом и амидной группой, что в некоторой степени компенсируется образованием внутримолекулярной водородной связи между енольным протоном и атомом кислорода

амидной группы, а также стабилизирующим эффектом атома серы тиоцианатной группы. Дополнительным стабилизирующим фактором для *E*-En3 может быть слабая водородная связь (2.34 Å) между амидным протоном и атомом азота тиоцианатной группы. Наименее устойчивыми из представленных являются (*Z*)- и (*E*)-изомеры гидроксиминной формы En4, что, по всей видимости, связано как с отсутствием сопряжения гидроксиминной группы с кетонной группой и бензольным кольцом (диэдральный угол между бензольным кольцом и плоскостью связи C=N в (*Z*)-изомере составляет 71.3°, в (*E*)-изомере – 82.8°), так и с невозможностью образования внутримолекулярных водородных связей.

Сравнение расчётных значений колебательных частот кетонной формы роданоацетоацетанилида **32** с экспериментальными значениями представлено в **таблице 12**. Как можно заметить, использование поправочного коэффициента существенно улучшает сходимость расчетных значений колебательных частот с экспериментом, средняя абсолютная процентная ошибка (MAPE) составляет 2.63% (без поправочного коэффициента) и 1.36% (с поправочными коэффициентами) соответственно. Использовался поправочный коэффициент 0.9673 для высокочастотных ($>2000\text{ см}^{-1}$) и 0.979 для низкочастотных колебаний ($<2000\text{ см}^{-1}$) [110]. На **рисунке 9** приведено сравнение экспериментального ИК-спектра соединения **32** с рассчитанным спектром

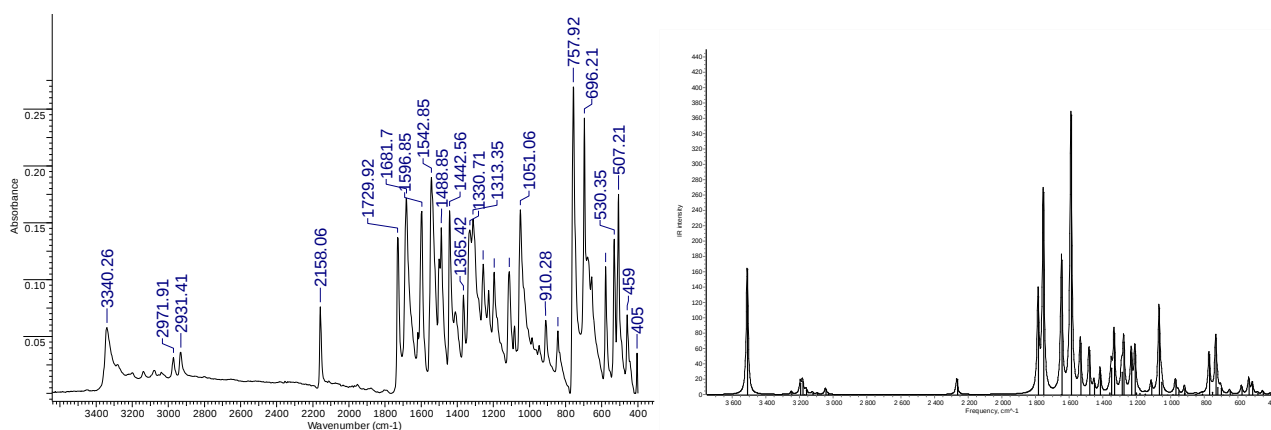


Рисунок 9 – Сравнение экспериментального ИК-спектра γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** (слева) с рассчитанным спектром (справа)

Таблица 12 – Сравнение экспериментальных колебательных частот с данными квантово-химического расчета для кетоформы молекулы **32** (расчёт на уровне B3LYP-D4/def2-TZVP)

Отнесение полосы поглощения	Полосы поглощения в экспериментальном спектре, см ⁻¹	Расчетные полосы поглощения, см ⁻¹	
		без поправочных коэффициентов	с поправочными коэффициентами
ν NH	3342	3505	3390
ν C(Ar)-H	3138	3247	3141
ν C(Ar)-H	3078	3196	3091
ν_{as} CH ₂	2972	3161	3058
ν_s CH ₂	2933	3047	2947
ν C $\equiv$ N	2158	2267	2193
ν C=O	1730	1783	1746
ν C=O (амид I)	1684	1748	1711
ν C-C(Ar)	1597	1645	1610
$\delta_{пл.}$ NH (амид II)	1543	1590	1557
ν C-C(Ar)	1489	1534	1502
ν C-C(Ar)	1443	1482	1451
δ_s CH ₂	1410	1416	1386
ν CN+ δ NH (амид III)	1335	1352	1324
ω CH ₂	1313	1336	1308
ω CH ₂	1257	1277	1250
ν CN	1196	1233	1207
τ CH ₂	1113	1114	1091
τ CH ₂	1051	1067	1045
ν C-C(O)	910	916	897
ρ CH ₂	843	857	839
$\delta_{внепл.}$ C(Ar)-H	758	775	759
$\delta_{внепл.}$ C(Ar)-H	696	731	716
ν C-S	679	650	636
δ O=C-N (амид IV)	579	581	569
δ CO	530	534	523
δ C-C(Ar)	509	516	505
δ SCN	459	453	443
MAPE, %	—	2.63	1.36

В связи со сложной спектральной картиной, мы исследовали строение семикарбазона **35** с привлечением квантовохимических методов. Молекула семикарбазона **35** может существовать в форме (Z)- и (E)-изомеров, химические формулы и молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров которых представлены на **рисунке 10**:

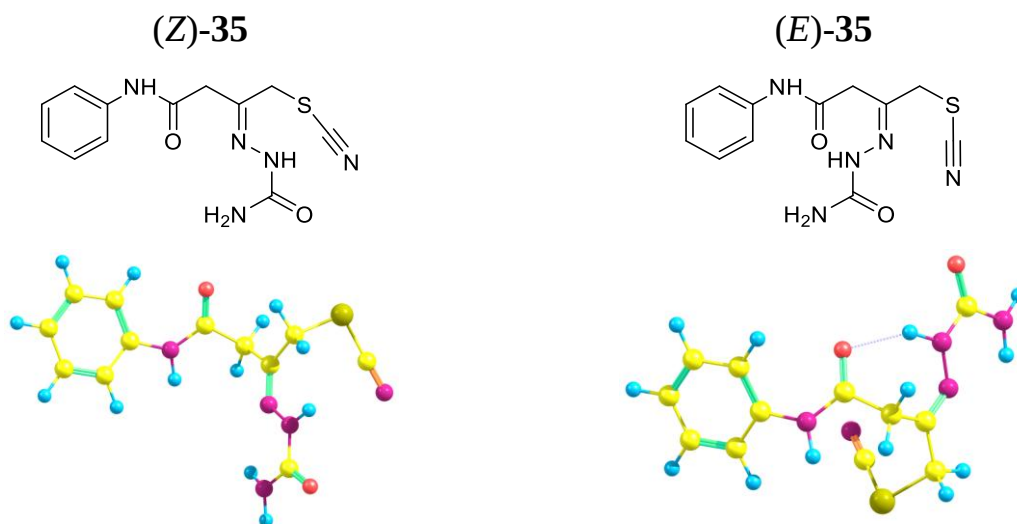


Рисунок 10 – Оптимизированные на уровне ω B97X-3с молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров (Z)- и (E)-изомеров семикарбазона **35**

По результатам квантово-химических расчётов, наибольшей устойчивостью в среде ДМСО (расчет в рамках континуумной модели C-PCM) обладает (E)-изомер, однако разница в энергии между ним и (Z)-изомером составляет всего 10.01 кДж/моль, что позволяет предположить взаимное существование данных изомеров в растворе с преобладанием (E)-изомера. Основной причиной более высокой стабильности этого изомера является образование внутримолекулярной водородной связи (1.95 Å) между атомом кислорода амидной группы и NH-протоном семикарбазидного фрагмента. В целом, строение семикарбазона **35** требует дополнительных исследований.

Еще один вопрос, потребовавший привлечения расчетных методов, связан со строением β -кетоамидов тиенопиридинового ряда. Так, в ИК-спектрах соединений **11,13,14** наблюдается отсутствие выраженной полосы поглощения кетонной группы. Однако, данные ЯМР спектроскопии не показали наличие кето-енольной таутомерии в растворе. Для установления структурных особенностей полученных соединений были проведены квантово-химические расчеты геометрии молекулы и колебательных частот ИК-спектра тиенопиридина **11a**.

Согласно квантово-химическим расчётам, наиболее стабильными конформерами являются структуры **K1** и **K2** (Рисунок 11).

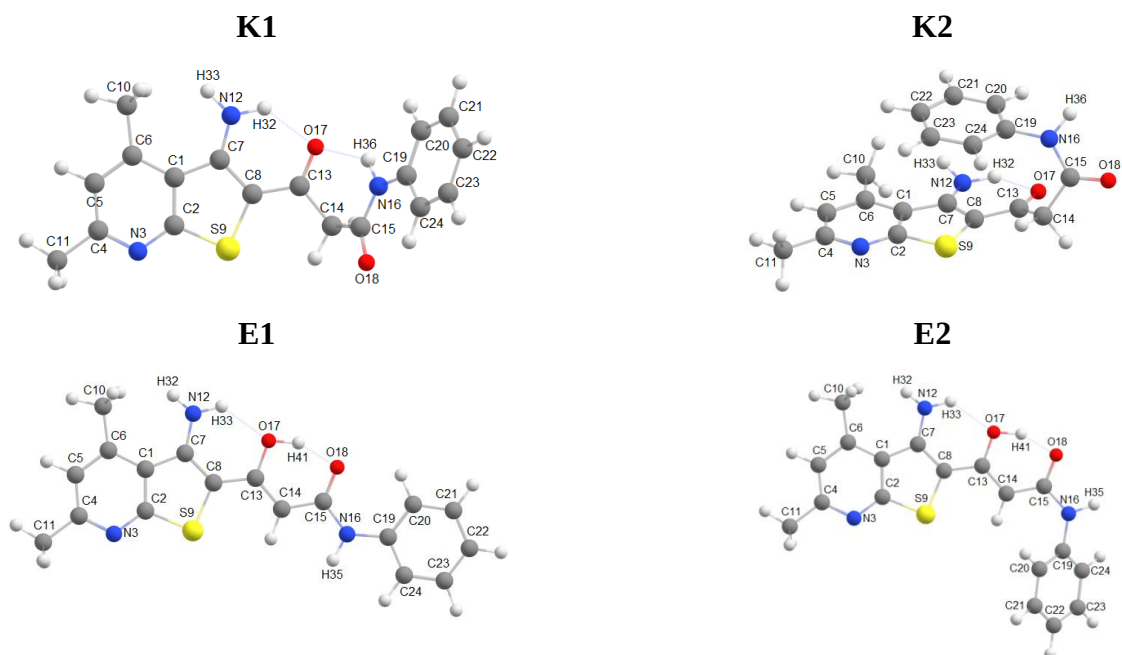


Рисунок 11 – Оптимизированные на уровне V3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p) молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров тиенопиридина **11a**

Как можно заметить оба конформера **K1** и **K2** имеют внутримолекулярную водородную связь между атомом кислорода и атомом водорода аминогруппы ($N_{12}-H_{32}\cdots O_{17}$), с длинами связей 1,90 Å в **K1** и 1,89 Å в **K2**. Главным стабилизирующим фактором конформера **K1** является дополнительная водородная связь (1,97 Å), образованная между атомом кислорода и N-H карбамидной группы ($N_{16}-H_{36}\cdots O_{17}$). В конформере **K2** дополнительная стабилизация возникает за счет π - π -стэкинга между фенилом и кольцом тиенопиридинового фрагмента. Согласно результатам вычислений, конформер **K1** является наиболее стабильным. Однако разница энергий между **K1** и **K2** относительно невелика – 13,5 кДж/моль в газовой фазе и 4,1 кДж/моль в растворе ДМСО.

E1 и **E2** являются наиболее устойчивыми формами енольной формы. Разница энергий между ними 4,3 кДж/моль в газовой фазе и 1,8 кДж/моль в ДМСО. Сравнение энергии форм **K1** и **E1** показало, что кетонная форма более стабильная. Разница энергий между ними составляет 16,4 кДж/моль в газовой фазе и 27,5 кДж/моль в ДМСО, что также указывает на более эффективную сольватацию ке-

тоновой формы. Сравнение рассчитанных колебательных частот для наиболее стабильного конформера кетона, K1, с экспериментальными значениями представлено в **таблице 13**. Был взят поправочный коэффициент 0.9679 для высокочастотных ($>1000\text{ см}^{-1}$) и 1.0100 для низкочастотных колебаний ($<1000\text{ см}^{-1}$) [111]. Расчеты частот проводились после предварительного поиска наиболее стабильной конформации, далее проводилась полная оптимизация геометрии.

Таблица 13 – Сравнение экспериментальных колебательных частот с данными квантово-химического расчета для кетоформы молекулы **11a**

Отнесение полосы поглощения	Полосы поглощения в экспериментальном спектре, см^{-1}	Расчетные полосы поглощения, см^{-1}	
		без поправочных коэффициентов	с поправочными коэффициентами*
$\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$	3429	3732	3612
$\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$	3302	3481	3369
νNH	3250	3475	3363
$\nu \text{C(Ar)-H}$	3076	3186	3084
	3051	3173	3071
νCH_3	2972	3110	3010
$\nu \text{C=O}$ (амид I)	1674	1743	1687
$\delta_{\text{пл.}} \text{NH}_2 + \delta_{\text{пл.}} \text{NH}$ (амид II) + $\nu \text{C=O}$	1589	1642	1589
		1625	1573
		1617	1565
$\nu \text{C-C(Ar)} +$ $\nu \text{C-X(Ar)}$	1541	1587	1536
		1578	1527
$\delta_{\text{as}} \text{CH}_3$	1467	1502	1454
$\nu \text{C-NH}_2$	1429	1467	1420
skeletal	1367	1376	1332
ωCH_2	1313	1309	1267
skeletal	1230	1284	1243
skeletal	1190	1229	1190
ρNH_2	1088	1141	1104
skeletal	993	1033	1000
$\delta_{\text{внепл.}} \text{C(Ar)-H}$	756	764	772
$\delta_{\text{внепл.}} \text{NH}$ (амид V)	739	742	749
skeletal	690	684	691
ρCH_2	525	545	550
MAPE, %	—	3.02	1.40

Полоса поглощения кетонной группы претерпевает батохромный сдвиг из-за сопряжения с аминогруппой тиенопиридинового фрагмента. В экспериментальном ИК-спектре полоса поглощения C=O перекрывается с полосами колебаний 1589 см^{-1} . Расчетное значение составляет 1565 см^{-1} .

На **рисунке 12** представлено сравнение экспериментального ИК-спектра соединения **11a** с рассчитанным спектром.

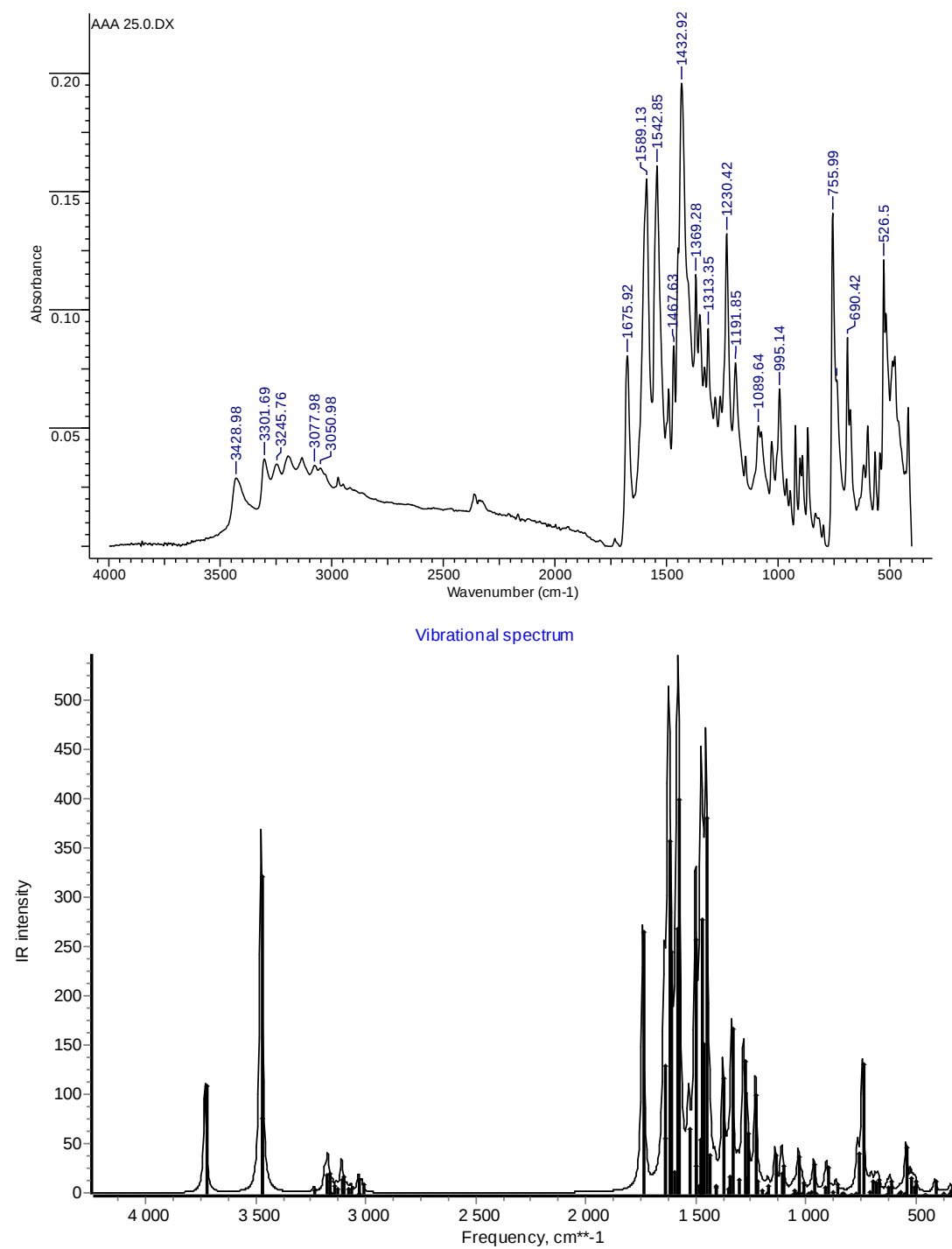
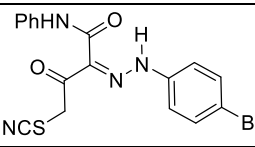
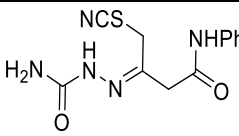
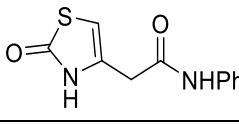


Рисунок 12 – Сравнение экспериментального ИК-спектра соединения **11a** (сверху) с рассчитанным спектром (снизу)

2.5 Исследование биологической активности [14-17, 22]

Ряд синтезированных соединений был протестирован на противомикробное действие в отношении патогенных бактерий *Salmonella enterica* (ATCC 13076), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (штамм 906). Для оценки противомикробной активности использовали метод диффузии в агар. Поскольку исследуемые вещества плохо растворялись в воде и диффундировали в агар, использовали растворы в ДМСО (50 мг вещества в 1.0 мл ДМСО). В качестве препаратов сравнения использовали коммерческие инъекционные ветеринарные антибиотики – спировим, марбобел, азитронит, энронит ОР, гентамицин, неокальф, окситетрациклин, амоксицин 15 %. Для оценки чувствительности бактерий использовали агар Мюллера-Хинтона. Для приготовления инокулята колонии бактерий суспендировали в стерильном изотоническом растворе до плотности 0.5 по стандарту мутности МакФарланда (1.5×10^8 КОЕ/мл). Результаты тестирования суммированы в **таблице 14**.

Таблица 14 – Оценка антибактериальной активности соединений

Соединение	Диаметр зон ингибирования, мм		
	<i>S. enterica</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
 33d	0	0	0
 35	10	0	15
 38	0	0	0
Чистый растворитель (ДМСО)	0	0	0
Спировим	30	23	30
Марбобел	25	15	26
Азитронит	20	25	0
Энронит ОР	30	23	26
Гентамицин	30	25	20
Неокальф	23	20	19
Окситетрациклин	30	17	0
Амоксицин 15 %	25	0	21

Как можно заметить, только соединение **35** обнаруживает слабовыраженное антибактериальное действие в отношении *S. enterica* и *S. aureus*.

Некоторые из полученных соединений были оценены на антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоте (2,4-Д). 2,4-Д – широко используемый гербицид, который не проявляет значительную токсичность для человека [112]. Однако, данный гербицид обладает токсичностью для подсолнечника, что может приводить к снижению урожая. Концепция антидотов гербицидов возникла из наблюдений Отто Хоффмана [113]. Антидоты гербицидов нейтрализуют фитотоксины в растениях. Они безвредны для сельскохозяйственных культур и могут оказывать ростстимулирующее действие, не снижая при этом гербицидную активность против сорняков [114, 115].

Соединения **11a-f** и **13** были изучены на антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-Д в условиях лабораторного эксперимента с использованием проростков подсолнечника сорта Мастер. Антидотная активность оценивалась согласно известной апробированной методики [4, 116]. Антидотный эффект рассчитывался по формуле (1):

$$A = (L_0/L_3) \times 100 \% , \quad (1)$$

где A – антидотный эффект, %; L_0 – длина органа у опытной группы проростков (гербицид+антидот), мм; L_3 – длина органа у группы проростков, обработанных 2,4-Д, мм.

Все соединения в различной степени проявляли антидотный эффект против 2,4-Д (таблица 15). Как видно из данных таблицы 15, соединения **11a-f** и **13** существенно ослабили токсическое действие 2,4-Д. Тиенопиридины **11a-f** и **13** проявили антидотный эффект 110-149% на гипокотильях и 119-156% на корнях проростков подсолнечника. Наиболее активными оказались тиенопиридины **11a**, **11d** и **11f**.

Таблица 15 – Результаты исследования антидотной активности соединений **11a-f** и **13**

Соединение	Орган	Антидотный эффект (А) при различных концентрациях, %*			
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
11a	Корень	149	153	153	156
	Стебель	149	140	146	149
11b	Корень	127	133	135	137
	Стебель	118	129	126	129
11c	Корень	119	130	126	127
	Стебель	110	138	128	127
11d	Корень	124	140	138	140
	Стебель	117	126	140	143
11e	Корень	139	137	142	136
	Стебель	139	139	140	129
11f	Корень	133	142	144	140
	Стебель	131	140	134	137
13	Корень	130	139	144	142
	Стебель	133	137	137	137

* Различия между вариантами достоверны при P = 0,95

Для дальнейшей оценки антидотного эффекта было проведено исследование активности тиенопиридинов **11a**, **11d** и **11f** в полевых условиях на экспериментальной базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар, Россия). Полевой опыт содержал три способа обработки:

1. Контрольная группа – необработанные растения
2. Группа «Гербицид» – растения обработанные только 2,4-Д
3. Группа «Гербицид + антидот» – растения обработанные 2,4-Д и антидотом

Антидотный эффект в полевых условиях определялся по формуле (2):

$$A_F = \frac{Y_1 - Y_2}{Y_2} \times 100\% \quad (2)$$

где A_F – полевой антидотный эффект, %; Y_1 – урожайность культуры в группе «гербицид + антидот»; Y_2 – урожайность культуры в группе «гербицид» (эталонная).

В таблице 16 представлены результаты исследования. Увеличение урожайности составило от 46,4% до 57,2%.

Таблица 16 – Результаты полевых испытаний антидотной активности соединений **11a,d,f** по отношению к гербициду 2,4-Д на подсолнечнике сорта Мастер

Соединение	Полевые испытания			
	Группа «Гербицид»	Группа «Гербицид + антидот»		
		Урожайность, ц/га	Антидотная активность	
			ц/га	A _F , %*
11a	13,8	20,2	6,4	46,4
11d	13,8	20,3	6,5	47,1
11f	13,8	21,7	7,9	57,2

*Различия между вариантами достоверны при P = 0,90

Для тиазолов **29a-l** была проведена оценка рострегулирующей активности по стандартной методике [117]. Эксперимент проводили на проростках подсолнечника сорта Мастер, активность вещества оценивалась в четырёх концентрациях (10^{-2} – 10^{-5} масс. %). Результаты суммированы в **таблице 17**.

Таблица 17 – Результаты исследования рострегулирующей активности соединений **29a-l**

Шифр	Длины корня и гипокотиле, мм									
	10 ⁻² масс. %		10 ⁻³ масс. %		10 ⁻⁴ масс. %		10 ⁻⁵ масс. %		Контроль (вода)	
	корень	гипокотиле	корень	гипокотиле	корень	гипокотиле	корень	гипокотиле	корень	гипокотиле
29a	10	14	17	18	24	22	44	46	19	29
29b	10	13	9	14	24	22	48	23	25	19
29c	52	18	46	46	17	17	46	50	32	20
29d	60	53	65	57	82	68	62	64	60	58
29e	41	46	48	43	65	59	48	48	44	46
29f	48	48	64	67	64	59	61	68	68	70
29g	49	48	65	68	66	20	48	48	44	46
29h	16	11	18	17	18	15	14	16	12	19
29i	28	18	59	15	35	30	58	21	51	18
29j	38	54	37	49	33	52	33	55	39	48
29k	40	23	31	20	66	20	37	15	37	16
29l	51	36	62	60	43	40	43	52	51	48

Как можно заметить из данных таблицы, соединения **29f**, **29h**, **29i** и **29j** не обнаруживают заметной рострегулирующей активности. Эпизодическую актив-

ность в отдельных концентрациях обнаружили соединения **29a,b,g,k,l**. Наиболее интересные результаты показало 4-метоксифенильное производное **29c**, которое в трех концентрациях показало выраженный рострегулирующий эффект (превышение показателя на $\geq 20\%$ относительно контроля).

Для некоторых полученных соединений было проведено исследование *in silico* с целью определения соответствия критериям биодоступности, расчета параметров ADMET и поиска возможных протеиновых мишеней. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински (молекулярная масса (MW) ≤ 500 , $cLogP \leq 5.0$, $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$, число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5) [118] проведен с использованием программного сервиса admetSAR 3.0 [119]. Результаты представлены в **таблице 18**. Как можно заметить все исследованные соединения соответствуют параметру $TPSA (\leq 140 \text{ \AA}^2)$. Практически все соединения соответствуют параметру молекулярной массы (≤ 500), однако некоторые из них имеют значения близкие к пороговым. Большинство соединений не соответствует критериям пероральной биодоступности по значениям растворимости ($clogS \geq -5.0$). В то же время большинство соединений соответствует критериям пероральной биодоступности по показателю липофильности ($cLogP \leq 5.0$). Все соединения имеют высокую расчетную гастроинтестинальную абсорбцию (HIA). Многие соединения оценены как способные к проникновению через гематоэнцефалический барьер (BBB). Стоит отметить, что лишь для соединения **16h** расчёт не показывает риски мутагенности по Эймсу.

Таблица 18 – Физико-химические свойства и параметры ADMET

Шифр	M, г/моль	TPSA, $\text{\AA}^2$	$clogS$	$clogP$	HIA*	BBB*	Ames test*
11a	339.42	85.08	-4.92	3.27	+ 99.2%	+ 89.5%	+ 79.9%
16a	493.59	92.08	-5.94	4.49	+ 92.9%	– 32.0%	+ 60.8%
16b	498.01	82.85	-6.53	5.2	+ 94.1%	– 34.2%	+ 64.7%
16c	481.55	82.85	-6.25	4.75	+ 94.5%	– 33.6%	+ 68.5%

Продолжение Таблицы 18

Шифр	M, г/моль	TPSA, Å ²	<i>clogS</i>	<i>clogP</i>	HIA*	BBB*	Ames test*
16d	542.46	82.85	-6.55	5.27	+ 93.9%	— 34.2%	+ 62.0%
16h	450.56	95.32	-4.57	3.17	+ 86%	— 40.69%	— 23.5%
17a	493.59	94.31	-6.53	5.23	+ 95.2%	— 43.2%	+ 73.4%
17b	498.01	85.08	-6.73	5.49	+ 95.7%	— 45%	+ 76.1%
17c	481.55	85.08	-6.59	5.15	+ 95.9%	— 45.4%	+ 81.29%
17g	532.45	85.08	-6.86	5.63	+ 95.4%	— 40%	+ 74.1%
17h	450.56	97.55	-5.36	4.18	+ 97%	+ 61.5%	+ 69.79%
19	246.29	65.98	-3.57	1.65	+ 97.9%	+ 65.3%	+ 83.1%
18a	400.46	75.21	-5.84	4.75	+ 97.6%	+ 58.7%	+ 80.6%
18e	384.46	65.98	-5.67	4.64	+ 97.4%	+ 58.8%	+ 74.4%
18f	430.49	84.44	-6.21	5.05	+ 97.9%	+ 60.4%	+ 83.3%
15a	379.87	65.78	-5.55	4.50	+ 98.3%	+ 83.8%	+ 57.6%
15c	379.87	65.78	-5.55	4.54	+ 98.7%	+ 86.8%	+ 58.6%
15d	375.45	75.01	-5.25	4.14	+ 98.5%	+ 79.8%	+ 68%
15e	370.44	89.57	-5.17	3.75	+ 97.5%	+ 73.5%	— 49.4%
15f	405.48	84.24	-5.38	4.14	+ 98.4%	+ 84.1%	+ 67.1%
15g	390.42	108.92	-5.07	3.65	+ 98.1%	+ 72.5%	+ 86.3%
24	257.32	65.78	-3.23	1.95	+ 99.1%	+ 97.9%	+ 60.1%
26a	360.44	77.81	-4.82	3.57	+ 98.4%	+ 79.2%	+ 87.9%
26b	374.47	77.81	-5.62	4.26	+ 98.4%	+ 82.1%	+ 79.9%
29a	370.87	66.38	-6.07	5.05	+ 98.2%	+ 83%	+ 61%
29b	370.87	66.38	-6.07	5.05	+ 98.1%	+ 82.9%	+ 60.4%
29c	366.45	75.61	-5.27	4.35	+ 98%	+ 80.5%	+ 66.2%
29d	381.42	109.52	-4.91	3.85	+ 97.7%	+ 69.9%	+ 80.4%

Продолжение Таблицы 18

Шифр	М, г/моль	TPSA, Å ²	<i>clogS</i>	<i>clogP</i>	НИА*	BBB*	Ames test*
29e	381.42	109.52	-5.27	4.24	+ 97.4%	+ 60.9%	+ 80.89%
29f	379.49	69.62	-5.08	4.11	+ 97.6%	+ 75.8%	+ 72.3%
29g	396.47	84.84	-5.07	4.14	+ 97.9%	+ 81.1%	+ 69.79%
29h	352.42	86.61	-4.35	3.59	+ 95.5%	— 35.7%	+ 79.2%
29i	354.41	66.38	-5.56	4.54	+ 98.2%	+ 81.39%	+ 64.5%
29j	342.45	66.38	-4.71	3.64	+ 97.8%	+ 83.4%	+ 79.3%
29k	429.34	66.38	-6.31	5.43	+ 98.3%	+ 84.7%	+ 54.9%
29l	328.44	66.38	-5.00	4.19	+ 99.4%	+ 92.8%	+ 58.3%

*НИА = human intestinal absorption, абсорбция в ЖКТ, BBB = blood-brain barrier permeability, оценка проникновения через гематоэнцефалический барьер, Ames test = possible mutagenesis effects, вероятные мутагенные эффекты в тесте Эймса.

Для соединений, представленных в **таблице 18**, были спрогнозированы вероятные протеиновые мишени с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [120] на базе веб-сервера GalaxyWeb [121]. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В **таблице 19** представлены результаты докинга соединений **16a**, **18f** и **29j** для 5 комплексов «минень-лиганд» по каждой из структур с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt.

Для соединения **16a** наиболее выражено сродство с рецептором, активируемым пролифератором пероксисом гамма (PPAR- γ , PDB ID 2vv2, UniProt ID P37231). Общей мишенью для соединений **16a** и **18f** является репликационный белок A 70 кДа (RPA1, PDB ID 4luv, UniProt ID P27694). Тиазол **29j** образует комплекс с циклин-зависимой киназой 2 (CDK2, PDB ID 1p5e, UniProt ID P24941). На **рисунке 13** представлены репрезентативные примеры структур протеин-

лигандных комплексов, полученные с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius и визуализированные в программе UCSF Chimera 15.0. Выборочные данные молекулярного докинга представлены в **Таблице 19**.

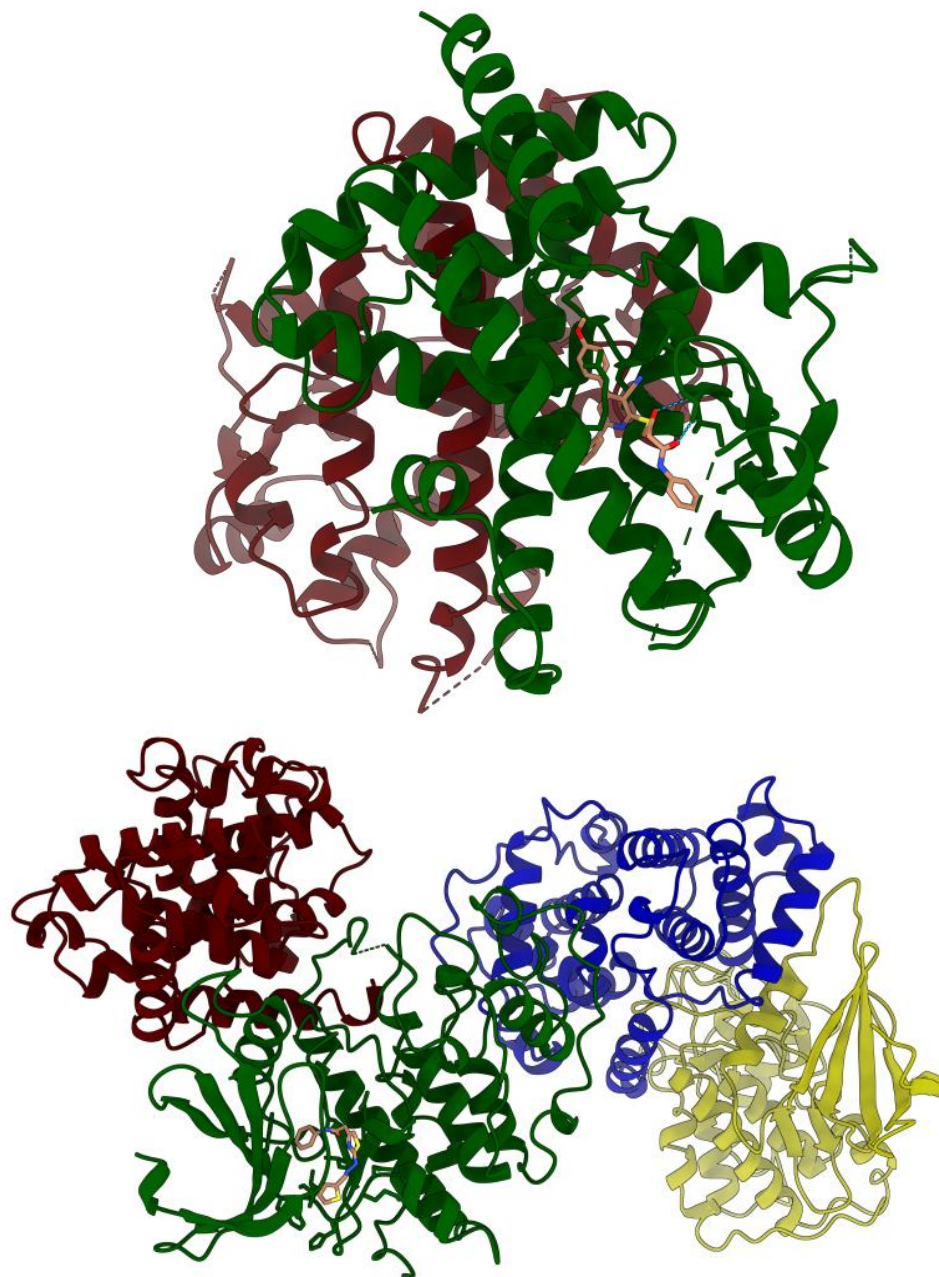


Рисунок 13 – Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **16a** и пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма PPAR- γ (PDB ID 2vv2) (сверху); соединения **29j** и циклин-зависимой киназой 2 CDK2 (PDB ID 1p5e) (снизу) (Молекулярная графика визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera.)

Таблица 19 – Результаты молекулярного докинга для структур **16a,18f** и **29j**

Шифр	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Предокинговая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
16a	2vv2	P37231	0.195	-31.462	0.431
	4luv	P27694	0.254	-22.393	0.421
	3bel	P00533	0.146	-31.197	0.380
	3iw5	Q16539	0.188	-24.736	0.373
	1ysn	Q07817	0.181	-24.731	0.367
18f	4luv	P27694	0.313	-16.898	0.440
	5lrq	O60885	0.199	-23.659	0.377
	2ydw	P25440,P25440	0.175	-24.639	0.360
	6qfq	Q07820	0.154	-25.555	0.345
	4kcx	Q58F21,Q58F21	0.150	-25.838	0.344
29j	1p5e	P24941	0.158	-19.420	0.304
	5fl6	Q16790	0.148	-19.258	0.292
	2usn	P08254	0.149	-18.146	0.285
	1unl	Q00535	0.129	-20.716	0.285
	1uwj	P15056,P15056	0.117	-21.585	0.279

Глава 3. Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$, или на спектрофотометре Инфраспект ФСМ2202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$ DEPTQ регистрировались в растворах ДМСО- d_6 и CDCl_3 на приборах Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C) или JEOL JNM-ECA-400 (399.78 МГц на ядрах ^1H , 100.53 МГц – ^{13}C). Символом (*) выделены сигналы в ^{13}C DEPTQ спектрах, которые находятся в противофазе. Спектры ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC также регистрировались на приборе Agilent 400/MR в ДМСО- d_6 . Элементный анализ выполнен на С, Н, N был выполнен на анализаторе Carlo Erba 1106 instrument. Контроль за ходом реакций, определение индивидуальности и идентификации полученных соединений осуществляли методами ТСХ, ИК, ГХ-МС, ЯМР. Тонкослойную хроматографию проводили в системе: этилацетат/гексан 1:1, ацетон/петролейный эфир 1:1, ацетон/петролейный эфир 3:5 на пластинах Sorbfil-A («ООО Имид», Краснодар), детектирование – пары йода, УФ-излучение.

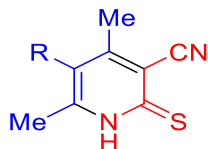
Температуры плавления определялись в приборе ПТП-М для определения температуры плавления в открытом капилляре.

γ -Бромацетоацетанилид 2 получен прямым бромированием ацетоацетанилида по модифицированной процедуре [24] следующим образом: к раствору 10 г (0.056 моль) ацетоацетанилида в 20 мл CH_2Cl_2 при перемешивании при 25 °С добавляют по каплям раствор брома (9.0 г, 2.9 мл, 0.056 моль) в 10 мл CH_2Cl_2 . Раствор быстро обесцвечивается, через ~5 минут наблюдается выделение HBr , через ~10 минут начинается образование осадка. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, герметизируют и оставляют на ночь. На следующий день растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, твердый остаток бежевого цвета промывают холодным 50%-ным этанолом для удаления следов HBr , и затем петролейным эфиром, высушивают при 50 °С. Выход 14.4 г (количественный).

Замещенные пентан-2,4-дионы **3a-f** были синтезированы по известной методике [86].

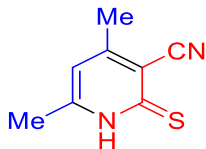
Синтез 5-R-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **4**.

Общая методика



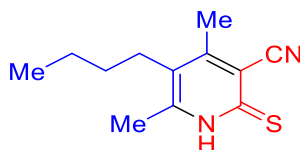
Ацетилацетон или его алкилированные производные, в количестве 0.03 моль и 3.3 г (0.033 моль) цианотиацетамида растворяли в 10 мл этилового спирта, после чего добавляли каталитические количества морфолина и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 0.3-5 часов (визуальный контроль, контроль по ТСХ). Наблюдалось выпадение светло-желтого осадка продукта **4a-g**. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом. При необходимости очистки продукты перекристаллизовывали из 96%-ного этилового спирта.

4,6-Диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4a**



Светло-жёлтый порошок. Выход 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 2.33 с (6H, CH_3), 6.68 с (1H, H^5), 13.85 с (1H, N-H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 19.3 (CH_3), 21.3 (CH_3), 113.9, 115.4, 116.8, 153.1, 157.4, 178.0. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1441, 1586 (C-C)_{Ar}; 2845, 3060 (C-H). $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.51, Н 4.91, N 17.06. Найдено, %: С 58.24; Н 4.87; N 17.00.

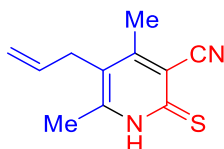
5-Бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4b**



Светло-жёлтый порошок. Выход 67%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 0.89 с (3H, CH_3), 1.33 с (4H, CH_2 , CH_3 наложение сигналов), 2.38 с (7H,

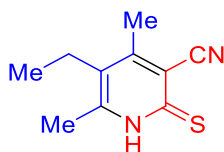
CH₂), 13.72 с (1H, N-H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 14.1 (CH₃), 17.5 (CH₃), 19.1 (CH₃), 22.6, 27.3, 30.7, 114.9, 117.2, 125.3, 151.2, 155.9, 175.2. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2220 (C≡N); 1435, 1470 (C-C)_{Ar}; 2868, 2955 (C-H). C₁₂H₁₆N₂S. Вычислено, %: C 65.42, H 7.32, N 12.71. Найдено, %: C 65.39; H 7.35; N 12.72.

5-Аллил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 4с



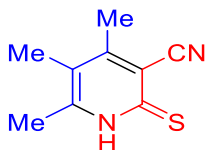
Белый порошок. Выход 64%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.47 д (6H, CH₃, ³J 9.9 Гц), 4.85 д (1H, H Allyl, ³J 17.4 Гц), 5.11 д (1H, H Allyl, ³J 10.2 Гц), 5.76-5.86 м (1H, H Allyl), 13.49 с (1H, N-H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 17.5, 19.3, 31.5, 115.9, 116.8, 123.2, 132.3, 150.6, 157.0, 174.5. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2220 (C≡N); 1433, 1493 (C-C)_{Ar}; 2806, 2866 (C-H). C₁₄H₁₂N₂S. Вычислено, %: C 64.67, H 5.92, N 13.71. Найдено, %: C 64.65; H 5.94; N 13.72.

4,6-Диметил-2-тиоксо-5-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 4d



Жёлтый порошок. Выход 82%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 0.99-1.03 м (3H, CH₃), 2.34-2.46 м (8H, CH₂-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 13.2 (CH₃), 17.3 (CH₃), 19.3 (CH₃), 20.9 (-CH₂), 116.8, 126.6 (CN), 151.2, 156.0, 157.4. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2222 (C≡N); 1454, 1477 (C-C)_{Ar}; 2876, 2978 (C-H). C₁₀H₁₂N₂S. Вычислено, %: C 62.47, H 6.29, N 14.57. Найдено, %: C 62.54; H 6.27; N 14.56.

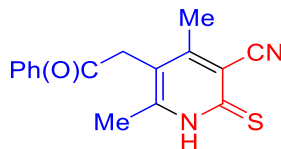
4,5,6-Триметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 4е



Светло-жёлтый порошок. Выход 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 2.02 с (3H, CH₃), 2.29 с (6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 13.7 (CH₃), 17.8 (CH₃), 19.7 (CH₃), 116.9, 120.7, 150.7, 156.1, 175.7. ИК

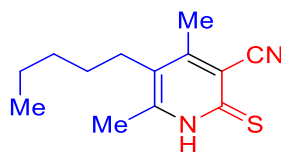
спектр, ν , cm^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1429, 1487 (C-C)_{Ar}; 2862, 2931 (C-H). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60.64, Н 5.65, N 15.72. Найдено, %: С 60.54; Н 5.61; N 15.73.

4,6-Диметил-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 4f

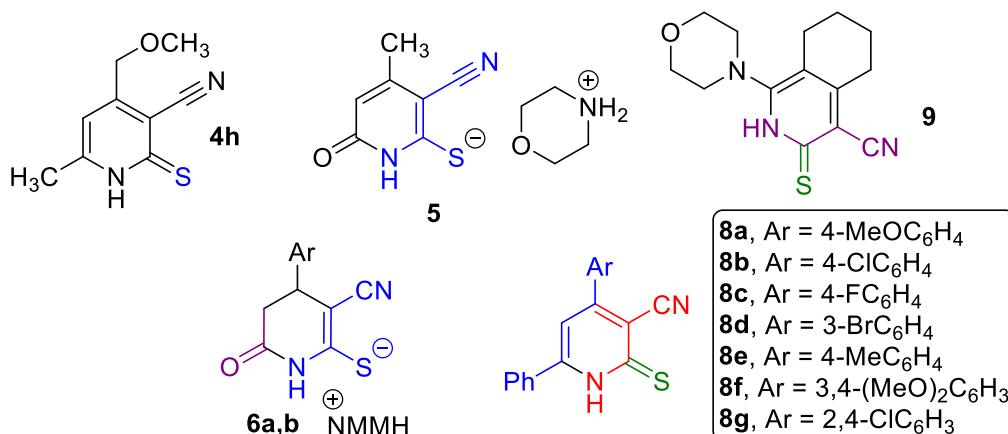


Жёлтый порошок. Выход 47%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.25 с (3H, CH_3), 2.31 с (3H, CH_3), 4.49 с (C(O)-CH_2), 7.56-7.60 м (2H, H^3 , H^5 Ph), 7.68-7.72 м (1H, H^4 Ph), 8.09 д (2H, H^2 , H^6 Ph, ^3J 8,31 Гц.), 13.92 с (1H, N-H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 17.9, 19.8, 38.1, 40.0, 117.1, 119.8, 128.8, 129.8, 134.3, 136.4, 152.6, 156.9, 176.1, 196.5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1676 (C=O); 1446, 1485 (C-C)_{Ar}; 2868, 2939 (C-H). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 68.06, Н 5.00, N 9.92. Найдено, %: С 68.01; Н 4.97; N 9.94.

4,6-Диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 4g

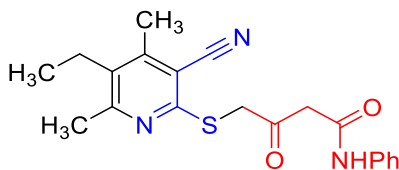


Светло-желтый порошок. Выход 70%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 0.85-0.88 м (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.31 уш. с (6H, CH_2), 2.33.уш. с (2H, CH_2), 2.38 уш.с (6H, CH_3), 13.77 с (1H, N-H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 14.4 (CH_3), 17.5 (CH_3), 19.2 (CH_3), 21.3, 22.3, 27.6, 28.3, 31.8, 117.3, 125.4, 151.3, 158.1, 175.2 ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1444, 1570 (C-C)_{Ar}; 2868, 2916 (C-H). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.62, Н 7.74, N 11.95. Найдено, %: С 66.61; Н 7.75; N 11.96.

Синтез исходных соединений **4h**, **5**, **6a-b**, **8a-g**, **9**

Пиридин-2(1H)-тион **4h** получали по методике [88]. Тиолат **5** получали по методике [89], тиолаты **6a,b** были получены по методике [90, 91]. Соединения **8a-g** были получены по известной общей методике [92]. Изохинолин **9** был получен по протоколам, описанным в работах [93-96].

4-[(4,6-Диметил-3-циано-5-этилпиридин-2-ил)тио]-3-оксо-N-фенилбутанамид **10d**

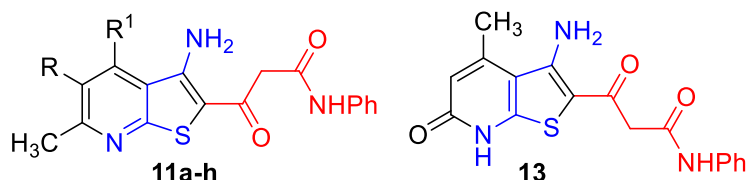


4,6-Диметил-5-этил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4d** (0.48 г, 0.0025 моль) суспендировали в 5 мл этанола. К полученной суспензии добавляли водный раствор 10% КОН (1.3 мл, 0.0025 моль), затем добавляли γ -бромацетоацетанилид **2** (0.64 г, 0.0025 моль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и разбавили водой. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром. Бежевый порошок, выход 62%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 1.02 т (CH₂CH₃, ³J = 7.3 Гц), 2.41 с (3H, C⁶-CH₃), 2.46 с (3H, C⁴-CH₃), 2.58 к (2H, CH₂CH₃, ³J = 7.3 Гц), 3.77 с (2H, CH₂C(O)), 4.27 с (2H, SCH₂), 7.03-7.08 м (1H, C⁴H Ph), 7.27-7.31 м (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.55 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 7.6 Гц), 10.11 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 12.6* (CH₃ Et), 17.3* (C⁴-CH₃), 21.1 (CH₂ Et), 22.5* (C⁶-CH₃), 39.7 (SCH₂), 50.8 (CH₂), 104.7 (C-C $\equiv$ N), 115.5 (C $\equiv$ N), 119.0* (2C, C², C⁶ Ph), 123.4* (C⁴ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 132.3 (C⁵), 138.8 (C¹ Ph), 150.0 (C⁴), 156.0 (C⁶), 159.8 (C²), 164.5

(CONH), 198.5 (C=O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3290, 3256, 3194 (N-H, C-H); 2222 (C $\equiv$ N); 1713 (C=O); 1674 (C(O)NH). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 65,37; H, 5,76; N, 11,44. Найдено, %: C, 65,24; H, 5,93; N, 11,30.

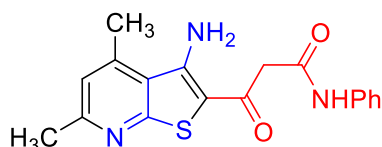
Синтез (тиенопиридин-2-ил)- β -кетоанилидов 11a-h, 13.

Общая методика



2-Тиоксопиридин-3-карбонитрилы **4a-h** (0.0025 моль) или тиолат **5** (0.0025 моль) суспендировали в 5-6 мл этанола. К суспензии добавляли водный раствор 10% KOH (1.3 мл, 0.0025 моль), затем добавляли γ -бромацетоацетанилид **2** (0.64 г, 0.0025 моль), в результате чего в ряде случаев наблюдалось осаждение продуктов алкилирования **10**, **12**. Смесь перемешивали в течение 30 минут и далее добавляли второй эквивалент водного раствора 10% KOH (1.3 мл, 0.0025 моль), что приводило к полному растворению промежуточных соединений. Реакционную смесь нагревали до кипения и перемешивали ещё 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь подкисляли ледяной уксусной кислотой (0.2 мл, 0.0035 моль) и оставляли на 12-24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и при необходимости очистки перекристаллизовывали из бутанола.

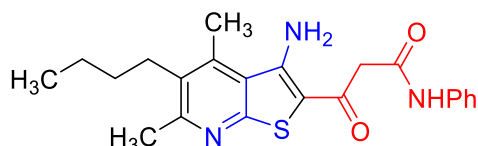
3-(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамид 11a



Жёлтые кристаллы, выход 51%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.51 с (3H, C 6 -CH $_3$), 2.71 с (3H, C 4 -CH $_3$), 3.76 с (2H, CH $_2$), 7.03-7.07 м (1H, C 4 H Ph), 7.08 с (C 5 H), 7.28-7.32 м (2H, C 3 H, C 5 H Ph), 7.59 д (2H, C 2 H, C 6 H Ph, 3J = 8.4 Гц), 7.74 уш.с (2H, NH $_2$), 10.21 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 20.0* (C 4 -CH $_3$), 24.0* (C 6 -CH $_3$), 50.3 (CH $_2$), 103.6 (C 2), 119.0*

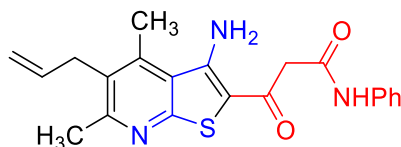
(2C, C², C⁶ Ph), 121.8 (C^{3a}), 122.1* (C⁵), 123.4* (C⁴ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 139.0 (C¹ Ph), 146.1 (C⁴), 151.1 (C³), 160.6 (C^{7a}), 160.8 (C⁶), 164.9 (C(O)NH), 188.0 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429, 3302, 3246, 3196 (N–H); 1676 (C(O)NH); 1589 (C=O). C₁₈H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: C, 63,70; H, 5,05; N, 12,38. Найдено, %: C, 63,74; H, 5,13; N, 12,35.

3-(3-Амино-5-бутил-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанами́д 11b



Жёлтый порошок, выход 70%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 0.90-0.96 м (3H, CH₃ Bu), 1.38-1.44 м (4H, CH₂CH₂), 2.57 с (3H, C⁶–CH₃), 2.69 с (3H, C⁴–CH₃), 2.70-2.72 м (2H, CH₂ Bu), 3.75 с (2H, CH₂), 7.03-7.06 м (1H, C⁴H Ph), 7.28-7.32 м (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.59 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 7.7 Гц), 7.85 уш.с (2H, NH₂), 10.22 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 13.8* (CH₃ Bu), 15.6* (C⁴–CH₃), 22.4 (CH₂ Bu), 23.5* (C⁶–CH₃), 27.6 (CH₂ Bu), 31.2 (CH₂ Bu), 50.3 (CH₂), 103.7 (C²), 119.0* (2C, C², C⁶ Ph), 122.5 (C^{3a}), 123.3* (C⁴ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 131.2 (C⁵), 139.1 (C¹ Ph), 143.8 (C⁴), 151.7 (C³), 157.7 (C^{7a}), 159.8 (C⁶), 165.0 (CONH), 188.0 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3294, 3252, 3205 (N–H); 1679 (C(O)NH); 1593 (C=O). C₂₂H₂₅N₃O₂S. Вычислено, %: C, 66.81; H, 6.37; N, 10.62. Найдено, %: C, 66.85; H, 6.47; N, 10.54.

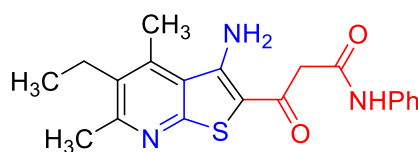
3-(5-Аллил-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанами́д 11c



Жёлтый порошок, выход 79%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 2.52 с (3H, C⁶–CH₃), 2.65 с (3H, C⁴–CH₃), 3.49 уш. д (2H, CH₂CH=CH₂, ³J = 4.8 Гц), 3.78 с (2H, CH₂C(O)), 4.78 дд (*транс*-CH=CH₂, ³J = 17.5 Гц, ²J = 1.4 Гц), 5.03 дд (*цис*-CH=CH₂, ³J = 9.9 Гц, ²J = 1.4 Гц), 5.90-5.99 м (CH₂CH=CH₂), 7.02-7.06 м (1H, C⁴H Ph), 7.27-7.31 м (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.60 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 7.9 Гц), 7.85

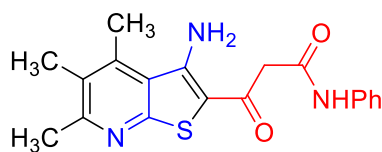
уш.с (2H, NH₂), 10.28 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 15.7 (C⁴–CH₃), 23.4 (C⁶–CH₃), 31.8 (CH₂CH=CH₂), 50.3 (CH₂), 103.9 (C²), 115.5 (=CH₂), 119.0 (2C, C², C⁶ Ph), 122.4 (C^{3a}), 123.3 (C⁴ Ph), 127.9 (C⁵), 128.7 (2C, C³, C⁵ Ph), 135.0 (CH₂CH=CH₂), 139.0 (C¹ Ph), 144.6 (C⁴), 151.6 (C³), 158.2 (C^{7a}), 160.2 (C⁶), 165.0 (CONH), 188.0 (C=O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3487, 3313, 3196 (N–H); 1662 (C(O)NH); 1594 (C=O). C₂₁H₂₁N₃O₂S. Вычислено, %: C, 66.47; H, 5.58; N, 11.07. Найдено, %: C, 66.40; H, 5.65; N, 11.03.

3-(3-Амино-4,6-диметил-5-этилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамида 11d



Жёлтый порошок, выход 82%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 1.08 т (CH₂CH₃, ³J = 7.3 Гц), 2.57 с (3H, C⁶–CH₃), 2.69 с (3H, C⁴–CH₃), 2.73 к (2H, CH₂CH₃, ³J = 7.3 Гц, частично перекрывается с синглетом при 2.69 м.д.), 3.76 с (2H, CH₂C(O)), 7.03-7.06 м (1H, C⁴H Ph), 7.28-7.32 м (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.59 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 7.8 Гц), 7.86 уш.с (2H, NH₂), 10.21 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ(101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 13.5* (CH₃ Et), 15.4* (C⁴–CH₃), 21.1 (CH₂ Et), 23.4* (C⁶–CH₃), 50.3 (CH₂), 103.7 (C²), 119.0* (2C, C², C⁶ Ph), 122.5 (C^{3a}), 123.3* (C⁴ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 132.3 (C⁵), 139.0 (C¹ Ph), 143.6 (C⁴), 151.7 (C³), 157.7 (C^{7a}), 159.7 (C⁶), 165.0 (CONH), 187.9 (C=O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3491, 3321, 3298, 3196 (N–H); 1661 (C(O)NH); 1595 (C=O). C₂₀H₂₁N₃O₂S. Вычислено, %: C, 65.37; H, 5.76; N, 11.44. Найдено, %: C, 65.32; H, 5.85; N, 11.40.

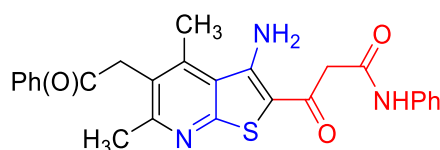
3-(3-Амино-4,5,6-триметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамида 11e



Жёлтый порошок, выход 81%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 2.24 с (3H, C⁵–CH₃), 2.53 с (3H, C⁶–CH₃), 2.65 с (3H, C⁴–CH₃), 3.76 с (2H, CH₂C(O)), 7.02-7.06 м (1H, C⁴H Ph), 7.28-7.32 с (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.59 д (2H, C²H,

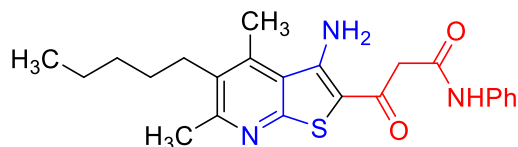
C^6H Ph, $^3J = 8.3$ Гц), 7.85 уш.с (2H, NH_2), 10.22 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 14.4* (C^5-CH_3), 16.0* (C^4-CH_3), 24.2* (C^6-CH_3), 50.3 (CH_2), 103.8 (C^2), 119.0* (2C, C^2 , C^6 Ph), 122.2 (C^{3a}), 123.3* (C^4 Ph), 126.8 (C^5), 128.8* (2C, C^3 , C^5 Ph), 139.1 (C^1 Ph), 143.8 (C^4), 151.6 (C^3), 157.5 (C^{7a}), 160.0 (C^6), 165.0 (CONH), 187.9 ($C=O$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 3290, 3252, 3190 (N–H); 1674 (C(O)NH); 1591 ($C=O$). $C_{19}H_{19}N_3O_2S$. Вычислено, %: C, 64.57; H, 5.42; N, 11.89. Найдено, %: C, 64.54; H, 5.48; N, 11.83.

3-[3-Амино-4,6-диметил-5-(2-оксо-2-фенилэтил)тиено[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-оксо-N-фенилпропанамид 11f



Жёлтый порошок, выход 82%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 2.44 с (3H, C^6-CH_3), 2.57 с (3H, C^4-CH_3), 3.79 с (2H, $CH_2C(O)$), 4.73 с (2H, CH_2Bz), 7.03-7.07 м (1H, C^4H Ph), 7.29-7.33 м (2H, C^3H , C^5H Ph), 7.59-7.62 м (4H, Ph, Bz), 7.70-7.73 м (1H, C^4H Bz), 7.87 уш.с (2H, NH_2), 8.16 д (2H, C^2H , C^6H Bz, $^3J = 7.3$ Гц), 10.22 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 16.3* (C^4-CH_3), 23.9* (C^6-CH_3), 38.6 (CH_2Bz), 50.4 (CH_2), 103.9 (C^2), 119.0* (2C, C^2 , C^6 Ph), 122.3 (C^{3a}), 123.4* (C^4 Ph), 125.7 (C^5), 128.3* (2C, C^3 , C^5 Bz), 128.8* (2C, C^3 , C^5 Ph), 128.9* (2C, C^2 , C^6 Bz), 133.7* (C^4 Bz), 136.3 (C^1 Bz), 139.1 (C^1 Ph), 145.5 (C^4), 151.6 (C^3), 158.6 (C^{7a}), 160.6 (C^6), 165.0 (CONH), 188.1 ($C=O$), 196.9 ($C=O$ Bz). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3487, 3281, 3184 (N–H); 1678 (benzoyl $C=O$); 1651 (C(O)NH); 1585 ($C=O$). $C_{26}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 68.25; H, 5.07; N, 9.18. Найдено, %: C, 68.19; H, 5.14; N, 9.14.

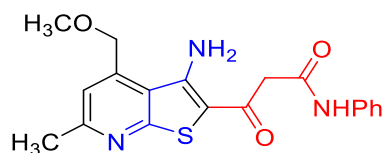
3-(3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамид 11g



Жёлтый порошок, выход 76%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 0.87-0.90 м (3H, CH_3 pentyl), 1.31-1.43 м (6H, $(CH_2)_3$), 2.56 с (3H, C^6-CH_3), 2.65-

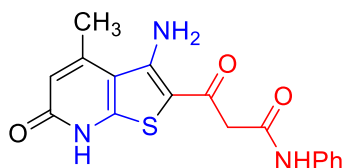
2.71 с (3H, C⁴–CH₃) и м (2H, CH₂ pentyl перекрываются), 3.75 с (2H, CH₂), 7.03–7.08 м (1H, C⁴H Ph), 7.28–7.32 м (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.59 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 8.0 Гц), 7.85 уш.с (2H, NH₂), 10.21 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 14.0* (CH₃ pentyl), 15.6* (C⁴–CH₃), 21.9 (CH₂ pentyl), 23.5* (C⁶–CH₃), 27.8 (CH₂ pentyl), 28.7 (CH₂ pentyl), 31.5 (CH₂ pentyl), 50.3 (CH₂), 103.7 (C²), 119.0* (2C, C², C⁶ Ph), 122.5 (C^{3a}), 123.3* (C⁴ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 131.2 (C⁵), 139.1 (C¹ Ph), 143.8 (C⁴), 151.7 (C³), 157.7 (C^{7a}), 159.8 (C⁶), 165.0 (CONH), 187.9 (C=O). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3481, 3319, 3275 (N–H); 1668 (C(O)NH); 1601 (C=O). C₂₃H₂₇N₃O₂S. Вычислено, %: С, 67.45; Н, 6.65; N, 10.26. Найдено, %: С, 67.32; Н, 6.77; N, 10.17.

3-[3-Амино-6-метил-4-(метоксиметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-3-оксо-*N*-фенилпропанамид 11h



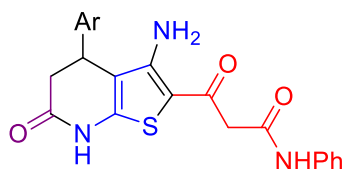
Жёлтый порошок, выход 77%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 2.57 с (3H, C⁶–CH₃), 3.36 с (3H, OCH₃), 3.78 с (2H, CH₂C(O)), 4.83 с (2H, CH₂OMe), 7.03–7.07 м (1H, C⁴H Ph), 7.28–7.32 м (3H, C³H, C⁵H Ph и C⁵H перекрываются), 7.59 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 7.5 Гц), 7.81 уш.с (2H, NH₂), 10.22 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 24.2* (C⁶–CH₃), 50.3 (CH₂), 57.7* (OMe), 71.4 (CH₂OMe), 104.0 (C²), 119.0* (2C, C², C⁶ Ph), 120.4* (C⁵), 121.4 (C^{3a}), 123.4* (C⁴ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 139.0 (C¹ Ph), 144.5 (C⁴), 150.1 (C³), 160.8 (C^{7a}), 161.3 (C⁶), 164.9 (CONH), 188.0 (C=O). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3389, 3284 (N–H); 1657 (C(O)NH); 1593 (C=O). C₁₉H₁₉N₃O₃S. Вычислено, %: С, 61.77; Н, 5.18; N, 11.37. Найдено, %: С, 61.74; Н, 5.23; N, 11.33.

3-(3-Амино-4-метил-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамид 13



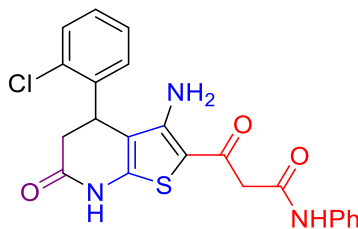
Жёлтый порошок, выход 54%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 2.53 с (3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 3.63 с (2H, $\text{CH}_2\text{C(O)}$), 6.18 с (1H, C^5H), 7.02-7.06 м (1H, $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.28-7.32 м (3H, C^3H , $\text{C}^5\text{H Ph}$), 7.58 д (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H Ph}$, $^3J = 8.1$ Гц), 7.67 уш.с (2H, NH_2), 10.18 с (1H, CONHPh), 12.39 уш. с ($\sim 1\text{H}$, CONH пиридина). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 20.4* ($\text{C}^4\text{-CH}_3$), 50.0 (CH_2), 100.7 (C^2), 119.0* (3C, C^2 , $\text{C}^6\text{ Ph}$ and C^5H перекрываются), 123.4* ($\text{C}^4\text{ Ph}$), 128.8* (2C, C^3 , $\text{C}^5\text{ Ph}$), 139.1 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 148.2 (C^4), 152.3 (C^3), 162.9 (C^{7a}), 165.1 (CONH), 185.9 (C=O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3416, 3282, 3225 (N-H); 1664 (C(O)NH); 1593 (C=O). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 59.81; H, 4.43; N, 12.31. Найдено, %: C, 59.75; H, 4.57; N, 12.20.

Синтез тетрагидротиено[2,3-*b*]пиридинов 14a,b. Общая методика



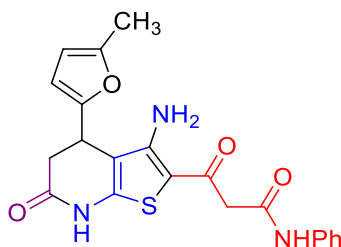
К суспензии тиолата **6a,b** (0.5 г, 0.00137 моль **6a** или 0.00149 моль **6b**) в 12 мл EtOH добавляли эквимольное количество γ -бромацетоацетанилида **2** (0.351 г, 0.00137 моль для тиолата **6a** и 0.382 г, 0.00149 моль для тиола **6b**). Смесь перемешивали при кипении в течение 30 минут, охлаждали и добавляли триэтиламин (0.28 мл, 0.002 моль). Полученный жёлто-оранжевый раствор кипятили с обратным холодильником 30 минут. После охлаждения смесь оставляли при комнатной температуре до образования осадка. Осадок отфильтровывали и промывали водным спиртом и петролейным эфиром.

3-(3-Амино-6-оксо-4-(2-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамид 14a



Бежевый порошок, выход 53%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.63 уш.д – нераз. дд (1H, *цис*- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{Ar}}$, $^2J = 16.0$ Гц), 3.19 дд (1H, *транс*- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{Ar}}$, $^2J = 16.0$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц), 3.58 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.57-4.59 м – нераз. дд (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{Ar}}$), 6.66 дд (1H, CH_{Ar} , $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц), 7.02-7.06 м (1H, $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.22-7.32 м (4H, C^3H , $\text{C}^5\text{H Ph}$, 2H Ar), 7.36 уш.с (2H, NH_2), 7.50 дд (1H, CH Ar , $^3J = 7.8$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц), 7.58 дд (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H Ph}$, $^3J = 7.8$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц), 10.17 с (1H, CONHPh), 11.10 с (1H, эндоцикл. CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 32.3 (C^5H_2), 36.8 (C^4H), 49.5 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 100.6 (C^2), 109.0 (C^{3a}), 119.1 (2C, C^2 , $\text{C}^6\text{ Ph}$), 123.5 ($\text{C}^4\text{ Ph}$), 127.4 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.9 (2C, C^3 , $\text{C}^5\text{ Ph}$), 129.1 (CH Ar), 130.5 (CH Ar), 133.1 ($\text{C}-\text{Cl}$), 137.4 ($\text{C}^1\text{ Ar}$), 139.1 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 147.8 (C^3), 153.5 (C^{7a}), 165.5 (CONHPh), 168.6 (CONH эндоцикл.), 184.1 ($\text{C}=\text{O}$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 3410, 3306, 3167 (N–H); 1686, 1659 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$); 1597 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 60.07; H, 4.12; N, 9.55. Найдено, %: C, 60.11; H, 4.20; N, 9.52.

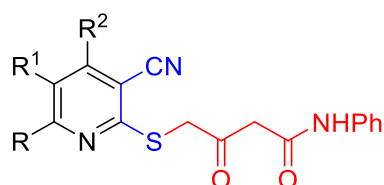
3-(3-Амино-4-(5-метилфуран-2-ил)-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамид 14b



Бежевый порошок, выход 21%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.17 уш.с (3H, CH_3), 2.63 уш.д, – нераз. дд (1H, *цис*- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{Ar}}$, $^2J = 16.0$ Гц), 3.02 дд (1H, *транс*- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{Ar}}$, $^2J = 16.0$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц), 3.53 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.34-4.36 м – нераз. дд (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{Ar}}$), 5.83 уш.д (CH furyl , $^3J = 3.2$ Гц), 5.91 дд (1H, CH furyl , $^3J = 3.2$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц), 7.02-7.05 м (1H, $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.27-7.31 м (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H Ph}$),

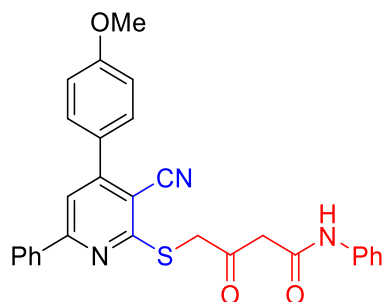
7.48 уш.с (2H, NH₂), 7.57 д (2H, C²H, C⁶H Ph, ³J = 7.8 Гц), 10.13 с (1H, CONHPh), 10.94 с (1H, эндоцикл. CONH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 13.5 (CH₃), 28.8 (C⁵H₂), 35.3 (C⁴H), 49.4 (CH₂C(O)), 100.3 (C⁻²), 106.2 (CH furyl), 106.4 (CH furyl), 108.8 (C^{3a}), 119.1 (2C, C², C⁶ Ph), 123.4 (C⁴ Ph), 128.6 (2C, C³, C⁵ Ph), 139.1 (C¹ Ph), 146.6 (C³), 151.2 (C furyl), 152.2 (C furyl), 153.6 (C^{7a}), 165.5 (CONHPh), 168.9 (CONH эндоцикл.), 183.9 (C=O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3456, 3333, 3267, 3186 (N–H); 1697, 1670 (C(O)NH); 1585 (C=O). C₂₁H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: C, 61.60; H, 4.68; N, 10.26. Найдено, %: C, 61.56; H, 4.80; N, 10.27.

Синтез β-кетоамидов 16. Общая методика



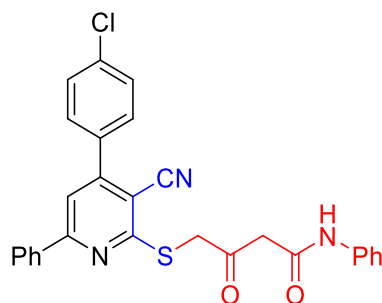
К суспензии 0.0025 моль соответствующего 3-цианопиридин-2(1H)-тиона **8** или **9** в 10 мл этанола добавляют 1 экв. 10% р-ра КОН (1.3 мл, 0.0025 моль). Смесь перемешивают до полного превращения исходного тиона **8,9** в соответствующий тиолат калия и образования гомогенного раствора (в случае труднорастворимых тионов смесь нагревают или добавляют несколько миллилитров ДМФА). Затем к полученному раствору добавляют 0.64 г (0.0025 моль) γ-бромацетоацетанилида **2**, нагревают до растворения. Как правило, в скором времени образуется осадок продукта алкилирования **16**. Смесь перемешивают 1 ч, осадок отфильтровывают, промывают EtOH и петролейным эфиром. Полученный продукт при необходимости может быть перекристаллизован из смеси EtOH–ацетон.

4-[(4-(4-Метоксифенил)-6-фенил-3-цианопиридин-2-ил)тио]-3-оксо-N-фенилбутанамид 16a



Порошок песочного цвета, выход 54%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 3.81 с (2H, CH_2), 3.85 с (3H, MeO), 4.54 с (2H, SCH_2), 7.03-7.06 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.14 д (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H 4-MeOC}_6\text{H}_4$, $^3\text{J 8.8 Гц}$), 7.27-7.31 м (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H PhNH}$), 7.48-7.51 м (3H, Ph), 7.55 д (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H PhNH}$, $^3\text{J 7.6 Гц}$), 7.74 д (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H 4-MeOC}_6\text{H}_4$, $^3\text{J 8.8 Гц}$), 7.87 с (1H, $\text{H}^5\text{ Py}$), 8.19-8.21 м (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H Ph}$), 10.13 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 40.5 (SCH_2), 50.2 (CH_2), 55.4* (MeO), 102.4 ($\text{C}^3\text{ Py}$), 114.4* (2C, C^3 , C^5 4-MeOC₆H₄), 116.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.3* ($\text{C}^5\text{H Py}$), 119.1* (2C, C^2 , C^6 PhNH), 123.5* (C^4 PhNH), 127.6 (C^1 4-MeOC₆H₄), 127.7* (2C, C^3 , C^5 Ph), 128.8* (2C, C^3 , C^5 PhNH), 128.9* (2C, C^2 , C^6 4-MeOC₆H₄), 130.3* (2C, C^2 , C^6 Ph), 130.7* (C^4 Ph), 136.7 (C^1 Ph), 138.8 (C^1 PhNH), 153.9 ($\text{C}^4\text{ Py}$), 158.1 (C–OMe), 160.9 (C Py), 161.5 (C Py), 164.5 (CONH), 198.6 (C=O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317 (N–H), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1744 (C=O), 1666 (C(O)NH). $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 70.57; H, 4.70; N, 8.51. Найдено, %: C, 70.45; H, 4.86; N, 8.44.

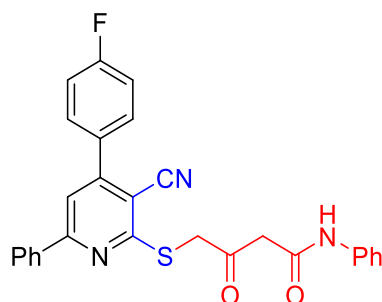
4-[(6-Фенил-4-(4-хлорфенил)-3-цианопиридин-2-ил)тио]-3-оксо-N-фенилбутанамид 16b



Порошок кремового цвета. Выход 35%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 3.81 с (2H, CH_2), 4.57 с (2H, SCH_2), 7.03-7.07 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.27-

7.31 м (2H, C³H, C⁵H PhNH), 7.48-7.52 м (3H, Ph), 7.55 д (2H, C²H, C⁶H PhNH, ³J 7.7 Гц), 7.67 д (2H, C³H, C⁵H 4-ClC₆H₄, ³J 8.7 Гц), 7.79 д (2H, C₂H, C₆H 4-ClC₆H₄, ³J 8.7 Гц), 7.92 с (1H, H⁵ Py), 8.20-8.22 м (2H, C₂H, C₆H Ph), 10.14 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 40.5 (SCH₂), 50.3 (CH₂), 102.8 (C³ Py), 115.5 (C≡N), 116.6* (C⁵H Py), 119.1* (2C, C², C⁶ PhNH), 123.5* (C⁴ PhNH), 127.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ PhNH), 128.9* (4C, 4-ClC₆H₄ перекрывается), 130.7* (2C, C², C⁶ Ph), 130.9* (C⁴ Ph), 134.4 (C⁴ 4-ClC₆H₄), 135.2 (C1 4-ClC₆H₄), 136.5 (C¹ Ph), 138.8 (C¹ PhNH), 153.0 (C⁴ Py), 158.4 (C Py), 161.5 (C Py), 164.5 (CONH), 198.4 (C=O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3348 (N–H), 2218 (C≡N), 1740 (C=O), 1674 (C(O)NH). C₂₈H₂₀ClN₃O₂S. Вычислено, %: C, 67.53; H, 4.05; N, 8.44. Найдено, %: C, 67.46; H, 4.17; N, 8.38.

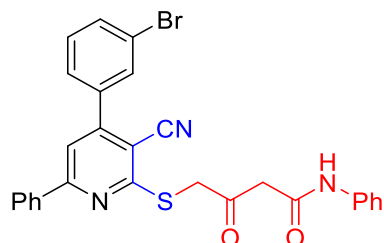
4-[(6-Фенил-4-(4-фторфенил)-3-цианопиридин-2-ил)тио]-3-оксо-N-фенилбутанамид 16с



Светло-жёлтый порошок. Выход 29%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 3.81 с (2H, CH₂), 4.56 с (2H, SCH₂), 7.03-7.07 м (1H, C⁴H PhNH), 7.28-7.31 м (2H, C³H, C⁵H PhNH), 7.42-7.51 м (5H, Ar), 7.55 д (2H, C²H, C⁶H PhNH, ³J 7.6 Гц), 7.81-7.85 м (2H, 4-FC₆H₄), 7.92 с (1H, H⁵ Py), 8.20-8.23 м (2H, C²H, C⁶H Ph), 10.14 м (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 40.5 (SCH₂), 50.3 (CH₂), 102.9 (C³ Py), 115.6 (C≡N), 115.9* (д, 2C, C³, C⁵ 4-FC₆H₄, ²J_{C-F} 21.8 Гц), 116.7* (C⁵H Py), 119.1* (2C, C², C⁶ PhNH), 123.5* (C⁴ PhNH), 127.8* (2C, C³, C⁵ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ PhNH), 128.9* (2C, C², C⁶ Ph), 130.8* (C⁴ Ph), 131.3* (д, 2C, C², C⁶ 4-FC₆H₄, ³J_{C-F} 8.8 Гц), 132.0 д (C¹ 4-FC₆H₄, ⁴J_{C-F} 3.1 Гц), 136.5 (C¹ Ph), 138.8 (C¹ PhNH), 153.2 (C⁴ Py), 158.3 (C Py), 161.5 (C Py), 162.0, 164.5 д (C⁴ 4-FC₆H₄, ¹J_{C-F} -249.4 Гц), 164.5 (CONH, перекрывается с частью дублета C⁴ 4-FC₆H₄), 198.5 (C=O). ИК спектр (НПВО), ν, см⁻¹: 3287 (N–H), 2214 (C≡N), 1728 (C=O),

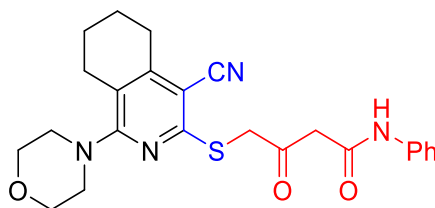
1659 (C(O)NH). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3287 (N–H), 2214 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1728 (C=O), 1663 (C(O)NH). $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 69.84; H, 4.19; N, 8.73. Найдено, %: C, 69.77; H, 4.29; N, 8.72.

4-[(4-(3-Бромфенил)-6-фенил-3-цианопиридин-2-ил)тио]-3-оксо-N-фенилбутанамид 16d



Порошок кремового цвета, выход 33%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.81 с (2H, CH_2), 4.57 с (2H, SCH_2), 7.03-7.07 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.28-7.31 м (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H PhNH}$), 7.49-7.56 м (6H, Ar), 7.78-7.80 м (2H, 4- BrC_6H_4), 7.94-7.98 м (2H, $\text{H}^5\text{ Py}$, 4- BrC_6H_4), 8.22-8.24 м (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H Ph}$), 10.15 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 40.5 (SCH_2), 50.2 (CH_2), 102.7 ($\text{C}^3\text{ Py}$), 115.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.7 ($\text{C}^5\text{H Py}$), 119.1 (2C, C^2 , $\text{C}^6\text{ PhNH}$), 122.1 (C–Br), 123.5 ($\text{C}^4\text{ PhNH}$), 127.8 (2C, C^3 , $\text{C}^5\text{ Ph}$), 127.9 (CH, 4- BrC_6H_4), 128.1 (CH, 4- BrC_6H_4), 128.7 (CH, 4- BrC_6H_4), 128.8 (2C, C^3 , $\text{C}^5\text{ PhNH}$), 128.9 (CH, 4- BrC_6H_4), 130.9 (2C, C^2 , $\text{C}^6\text{ Ph}$), 131.3 ($\text{C}^4\text{ Ph}$), 136.5 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 137.8 ($\text{C}^1\text{ 4-BrC}_6\text{H}_4$), 138.8 ($\text{C}^1\text{ PhNH}$), 153.7 ($\text{C}^4\text{ Py}$), 158.3 (C Py), 161.4 (C Py), 164.5 (CONH), 198.4 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3302 (N–H), 2216 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1716 (C=O), 1668 (C(O)NH). $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 62.00; H, 3.72; N, 7.75. Найдено, %: C, 62.04; H, 3.92; N, 7.69.

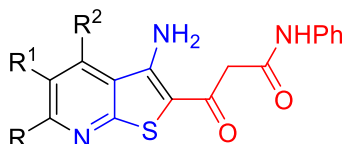
4-[(1-Морфолино-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)тио]-3-оксо-N-фенилбутанамид 16h



Порошок песочного цвета. Выход 62%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.55-1.60 м (2H, CH_2), 1.71-1.75 м (2H, CH_2), 2.39-2.45 м (2H, CH_2),

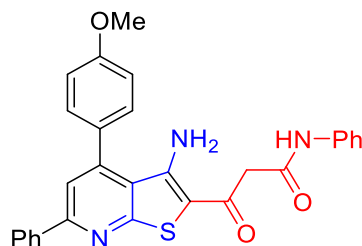
2.69-2.74 м (2H, CH₂), 3.19-3.24 м (4H, CH₂NCH₂), 3.62-3.67 м (4H, CH₂OCH₂), 3.78 с (2H, COCH₂), 4.30 с (2H, SCH₂), 7.02-7.05 м (1H, C⁴H PhNH), 7.26-7.30 м (2H, C³H, C⁵H PhNH), 7.53-7.56 м (2H, C²H, C⁶H PhNH), 10.18 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 21.1, 22.0, 26.0, 27.8 [(CH₂)₄], 39.8 (SCH₂), 48.8 (2C, CH₂NCH₂), 49.8 (C(O)CH₂), 66.1 (2C, CH₂OCH₂), 97.9 (C⁴-C≡N), 115.8 (C≡N), 119.0* (2C, C², C⁶ PhNH), 119.1 (C^{8a}), 123.5* (C⁴ PhNH), 128.8* (2C, C³, C⁵ PhNH), 138.8 (C¹ PhNH), 150.9 (C^{4a}), 155.6 (C³), 161.0 (C¹), 164.5 (CONH), 198.7 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3280 (N-H), 2210 (C≡N), 1732 (C=O), 1674 (C(O)NH). C₂₄H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: C, 63.98; H, 5.82; N, 12.44. Найдено, %: C, 63.90; H, 6.00; N, 12.49.

Синтез тиенопиридинов 17. Общая методика



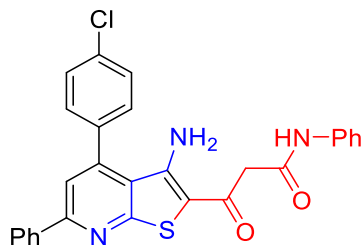
К суспензии 0.0025 моль соответствующего 3-цианопиридин-2(1H)-тиона **8,9** в 10 мл этанола добавляют 1 экв. 10% р-ра КОН (1.3 мл, 0.0025 моль). Смесь при постепенном нагревании до температуры кипения перемешивают до полного превращения исходного тиона в соответствующий тиолат калия и образования гомогенного раствора. Затем к полученному раствору добавляют 0.64 г (2.5 ммоль) γ-бромацетоацетанилида **2**. Как правило, в скором времени образуется осадок продукта S-алкилирования. Смесь перемешивают до полной конверсии (ТСХ), затем добавляют еще 1.3 мл (2.5 ммоль) 10% р-ра КОН. Осадок растворялся, смесь кипятили еще 1 ч при перемешивании, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали EtOH и петролейным эфиром, высушивали при 60 °С. Для очистки полученный продукт перекристаллизовывали из хлороформа, бутанола или смеси этанол–ацетон.

3-[3-Амино-4-(4-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-3-оксо-*N*-фенилпропанамид 17a



Коричневато-жёлтый порошок. Выход 30%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.82 с (2H, CH_2), 3.85 с (3H, MeO), 7.03-7.07 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.16 д (2H, C^3H , C^5H 4-MeOC $_6\text{H}_4$, ^3J 8.7 Гц), 7.29-7.33 м (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H PhNH}$), 7.50-7.56 м (7H, 3H Ph, NH_2 , C^2H , C^6H 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 7.60 д (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H PhNH}$, ^3J = 7.6 Гц), 7.78 с (1H, C^5H), 8.22-8.24 м (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H Ph}$), 10.24 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 50.4 (CH_2), 55.4* (MeO), 104.5 (C^2), 114.5* (2C, C^3 , C^5 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 118.7* ($\text{C}^5\text{H Py}$), 119.0* (2C, C^2 , C^6 PhNH), 120.2 (C^{3a}), 123.4* (C^4 PhNH), 127.3* (2C, C^3 , C^5 Ph), 128.1 (C^1 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 128.8* (2C, C^3 , C^5 PhNH), 128.9* (2C, C^2 , C^6 Ph), 130.0* (2C, C^2 , C^6 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 130.2* (C^4 Ph), 137.2 (C^1 Ph), 139.0 (C^1 PhNH), 148.8 (C^3), 148.9 (C^4), 157.3 (C Py), 160.1 (C-OMe), 161.3 (C Py), 164.8 (CONH), 188.0 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3476, 3387, 3321 (N-H), 1678 (C(O)NH), 1604 (C=O). $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 70.57; H, 4.70; N, 8.51. Найдено, %: C, 70.50; H, 4.83; N, 8.46.

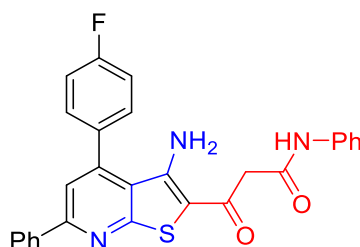
3-[3-Амино-6-фенил-4-(4-хлорфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-3-оксо-*N*-фенилпропанамид 17b



Коричневато-жёлтый порошок, выход 31% (при использовании в качестве основания этилата натрия в абсолютном этаноле вместо водного KOH выход увеличился до 80%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.84 с (2H, CH_2), 6.71 уш.с (2H, NH_2), 7.03-7.07 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.29-7.33 м (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H PhNH}$), 7.50-7.54 м (3H Ph), 7.61 д (2H, C^2H $\text{C}^6\text{H PhNH}$, ^3J = 7.8 Гц), 7.64-7.68 м

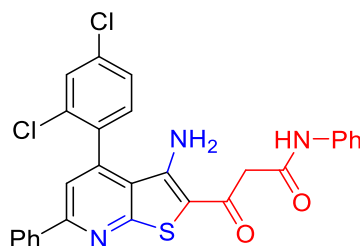
(4H, 4-ClC₆H₄), 7.83 с (1H, C⁵H), 8.22-8.24 м (2H, C²H C⁶H Ph), 10.29 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 50.5 (CH₂), 104.9 (C²), 118.7* (C⁵H Py), 119.0* (2C, C², C⁶ PhNH), 119.9 (C^{3a}), 123.4* (C⁴ PhNH), 127.4* (2C, C³, C⁵ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ PhNH), 129.0* (2C, C², C⁶ Ph), 129.1* (2C, 4-ClC₆H₄), 130.3* (C⁴ Ph), 130.6* (2C, 4-ClC₆H₄), 134.4 (C–Cl), 134.9 (C¹ 4-ClC₆H₄), 137.1 (C¹ Ph), 139.0 (C¹ PhNH), 147.7 (C³), 148.6 (C⁴), 157.3 (C Py), 161.3 (C Py), 164.8 (CONH), 188.2 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3477, 3387, 3198 (N–H), 1624 (C(O)NH), 1597 (C=O). C₂₈H₂₀ClN₃O₂S. Вычислено, %: C, 67.53; H, 4.05; N, 8.44. Найдено, %: C, 67.46; H, 4.15; N, 8.37.

**3-[3-Амино-6-фенил-4-(4-фторфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-3-оксо-
N-фенилпропанамид 17с**



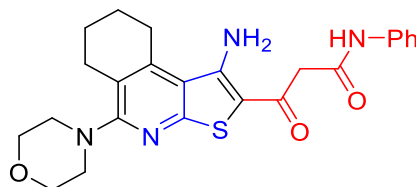
Ярко-жёлтый порошок. Выход 50%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 3.83 с (2H, CH₂), 6.67 уш.с (2H, NH₂), 7.03-7.07 м (1H, C⁴H PhNH), 7.29-7.33 м (2H, C³H, C⁵H PhNH), 7.42-7.47 м (2H, C³H, C⁵H Ph), 7.50-7.55 м (3H, C⁴H Ph, 4-FC₆H₄), 7.60 д (2H, C²H, C⁶H PhNH, ³J = 7.7 Гц), 7.65-7.69 м (2H 4-FC₆H₄), 7.83 с (1H, C⁵H), 8.23-8.25 м (2H, C²H, C⁶H Ph), 10.24 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 50.5 (CH₂), 104.8 (C²), 116.1* (д, 2C, C³, C⁵ 4-FC₆H₄, ²J_{C–F} 21.8 Гц), 118.8* (C⁵H Py), 119.0* (2C, C², C⁶ PhNH), 120.1 (C^{3a}), 123.4* (C⁴ PhNH), 127.3* (2C, C³, C⁵ Ph), 128.8* (2C, C³, C⁵ PhNH), 129.0* (2C, C², C⁶ Ph), 130.3* (C⁴ Ph), 131.0* д (2C, C², C⁶ 4-FC₆H₄, ³J_{C–F} 8.4 Гц), 132.4 д (C¹ 4-FC₆H₄, ⁴J_{C–F} 3.1 Гц), 137.1 (C¹ Ph), 139.0 (C¹ PhNH), 148.0 (C³), 148.7 (C⁴), 157.3 (C Py), 161.3 (C Py), 161.6, 164.0 д (C⁴ 4-FC₆H₄, ¹J_{C–F} -246.7 Гц), 164.8 (CONH), 188.1 (C=O). ИК спектр (НПВО), ν, см⁻¹: 3487, 3337, 3275 (N–H), 1678 (C(O)NH), 1605 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3487, 3337, 3271 (N–H), 1678 (C(O)NH), 1605 (C=O). C₂₈H₂₀FN₃O₂S. Вычислено, %: C, 69.84; H, 4.19; N, 8.73. Найдено, %: C, 69.81; H, 4.25; N, 8.70.

3-[3-Амино-6-фенил-4-(2,4-дихлорфенил)тиено[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-оксо-N-фенилпропанамид 17g



Порошок коричневатого-жёлтого цвета. Выход 34%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.83 AB-к (2H, CH_2 , $^2J = 15.4$ Гц), 6.57 уш.с (2H, NH_2), 7.03-7.07 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.29-7.33 м (2H, C^3H , $\text{C}^5\text{H PhNH}$), 7.51-7.57 м (3H Ph), 7.60 д (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H PhNH}$, $^3J = 7.8$ Гц), 7.65-7.67 м (2H, 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 7.88 с (1H, C^5H), 7.91 д (1H, 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $^4J = 1.7$ Гц), 8.22-8.24 м (2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H Ph}$), 10.24 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 50.5 (CH_2), 105.1 (C^2), 118.4* ($\text{C}^5\text{H Py}$), 119.0* (2C, C^2 , C^6 PhNH), 120.6 (C^{3a}), 123.4* (C^4 PhNH), 127.3* (2C, C^3 , C^5 Ph), 128.2* (CH 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128.8* (2C, C^3 , C^5 PhNH), 129.0* (2C, C^2 , C^6 Ph), 129.6* (CH 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 130.4* (C^4 Ph), 132.0* (CH 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 132.8 (C-Cl), 133.5 (C-Cl), 135.2 (C^1 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 136.9 (C^1 Ph), 139.0 (C^1 PhNH), 144.6 (C^3), 148.3 (C^4), 157.6 (C Py), 161.0 (C Py), 164.8 (CONH), 188.3 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 3485, 3308, 3198 (N-H), 1682 (C(O)NH), 1597 (C=O). $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 63.16; H, 3.60; N, 7.89. Найдено, %: C, 63.12; H, 3.79; N, 7.82.

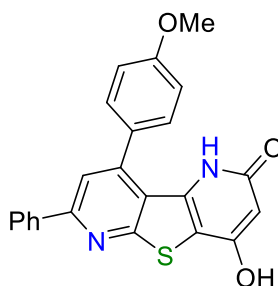
3-(1-Амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохинолин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамид 17h



Порошок коричневатого-жёлтого цвета. Выход 49%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.57-1.64 м (2H, CH_2), 1.78-1.83 м (2H, CH_2), 2.57-2.62 м (2H, CH_2), 3.12-3.16 м (4H, CH_2NCH_2), 3.18-3.21 м (2H, CH_2), 3.67-3.74 м (6H, CH_2OCH_2 , C(O)CH_2), 7.01-7.05 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.27-7.30 м (2H, C^3H , C^5H).

PhNH), 7.61-7.63 м (2H, C²H C⁶H PhNH), 7.80 уш.с (2H, NH₂), 10.28 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 21.6, 21.7, 26.3, 26.8 [(CH₂)₄], 49.6 (2C, CH₂NCH₂), 50.2 (C(O)CH₂), 66.1 (2C, CH₂OCH₂), 102.5 (C²), 118.4 (C^{5a}), 119.0* (2C, C² C⁶ PhNH), 121.0 (C^{9b}), 123.3* (C⁴ PhNH), 128.8* (2C, C³, C⁵ PhNH), 139.1 (C¹ PhNH), 146.0 (C¹-NH₂), 152.1 (C^{9a}), 157.7 (C^{3a}), 162.2 (C⁵), 165.2 (CONH), 186.9 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3425, 3306, 3182 (N-H), 1670 (C(O)NH), 1589 (C=O). C₂₄H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: C, 63.98; H, 5.82; N, 12.44. Найдено, %: C 63.94; H, 5.89; N, 12.40.

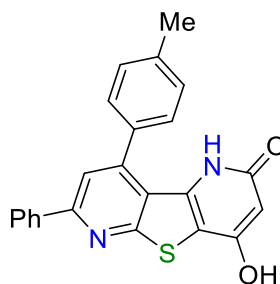
4-Гидрокси-9-(4-метоксифенил)-7-фенилтиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-2(1H)-он 18a



Тион **8a** (1.46 г, 0.00458 моль) обрабатывают горячим раствором этилата натрия, полученным растворением 0,11 г натрия (0,00478 моль) в 30 мл абсолютного этанола. К образовавшемуся раствору тиолата натрия добавляют 1.17 г (0.00458 моль) бромида **2**, при этом выпадает некоторое количество осадка. Через 5 мин добавляют раствор этилата натрия (полученный из 0.11 г натрия и 10 мл EtOH). Смесь кипятят 6 ч, охлаждают, обрабатывают муравьиной кислотой до pH ~ 7. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH и водой, петролейным эфиром. Жёлтый порошок. Выход 66%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 3.86 с (3H, MeO), 6.01 с (1H, C³H), 7.13 д (2H, C³H C⁵H 4-MeOC₆H₄, ³J 8.5 Гц), 7.46-7.51 м (3H, Ph), 7.64 д (2H, C²H C⁶H 4-MeOC₆H₄, ³J 8.5 Гц), 7.85 с (1H, C⁸H), 8.22 уш.д (2H, C²H C⁶H Ph, ³J = 7.0 Гц), 11.98 уш.с (1H, CONH). Сигнал OH не наблюдается из-за вероятного дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 55.4 (MeO), 96.4 (C³), 114.2 (2C, C³ C⁵ 4-MeOC₆H₄), 118.6 (C⁸H), 127.2 (2C, C³ C⁵ Ph), 128.5 (C¹ 4-MeOC₆H₄), 128.9 (2C, C² C⁶ Ph), 129.8 (C⁴ Ph), 130.5 (2C, C² C⁶ 4-MeOC₆H₄), 137.5 (C¹ Ph), 146.7, 155.2, 160.1 (C-OMe), 161.4, 161.7, 162.7 (CONH).

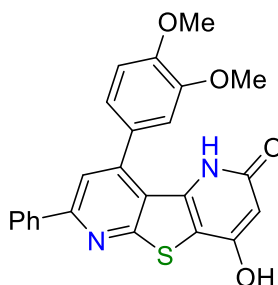
Часть сигналов не наблюдается – либо вследствие низкой интенсивности, либо вследствие эффектов прототропной миграции в системе 4-гидроксипиридин-2(1H)-она. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 3379, 3175 (O–H, N–H), 1628 (C=O). $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 68.99; H, 4.03; N, 7.00. Найдено, %: C, 68.92; H, 4.17; N, 6.94.

4-Гидрокси-9-(4-метилфенил)-7-фенилтиено[2,3-b:4,5-b']дипиридин-2(1H)-он
18e.



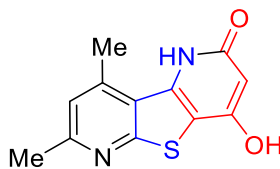
Тион **8e** (1.4 г, 0.00437 моль) обрабатывают горячим раствором этилата натрия, полученным растворением 0.105 г натрия (4.57 ммоль) в 30 мл абсолютно-го этанола. К образовавшемуся раствору тиолата натрия добавляют 1.12 г (0,00437 моль) бромида **2**, при этом выпадает некоторое количество осадка. Через 5 мин добавляют раствор этилата натрия (полученный из 0.105 г натрия и 10 мл EtOH). Смесь кипятят 5 ч, охлаждают, обрабатывают муравьиной кислотой до pH ~ 7. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH и водой, петролейным эфиром. Жёлтый порошок. Выход 69%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.45 с (3H, Me), 6.13 с (1H, C^3H), 7.42-7.52 м (5H, Ar), 7.62 д (2H, C^2H C^6H 4-MeC₆H₄, 3J 7.8 Гц), 7.90 с (1H, C^8H), 8.23-8.25 м (2H, C^2H C^6H Ph), 12.27 уш.с (1H, CONH). Сигнал OH не наблюдается из-за вероятного дейтерообмена. ^{13}C ЯМР спектр не удалось зарегистрировать ввиду недостаточной растворимости образца в ДМСО, что привело к низкой интенсивности сигналов. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 3429 (O–H, N–H), 1632 (C=O). $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 71.86; H, 4.20; N, 7.29. Найдено, %: C, 71.77; H, 4.36; N, 7.19.

4-Гидрокси-9-(3,4-диметоксифенил)-7-фенилтиено[2,3-b:4,5-b']дипиридин-2(1H)-он 18f



Тион **8f** (1.5 г, 4.29 ммоль) обрабатывают горячим раствором этилата натрия, полученным растворением 100 мг натрия (4.35 ммоль) в 30 мл абсолютного этанола. К реакционной массе добавляют 1.10 г (4.29 ммоль) бромида **2**, через 5 мин добавляют раствор этилата натрия (полученный из 100 мг натрия и 10 мл EtOH). Смесь кипятят 6 ч, охлаждают, обрабатывают муравьиной кислотой до pH ~ 7. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH и водой, петролейным эфиром. Получают 1.33 г (72%) продукта **18f** в виде желтого порошка. Выход 72%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.85 с (3H, MeO), 3.88 с (3H, MeO), 6.02 с (1H, C ^3H), 7.17 д (1H, Ar, 3J 7.7 Гц), 7.47-7.55 м (3H, Ph), 7.66 д (1H, Ar, 3J 7.7 Гц), 7.71 уш.с (1H, Ar), 7.86 с (1H, C ^8H), 8.20-8.22 м (2H, C ^2H C ^6H Ph), 12.08 уш.с (1H, CONH). Сигнал OH не наблюдается из-за вероятного дейтерообмена. ^{13}C ЯМР спектр не удалось зарегистрировать ввиду недостаточной растворимости образца в ДМСО, что привело к низкой интенсивности сигналов. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см $^{-1}$: 3371 (O–H, N–H), 1612 (C=O). C $_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C, 66.96; H, 4.21; N, 6.51. Найдено, %: C, 66.88; H, 4.36; N, 6.49.

4-Гидрокси-7,9-диметилтиено[2,3-b:4,5-b']дипиридин-2(1H)-он 19



Метод А – из тиона **4a**. 4,6-Диметил-3-цианопиридин-2(1H)-тион **4a** (1.44 г, 8.77 ммоль) растворяют при нагревании в 25 мл этанола в присутствии 3.2 мл (8.9 ммоль) 10%-ного водного NaOH. К полученному раствору при перемешивании и легком нагревании добавляют 2.25 г (8.77 ммоль) γ -бромацетоацетанилида **2**, при

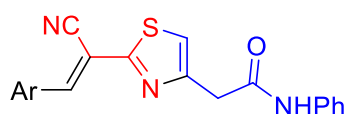
этом наблюдается выпадение осадка. При добавлении еще 3.2 мл 10%-ного водного NaOH осадок растворяется, смесь приобретает темножелтую окраску. Полученный раствор кипятят 3 ч, охлаждают, подкисляют муравьиной кислотой до pH ~ 7. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH–ацетон. Выход соединения **19** составил 1.47 г (68%), светло-желтый порошок.

Метод Б – из кетоамида 11a. Кетоамид **11a** (1.0 г, 2.95 ммоль) растворяют в 10 мл ледяной AcOH, полученный раствор кипятят 6 ч и оставляют на несколько суток для кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлажденным этанолом, диэтиловым эфиром. Выход тиенодипиридина **19** составил 320 мг (44%), порошок зеленовато-бежевого цвета. Аналогичным образом из кетоамида **11a** (1.79 г, 5.27 ммоль) в 10 мл ДМФА при кипячении в течение 2 ч, с последующим высаждением водой и перекристаллизацией из смеси EtOH–ацетон был получен продукт **19** с выходом 0.72 г (55%). Спектральные картины образцов продуктов **19**, полученных по методам А, Б – идентичны.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 2.54 с (3H, C⁷–CH₃), 2.90 с (3H, C⁹–CH₃), 6.19 с (1H, C³H), 7.16 с (1H, C⁸H), 10.56 уш.с (1H, OH), 11.55 уш.с (1H, CONH). Наблюдаемые сигналы в спектре ^{13}C DEPTQ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 19.0* (C⁹–CH₃), 23.8* (C⁷–CH₃), 93.3* (C³H), 121.8* (C⁸H), 123.8 (C^{9a}), 145.0, 157.5, 160.6, 163.9 (C=O). Часть сигналов не наблюдается – либо вследствие низкой интенсивности, либо вследствие эффектов прототропной миграции в системе 4-гидроксипиридин-2(1H)-она.

ИК спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3483, 3433, 3261 (O–H, N–H), 1633 (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3433, 3339, 3175 (O–H, N–H), 1640 (C=O). C₁₂H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C, 58.52; H, 4.09; N, 11.37. Найдено, %: C, 58.46; H, 4.23; N, 11.30.

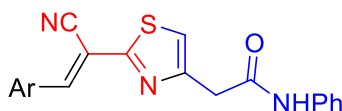
Синтез тиазолов **15** из аддуктов Михаэля **7** (Метод А). Общая методика



К раствору 0.003 моль ароматического альдегида и 0.3 г (0,003 моль) циано-тиоацетамида в 10 мл EtOH добавляли 1 каплю N-метилморфолина, смесь пере-

мешивали до выпадения желтого осадка продукта конденсации Кнёвенагеля. Через 10 мин добавляли 0.43 г (0.003 моль) кислоты Мельдрума, еще 10 мл EtOH и небольшой избыток (0.36 мл, 0.0033 моль) N-метилморфолина. Смесь перемешивали 30 минут, за это время реакционная масса загустевает за счет образования осадка аддукта Михаэля **7**. К смеси добавляли 0.768 г (0,003 моль) бромида **2** и постепенно нагревали до полной гомогенизации (30-40 мин при температуре 40-50 °C). Выпавший через несколько дней кристаллический осадок отфильтровывали, промывали EtOH и эфиром. При необходимости продукт очищают перекристаллизацией из этанола.

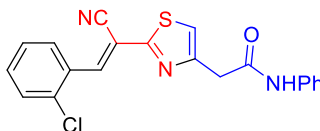
Синтез тиазолов **15 из цианотиоацетамида, альдегида и бромида **2** (Метод Б). Общая методика**



К раствору 0.005 моль ароматического альдегида и 0.5 г (0,005 моль) цианотиоацетамида в 15 мл EtOH добавляли 1 каплю N-метилморфолина, смесь перемешивали до выпадения желтого осадка продукта конденсации Кнёвенагеля. Через 10 мин добавляли 1,28 г (0.005 моль) бромида **2** и кипятили 3 ч. После охлаждения смесь нейтрализовывали водным раствором аммиака, перемешивали 10 мин, осадок тиазола **15** отфильтровывали, промывали EtOH и эфиром.

(E)-2-{2-[2-(2-хлорфенил)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид

15a

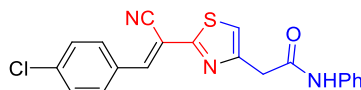


Бежевый мелкокристаллический порошок. Выход 21% (Метод А). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.93 уш.с (2H, CH_2), 7.02-7.06 м (1H, $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.28-7.32 м (2H, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 7.53-7.57 м (2H, H Ar), 7.60-7.64 м (3H, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$, H Ar), 7.74 с (1H, H^5 тиазол), 8.05-8.08 м (1H, H Ar), 8.33 с (1H, $-\text{CH}=\text{}$), 10.27 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.0 (CH_2), 108.7 ($=\text{C}(\text{CN})$), 115.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.1* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 119.8* (C^5H тиазол),

123.4* (C⁴H Ph), 127.8* (CH Ar), 128.8* (2C, C³H C⁵H Ph), 129.6* (CH Ar), 130.1* (CH Ar), 130.9 (C–Cl), 132.8* (CH Ar), 134.0 (C¹ Ar), 139.1 (C¹ Ph), 140.6* (–CH=), 152.2 (C⁴ тиазол), 160.6 (C² тиазол), 167.4 (C(O)NHPh). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3306, 3194 (N–H), 2222 (C≡N), 1655 (C=O). C₂₀H₁₄ClN₃OS. Вычислено, %: C, 63.24; H, 3.72; N, 11.06. Найдено, %: C, 63.18; H, 3.83; N, 11.02.

(E)-2-{2-[2-(4-хлорфенил)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид

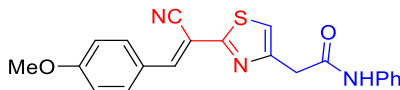
15c



Бледно-желтые блестящие кристаллы, выход 26% (Метод А), 34% (Метод Б). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.90 уш.с (2H, CH₂), 7.02-7.06 м (1H, C⁴H Ph), 7.28-7.32 м (2H, C³H C⁵H Ph), 7.60 д (2H, C²H C⁶H Ph, ³J = 8.2 Гц), 7.64 д (2H, C³H C⁵H Ar, ³J = 8.6 Гц), 7.68 с (1H, H⁵ тиазол), 8.02 д (2H, C³H C⁵H Ar, ³J = 8.6 Гц), 8.23 с (1H, –CH=), 10.25 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 39.0 (CH₂), 105.7 (=C(CN)), 116.2 (C≡N), 119.1* (2C, C²H C⁶H Ph), 119.2* (C⁵H тиазол), 123.4* (C⁴H Ph), 128.8* (2C, C³H C⁵H Ph), 129.3* (2C, C³H C⁵H Ar), 131.4 (C–Cl), 131.5* (2C, C²H C⁶H Ar), 136.3 (C¹ Ar), 139.1 (C¹ Ph), 143.5* (–CH=), 151.9 (C⁴ тиазол), 161.5 (C² тиазол), 167.5 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3230, 3182 (N–H), 2224 (C≡N), 1676 (C=O). C₂₀H₁₄ClN₃OS. Вычислено, %: C, 63.24; H, 3.72; N, 11.06. Найдено, %: C, 63.17; H, 3.80; N, 11.03.

(E)-2-{2-[2-(4-Метоксифенил)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-

фенилацетамид 15d



Светло-желтые кристаллы. Выход 12% (Метод А), 35% (Метод Б). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.84 с (3H, MeO), 3.88 с (2H, CH₂), 7.02-7.06 м (1H, C⁴H Ph), 7.13 д (2H, C³H C⁵H Ar, ³J = 8.8 Гц), 7.28-7.32 м (2H, C³H C⁵H Ph), 7.60-7.62 м (3H, наложение C²H C⁶H Ph, H⁵ тиазол), 8.04 д (2H, C²H C⁶H Ar, ³J = 8.8 Гц), 8.14 с (1H, –CH=), 10.24 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101

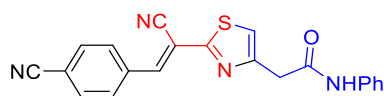
МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.0 (CH₂), 55.6* (MeO), 101.7 (=C(CN)), 114.8* (2C, C³H C⁵H Ar), 117.0 (C $\equiv$ N), 118.2* (C⁵H тиазол), 119.1* (2C, C²H C⁶H Ph), 123.3* (C⁴H Ph), 125.1 (C¹ Ar), 128.8* (2C, C³H C⁵H Ph), 132.1* (2C, C²H C⁶H Ar), 139.1 (C¹ Ph), 144.6* (–CH=), 151.6 (C⁴ тиазол), 162.2 (C–OMe), 162.3 (C² тиазол), 167.5 (C(O)NHPh). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{–1}: 3314 (N–H), 2226 (C $\equiv$ N), 1659 (C=O). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{–1}: 3236, 3196 (N–H), 2222 (C $\equiv$ N), 1678 (C=O). C₂₁H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: C, 67.18; H, 4.56; N, 11.19. Найдено, %: C, 67.11; H, 4.64; N, 11.16.

После отделения кристаллов **15d** и упаривания фильтрата при 25 °С был получен новый кристаллический осадок, анализ ЯМР спектров которого показал, полученный продукт является сложной смесью, среди которых удалось идентифицировать три продукта, находящихся в смеси в мольных соотношениях ~20 : 25 : 55. Минорным продуктом (~20% мольн.) является тиазол **15d**. Каждый из двух оставшихся продуктов обнаруживает наличие фрагмента 4-MeOC₆H₄CH=C(CN)–, при этом сигналы в целом смещены в область сильных полей относительно **15d**, а также сигналы этоксигрупп и *AB*-паттерн диастереотопных протонов SCH₂. В ¹³C ЯМР спектре основные продукты не обнаруживают сигнал C⁵H тиазола, но обнаруживают сигналы этоксигрупп, а также пики при δ 46.0 и 60.6–60.9 м.д. Из общей картины мы полагаем, что указанные два набора сигналов с интенсивностями ~ 25 : 55 относятся к стереоизомерам 2-{2-[1-циано-2-(4-метоксифенил)винил]-4-этокси-4,5-дигидротиазол-4-ил}-N-фенилацетамида **22**.

Наблюдаемые сигналы стереоизомеров (здесь символом † отмечены сигналы минорного стереоизомера **22**, символом ‡ – сигналы основного стереоизомера **22**, без символа – наложение сигналов обоих стереоизомеров): спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.93† т (3H, EtO, ³J = 7.1 Гц), 1.01‡ т (3H, EtO, ³J = 7.1 Гц), 3.65‡ с (2H, CH₂CONHPh), 3.67† с (2H, CH₂CONHPh), 3.74–3.82 м (2H, OCH₂), 3.85 с (3H, MeO), 4.14–4.19 наложение двух д, часть *AB*-кв (1H, SCH₂, ²J ~ 11.2 Гц), 4.69–4.76 наложение двух д, часть *AB*-кв (1H, SCH₂, ²J ~ 11.2 Гц), 6.77 д (2H, C³H C⁵H Ar, ³J = 8.7 Гц), 6.93–6.97 м (1H, C⁴H Ph), 7.32–7.39 м (2H, C³H C⁵H Ph), 7.62–7.65 м (2H, C²H C⁶H Ph), 8.00–8.03 м (2H, C²H C⁶H Ar), 8.13 с (1H, –CH=), 10.12‡

уш.с (1H, CONH), 10.18† уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.7† ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 13.8‡ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 46.0‡ (CH_2S), 46.2† (CH_2S), 52.5† (CH_2O), 53.1‡ (CH_2O), 54.9† (MeO), 55.7‡ (MeO), 60.6† ($\text{C}^4\text{--OEt}$), 60.9‡ ($\text{C}^4\text{--OEt}$), 101.8 (=C(CN)), 112.9† (CN), 113.0‡ (CN), 115.0 (2C, C^3H C^5H Ar), 119.2† (2C, C^2H C^6H Ph), 119.3‡ (2C, C^2H C^6H Ph), 125.1 (C^1 Ar), 128.7 (2C, C^3H C^5H Ph), 130.6‡ (2C, C^2H C^6H Ar), 130.8† (2C, C^2H C^6H Ar), 138.6 (C^1 Ph), 144.2† (--CH=), 144.8‡ (--CH=), 153.7 (C–OMe), 158.1 (C=N), 168.1† (C(O)NHPh), 168.4‡ (C(O)NHPh).

(E)-2-[2-[1-Циано-2-(4-цианофенил)винил]тиазол-4-ил]-N-фенилацетамид 15e

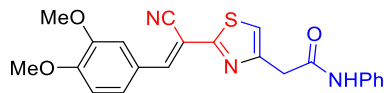


Белый мелкокристаллический порошок. Выход 18% (Метод А). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.91 с (2H, CH_2), 7.02-7.06 м (1H, C^4H Ph), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H Ph), 7.60 д (2H, C^2H C^6H Ph, $^3J = 7.3$ Гц), 7.73 с (1H, H^5 тиазол), 8.02 д (2H, CH Ar, $^3J = 8.7$ Гц), 8.12 д (2H, CH Ar, $^3J = 8.7$ Гц), 8.31 с (1H, --CH=), 10.26 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.1 (CH_2 , наложение с сигналом ДМСО), 108.2 (=C(CN)), 113.2 ($\text{C}^4\text{--C}\equiv\text{N}$), 115.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 118.4 (C^5H тиазол), 119.2 (2C, C^2H C^6H Ph), 120.3 ($\text{C}^4\text{--C}\equiv\text{N}$), 123.5 (C^4H Ph), 128.9 (2C, C^3H C^5H Ph), 130.3 (2C, C^2H C^6H Ar), 132.2 (C^1 Ar), 133.0 (2C, C^3H C^5H Ar), 139.1 (C^1 Ph), 142.9 (--CH=), 152.1 (C^4 тиазол), 161.1 (C^2 тиазол), 167.5 (C(O)NHPh). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 3294, 3206 (N–H), 2233 (2 $\text{C}\equiv\text{N}$), 1674 (C=O). $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C, 68.09; H, 3.81; N, 15.13. Найдено, %: C, 68.13; H, 3.90; N, 15.07.

В спектре неочищенного образца **15e** обнаруживаются сигналы примеси, которая идентифицирована как 2-(4-цианобензилиден)малононитрил. Наблюдаемые сигналы: Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 7.40 д (2H, C^2H C^6H Ar, $^3J = 9.1$ Гц), 7.45 д (2H, C^3H C^5H Ar, $^3J = 9.1$ Гц), 8.84 с (1H, --CH=). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 95.8 (=C(CN)), 112.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 113.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 120.0 ($\text{C}^4\text{--C}\equiv\text{N}$), 122.1 (C^4 Ar), 131.6 (2C, C^2H C^6H Ar), 137.0 (2C, C^3H C^5H Ar), 139.0 (C^1 Ar),

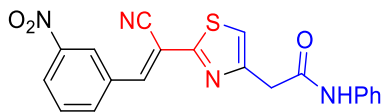
147.4 (–CH=). Аналитически чистый тиазол **15e** получен при перекристаллизации из EtOH.

(E)-2-{2-[2-(3,4-диметоксифенил)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид **15f**



Светло-жёлтые кристаллы. Выход 38% (Метод Б). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.80 с (3H, MeO), 3.84 с (3H, MeO), 3.89 с (2H, CH_2), 7.02–7.06 м (1H, $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.13 д (1H, $\text{C}^5\text{H Ar}$, $^3J = 8.6$ Гц), 7.28–7.32 м (2H, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 7.60–7.62 м (3H, наложение $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$, H^5 тиазол), 7.67 дд (1H, $\text{C}^6\text{H Ar}$, $^3J = 8.6$ Гц, $^4J = 1.8$ Гц), 7.71 д (1H, $\text{C}^2\text{H Ar}$, $^4J = 1.8$ Гц), 8.12 с (1H, –CH=), 10.25 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 39.0 (CH_2), 55.5* (MeO), 55.8* (MeO), 101.6 ($=\text{C}(\text{CN})$), 111.9* (CH Ar), 112.3* (CH Ar), 117.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 118.2* (C^5H тиазол), 119.1* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 123.3* ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 123.4* (CH Ar), 125.1 ($\text{C}^1\text{ Ar}$), 128.8* (2C, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 139.1 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 144.9* (–CH=), 148.7 ($\text{C}^3\text{–OMe}$), 151.6 (C^4 тиазол), 152.1 ($\text{C}^4\text{–OMe}$), 162.3 (C^2 тиазол), 167.5 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3308 (N–H), 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1672 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 65.17; H, 4.72; N, 10.36. Найдено, %: C, 67.07; H, 4.86; N, 10.28.

(E)-2-{2-[2-(3-нитрофенил)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид **15g**



Бледно-жёлтые кристаллы. Выход 34% (Метод Б). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.93 с (2H, CH_2), 7.00–7.06 м (1H, $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.28–7.32 м (2H, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 7.61 д (2H, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$, $^3J = 7.8$ Гц), 7.73 с (1H, H^5 тиазол), 7.81–7.85 м (1H, $\text{C}^5\text{H Ar}$), 8.33–8.40 м (3H, наложение сигналов 2H Ar и 1H, –CH=), 8.86 уш.с (1H, $\text{C}^2\text{H Ar}$), 10.27 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 38.9 (CH_2), 107.7 ($=\text{C}(\text{CN})$), 115.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.1 (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 119.7 (C^5H тиазол), 123.3 ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 124.1 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 128.7 (2C, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 130.7 (C Ar), 134.1 (C Ar), 135.6 (C Ar), 139.1 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 142.5 (–CH=), 148.0 (C– NO_2),

152.0 (C^4 тиазол), 161.1 (C^2 тиазол), 167.4 ($C(O)NHPh$). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3292 (N–H), 2228 ($C\equiv N$), 1732, 1662 ($C=O$), 1526 (NO_2 as), 1346 (NO_2 symm). $C_{20}H_{14}N_4O_3S$. Вычислено, %: C, 61.53; H, 3.61; N, 14.35. Найдено, %: C, 61.44; H, 3.75; N, 14.26.

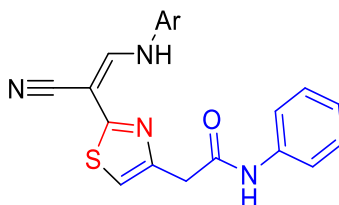
N-Фенил-2-[2-(цианометил)тиазол-4-ил]ацетамид 24.



Смесь 1.28 г (0.005 моль) γ -бромацетоацетанилида **2**, 0.5 г (0.005 моль) цианотиоацетамида и 20 мл этанола кипятили на водяной бане в течение 4 часов. Далее реакционную смесь частично упаривали на ротационном испарителе, остаток выливали на колотый лёд и нейтрализовывали аммиаком. Осадок отфильтровывали, промывали водой и эфиром. Коричневый порошок. Выход 31%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 3.81 с (2H, CH_2), 4.54 с (2H, $N\equiv CCH_2$), 7.02-7.05 м (1H, C^4H Ph), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H Ph), 7.49 с (1H, H^5 тиазол), 7.59 д (2H, C^2H C^6H Ph, $^3J = 7.6$ Гц), 10.21 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 21.3 ($\underline{C}H_2CN$), 39.0 (CH_2), 117.1 ($C\equiv N$), 118.2* (C^5H тиазол), 119.1* (2C, C^2H C^6H Ph), 123.3* (C^4H Ph), 128.8* (2C, C^3H C^5H Ph), 139.1 (C^1 Ph), 150.5 (C^4 тиазол), 158.1 (C^2 тиазол), 167.6 ($C(O)NHPh$). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 328, 3248 (N–H), 2256 ($C\equiv N$), 1655 ($C=O$). $C_{13}H_{11}N_3OS$. Вычислено, %: C, 60.68; H, 4.31; N, 16.33. Найдено, %: C, 60.60; H, 4.40; N, 16.28.

Синтез 3-(ариламино)-2-цианопроп-2-ентииоамидов 25a,b. Соединения **25a,b** получали по известной методике [99].

Синтез соединений 26a,b. Общая методика

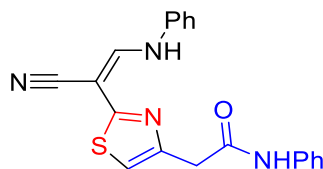


Смесь 0.64 г (0.0025 моль) γ -бромацетоацетанилида **2**, 0.0025 моль соответствующего 3-(ариламино)-2-цианопроп-2-ентииоамида **25a,b** и 5 мл ДМФА нагревали на кипящей водяной бане в течение 3 ч. Наблюдалось выпадение осадка.

Смесь нейтрализовывали водным аммиаком, перемешивали в течение 10 мин, осадок отфильтровывали, промывали EtOH и перекристаллизовывали из ДМФА.

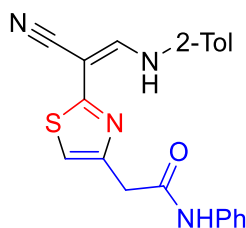
(Z)-2-{2-[2-(Фениламино)-1-циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид

26a



Бежевый мелкокристаллический порошок, выход 600 мг (67%), т.пл. 245 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.86 с (2H, CH_2), 7.03-7.08 м (2H, 2 $\text{C}^4\text{H Ph}$), 7.24-7.33 м (6H, CH Ph), 7.42 с (1H, H^5 тиазол), 7.66 д (2H, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$, $^3J = 8.2$ Гц), 8.46 д (1H, $-\text{CH}=$, $^3J_{\text{CH-NH}} = 12.9$ Гц), 10.40 уш.с (1H, CONH), 11.86 д (1H, $-\text{NH}=$, $^3J_{\text{CH-NH}} = 12.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 77.1 ($=\underline{\text{C}}(\text{CN})$), 113.4* (C^5H тиазол), 116.5* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H PhNH}-\text{CH}=$), 119.0* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 119.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 123.4* ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 124.2* ($\text{C}^4\text{H PhNH}-\text{CH}=$), 128.9* (2C, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 129.6* (2C, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H PhNH}-\text{CH}=$), 138.9 ($\text{C}^1 \text{ PhNH}-\text{CH}=$), 139.2 ($\text{C}^1 \text{ Ph}$), 143.9* ($-\text{CH}=$), 150.0 (C^4 тиазол), 164.0 (C^2 тиазол), 167.7 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3308 (N-H), 2202 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1661 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C, 66.65; H, 4.47; N, 15.54. Найдено, %: C, 60.61; H, 4.55; N, 15.48.

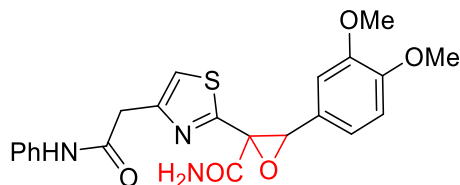
(Z)-2-{2-[2-(o-Толиламино)-1-Циановинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 26b



Бежевый мелкокристаллический порошок, выход 365 мг (39%), т.пл. 239-240 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.90 с (2H, CH_2), 6.98-7.06 м (2H, $\text{C}^4\text{H Ph}$, $\text{C}^4\text{H Ar}$), 7.18 д (1H, $\text{C}^6\text{H Ar}$, $^3J = 7.3$ Гц), 7.20-7.24 м (1H, $\text{C}^5\text{H Ar}$), 7.27-7.31 м (2H, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 7.42 с (1H, H^5 тиазол), 7.57-7.61 м (3H, $\text{C}^3\text{H Ar}$, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 8.49 д (1H, $-\text{CH}=$, $^3J_{\text{CH-NH}} = 12.6$ Гц), 10.20 уш.с (1H, CONH), 11.76 д (1H,

–NH=, $^3J_{\text{CH-NH}} = 12.6$ Гц). Найдено, %: C, 67.33; H, 4.91; N, 14.94. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$. М 374.46. Вычислено, %: C, 67.36; H, 4.85; N, 14.96.

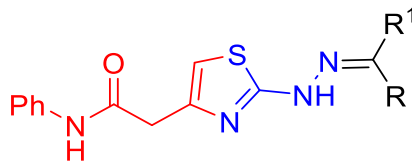
3-(3,4-Диметоксифенил)-2-{4-[2-оксо-2-(фениламино)этил]тиазол-2-ил}оксиран-2-карбоксамид 27



В 20 мл этанола растворяли тиазол **15f** (1.22 г, 0.003 моль). В раствор вносили избыток 30%-ной H_2O_2 (0.03 моль, 3.1 мл) и каталитические количества KOH (0.084 г, 0.0015 моль) в виде 10% водного раствора. Раствор перемешивали при 50 °С в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Белый порошок, выход 8%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.75 с (3H, CH_3), 3.76 с (3H, CH_3), 3.86 с (2H, CH_2), 4.62 с (1H, CH), 6.93-6.96 м (1H, CH Ar), 7.01-7.08 м (3H, CH Ar), 7.30-7.34 м (3H, CH Ph), 7.57 с (1H, CH тиазол), 7.61-7.63 д (2H, CH Ph, $^3J = 8.07$ Гц), 7.67 уш с (1H, CONH_2), 8.00 уш с (1H, CONH_2), 10.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 56.0* (2C, MeO), 65.5 (C^2 оксиран), 66.9* (C^3H , оксиран), 110.6* (C Ar), 111.8* (C Ar), 119.1* (C^5H тиазол), 119.6* (2C, C^2H C^6H Ph), 119.7* (C Ar), 123.8* (C^4H Ph), 125.8 (C^1 Ar), 129.3* (2C, C^3H C^5H Ph), 139.6 (C^1 Ph), 148.8 ($\text{C}^3\text{-OMe}$), 149.5 ($\text{C}^4\text{-OMe}$), 150.9 (C^4 тиазол), 164.4 (C^2 тиазол), 166.4 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), 168.1 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3565, 3407, 3309 (N-H), 1675 (C=O), 1650 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C, 60.12; H, 4.82; N, 9.56. Найдено, %: C, 60.15; H, 4.87; N, 9.53.

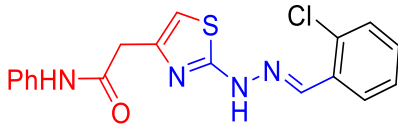
Синтез соединений 28. Общая методика. Соответствующий альдегид или кетон нагревали в этиловом спирте с эквимольным количеством гидрохлорида тиосемикарбазида, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом и гексаном.

Синтез соединений 29. Общая методика



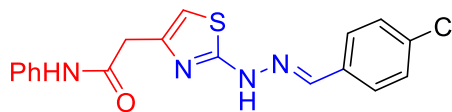
В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, вносили 1.28 г (0.005 моль) бромиды **2**, и 0.005 моль соответствующего тиосемикарбазона **28** и 30 мл этанола. Смесь кипятили на водяной бане в течение 4 ч, охлаждали до 20 °С. Как правило, при этом начиналась кристаллизация продукта. Далее смесь подщелачивали водным раствором аммиака до pH ~ 7, осадок отфильтровывали, промывали водой и петролейным эфиром. Если выпадение осадка при охлаждении реакционной массы не происходило, то реакционную смесь выливали на лёд и подщелачивали раствором аммиака. При необходимости полученные тиазолы **29** могут быть перекристаллизованы из EtOH.

(E)-2-{2-[2-(2-Хлорбензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид **29a**



Светло-жёлтый порошок. Выход 78%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.60 с (2H, CH₂), 6.67 с (1H, C⁵H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, C⁴H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C³H C⁵H PhNH), 7.34-7.41 м (2H, Ar), 7.46-7.49 м (1H, Ar), 7.61 д (2H, C²H C⁶H PhNH, 3J 7.7 Гц), 7.89 дд (1H, Ar, 3J 7.2 Гц, 4J 2.0 Гц), 8.32 с (1H, CH=N), 10.14 с (1H, CONH), 12.21 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.8 (CH₂), 105.6* (C⁵H тиазолил), 119.0* (2C, C² C⁶ PhNH), 123.2* (C⁴ PhNH), 126.1* (CH Ar), 127.6* (CH Ar), 128.8* (2C, C³ C⁵ PhNH), 129.9* (CH Ar), 130.5* (CH Ar), 131.6 (C-Cl), 132.1 (C¹ Ar), 136.6* (CH=N), 139.3 (C¹ PhNH), 146.6 (C⁴ тиазолил), 167.7 (C² тиазолил), 167.9 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3252 (N-H), 1657 (C(O)NH), 1597 (C=N). C₁₈H₁₅ClN₄OS. Вычислено, %: C, 58.30; H, 4.08; N, 15.11. Найдено, %: C, 58.24; H, 4.15; N, 15.07.

(E)-2-{2-[2-(4-Хлорбензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29b



Светло-жёлтый порошок. Выход 84%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.58 с (2H, CH_2), 6.64 с (1H, C^5H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, C^4H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.46 д (2H, C^3H C^5H 4- ClC_6H_4 , 3J 8.5 Гц), 7.60 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 8.0 Гц), 7.64 д (2H, C^2H C^6H 4- ClC_6H_4 , 3J 8.5 Гц), 7.95 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.12 с (1H, CONH), 12.06 уш. с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (100.63 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.8 (CH_2), 105.3* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH), 127.8* (2C, C^2 C^6 Ar), 128.8* (2C, C^3 C^5 PhNH), 128.9* (2C, C^3 C^5 Ar), 133.4 (C^1 Ar), 133.5 (C-Cl), 139.3 (C^1 PhNH), 139.6* ($\text{CH}=\text{N}$), 146.7 (C^4 тиазолил), 167.9 (C(O)NHPh), 168.5 (C^2 тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3263 (N-H), 1655 (C(O)NH), 1597 (C=N). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C, 58.30; H, 4.08; N, 15.11. Найдено, %: C, 58.27; H, 4.12; N, 15.07.

(E)-2-{2-[2-(4-Метоксибензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29c



Светло-жёлтый порошок. Выход 80%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.58 с (2H, CH_2), 3.77 с (3H, MeO), 6.59 с (1H, C^5H тиазол), 6.97 д (2H, C^3H C^5H 4- MeOC_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.01-7.04 м (1H, C^4H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.56 д (2H, C^2H C^6H 4- MeOC_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.61 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 7.7 Гц), 7.92 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.13 с (1H, CONH), 11.81 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.9 (CH_2), 55.3* (MeO), 104.8* (C^5H тиазолил), 114.3* (2C, C^3 C^5 4- MeOC_6H_4), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH), 127.1 (C^1 4- MeOC_6H_4), 127.8* (2C, C^2 C^6 4- MeOC_6H_4), 128.8* (2C, C^3 C^5 PhNH), 139.3 (C^1 PhNH), 141.1* ($\text{CH}=\text{N}$), 146.4 (C^4 thiazolyl), 160.2 (C-OMe), 168.0 (C(O)NHPh), 168.2 (C^2 тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3294 (N-H), 1666

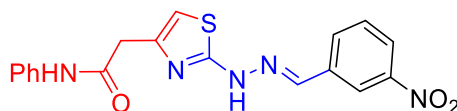
(C(O)NH), 1605 (C=N). $C_{19}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: C, 62.28; H, 4.95; N, 15.29. Найдено, %: C, 62.24; H, 5.07; N, 15.21.

(E)-2-{2-[2-(2-Нитробензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29d



Светло-жёлтый порошок. Выход 95%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.61 с (2H, CH_2), 6.69 с (1H, C^5H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, C^4H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.56-7.62 м (3H, H Ar, C^2H C^6H PhNH), 7.74-7.78 м (1H, Ar), 7.99-8.02 м (2H, Ar), 8.36 с (1H, $CH=N$), 10.14 с (1H, CONH), 12.36 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 39.7 (CH_2), 106.0* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH), 124.7* (CH Ar), 127.4* (CH Ar), 128.6 (C^1 Ar), 128.8* (2C, C^3 C^5 PhNH), 129.7* (CH Ar), 133.5* (CH Ar), 136.1* ($CH=N$), 139.3 (C^1 PhNH), 147.4 (C- NO_2), 147.0 (C^4 thiazolyl), 167.7 (C^2 тиазолил), 167.8 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3240 (N-H), 1668 (C(O)NH), 1599 (C=N), 1518 (NO_2 as), 1338 (NO_2 symm). $C_{18}H_{15}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 56.68; H, 3.96; N, 18.36. Найдено, %: C, 56.60; H, 4.07; N, 18.26.

(E)-2-{2-[2-(3-Нитробензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29e



Светло-жёлтый порошок. Выход 94%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.68 с (2H, CH_2), 6.77 с (1H, C^5H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, C^4H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.61 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 8.0 Гц), 7.68-7.72 м (1H, C^5H 3- $NO_2C_6H_4$), 8.09 д (1H, C^6H 3- $NO_2C_6H_4$, 3J 7.7 Гц), 8.18-8.20 м (2H, C^2H C^4H 3- $NO_2C_6H_4$), 8.47 с (1H, $CH=N$), 10.21 с (1H, CONH). Сигнал NH-N= не обнаруживается в следствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 38.7 (CH_2), 106.3* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 120.6* (C^4H 3- $NO_2C_6H_4$), 123.3* (C^4 PhNH), 123.8* (C^2H 3- $NO_2C_6H_4$), 128.8* (2C, C^3 C^5 PhNH), 130.5* (C^5H 3- $NO_2C_6H_4$), 132.7* (C^6H 3- $NO_2C_6H_4$), 136.0 (C^1 Ar), 139.2 (C^1 PhNH),

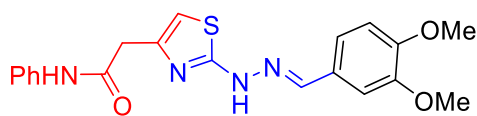
140.8* (CH=N), 147.1 (C⁴ тиазолил), 148.3 (C-NO₂), 167.5 (C тиазолил), 167.7 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3259 (N–H), 1637 (C(O)NH), 1599 (C=N), 1529 (NO₂ as), 1348 (NO₂ symm). C₁₈H₁₅N₅O₃S. Вычислено, %: C, 56.68; H, 3.96; N, 18.36. Найдено, %: C, 56.63; H, 4.09; N, 18.31.

(E)-2-{2-[2-(4-(Диметиламино)бензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29f



Светло-жёлтый порошок. Выход 84%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 2.93 с (6H, Me₂N), 3.56 с (2H, CH₂), 6.55 с (1H, C⁵H тиазол), 6.71 д (2H, C³H C⁵H 4-Me₂NC₆H₄, ³J 8.9 Гц), 7.01-7.05 м (1H, C⁴H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C³H C⁵H PhNH), 7.43 д (2H, C²H C⁶H 4-Me₂NC₆H₄, ³J 8.9 Гц), 7.61 д (2H, C²H C⁶H PhNH, ³J 7.7 Гц), 7.84 с (1H, CH=N), 10.12 с (1H, CONH), 11.62 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 39.8 (CH₂), 39.9* (2C, Me₂N), 104.3* (C⁵H тиазолил), 112.0* (2C, C³ C⁵ 4-Me₂NC₆H₄), 119.0* (2C, C² C⁶ PhNH), 122.0 (C¹ 4-Me₂NC₆H₄), 123.2* (C⁴ PhNH), 127.5* (2C, C² C⁶ 4-Me₂NC₆H₄), 128.8* (2C, C³ C⁵ PhNH), 139.3 (C¹ PhNH), 142.1* (CH=N), 146.4 (C⁴ тиазолил), 151.0 (C-NMe₂), 168.0 (C(O)NHPh), 168.3 (C² тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3286 (N–H), 1664 (C(O)NHPh), 1599 (C=N). C₂₀H₂₁N₅OS. Вычислено, %: C, 63.30; H, 5.58; N, 18.46. Найдено, %: C, 63.26; H, 5.66; N, 18.38.

(E)-2-{2-[2-(3,4-Диметоксибензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29g



Светло-жёлтый порошок. Выход 78%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.58 с (2H, CH₂), 3.77 с (3H, MeO), 3.78 с (3H, MeO), 6.59 с (1H, C⁵H тиазол), 6.98 д (1H, C⁵H Ar, ³J 8.3 Гц), 7.01-7.05 м (1H, C⁴H PhNH), 7.13 дд (1H, C⁶H Ar, ³J 8.3 Гц, ³J 1.4 Гц), 7.23 уш.с (1H, C²H Ar), 7.27-7.31 м (2H, C³H C⁵H PhNH), 7.61 д (2H, C²H C⁶H PhNH, ³J 7.9 Гц), 7.89 с (1H, CH=N), 10.10 с (1H, CONH), 11.82 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.:

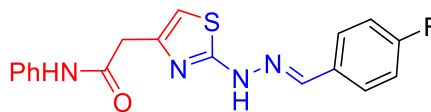
39.9 (CH₂), 55.3* (MeO), 55.6* (MeO), 104.7* (C⁵H тиазолил), 108.3* (C²H Ar), 111.7* (C⁵H Ar), 119.0* (2C, C² C⁶ PhNH), 120.2* (C⁶H Ar), 123.2* (C⁴ PhNH), 127.3 (C¹ Ar), 128.7* (2C, C³ C⁵ PhNH), 139.3 (C¹ PhNH), 141.2* (CH=N), 146.3 (C⁴ тиазолил), 149.0 (C-OMe), 150.0 (C-OMe), 167.9 (C(O)NHPh), 168.1 (C² тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3290 (N–H), 1657 (C(O)NHPh), 1599 (C=N). C₂₀H₂₀N₄O₃S. Вычислено, %: C, 60.59; H, 5.08; N, 14.13. Найдено, %: C, 60.55; H, 5.19; N, 14.06.

(E)-2-{2-[2-(2-Гидроксбензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29h



Светло-жёлтый порошок. Выход 75%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.59 с (2H, CH₂), 6.59 с (1H, C⁵H тиазол), 6.84-6.89 м (2H, 2-НОС₆H₄), 7.01-7.05 м (1H, C⁴H PhNH), 7.18-7.22 м (1H, C⁴H 2-НОС₆H₄), 7.27-7.31 м (2H, C³H C⁵H PhNH), 7.57 д (1H, C⁶H 2-НОС₆H₄, ³J 7.7 Гц), 7.61 д (2H, C²H C⁶H PhNH, ³J 8.2 Гц), 8.26 с (1H, CH=N), 10.12 с (1H, CONH), 10.20 уш.с (1H, OH), 11.92 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 39.5 (CH₂), 104.8* (C⁵H тиазолил), 116.1* (C³H 2-НОС₆H₄), 119.0* (2C, C² C⁶ PhNH), 119.5* (C⁵H 2-НОС₆H₄), 119.9 (C¹ 2-НОС₆H₄), 123.2* (C⁴ PhNH), 126.7* (C⁴H 2-НОС₆H₄), 128.7* (2C, C³ C⁵ PhNH), 130.7* (C⁶H 2-НОС₆H₄), 139.2 (C¹ PhNH), 141.0* (CH=N), 145.9 (C⁴ тиазолил), 156.1 (C-OH), 167.6 (C(O)NHPh), 167.8 (C² тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3294, 3269 (O–H, N–H), 1676 (C(O)NHPh), 1599 (C=N). C₁₈H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90. Найдено, %: C, 61.27; H, 4.69; N, 15.83.

(E)-2-{2-[2-(4-Фторбензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 29i



Светло-жёлтый порошок. Выход 81%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 3.58 с (2H, CH_2), 6.62 с (1H, C^5H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.22-7.31 м (4H, 2H $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H PhNH}$, 2H 4- FC_6H_4), 7.60 д (2H, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H PhNH}$, 3J 8.1 Гц), 7.65-7.69 м (2H, 4- FC_6H_4), 7.96 с (1H, CH=N), 10.10 с (1H, CONH), 11.95 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 39.8 (CH_2), 105.1* (C^5H тиазолил), 115.9* д (2C, C^3 C^5 4- FC_6H_4 , $^2J_{\text{C-F}}$ 21.8 Гц), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH), 128.2* д (2C, C^2 C^6 4- FC_6H_4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.4 Гц), 128.7* (2C, C^2 C^6 PhNH), 131.1 д (C^1 4- FC_6H_4 , $^4J_{\text{C-F}}$ 2.6 Гц), 139.3 (C^1 PhNH), 140.0* (CH=N), 146.8 (C^4 тиазолил), 161.3, 163.8 д (C^4 4- FC_6H_4 , $^1J_{\text{C-F}}$ -246.5 Гц), 167.9 (C(O)NHPh), 168.0 (C^2 тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3282 (N–H), 1651 (C(O)NHPh), 1597 (C=N). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C, 61.00; H, 4.27; N, 15.81. Найдено, %: C, 60.96; H, 4.40; N, 15.80.

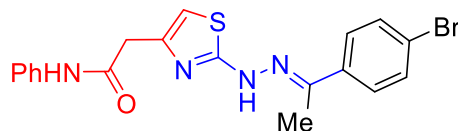
(E)-N-фенил-2-{2-[2-(2-тиенилметилен)гидразинил]тиазол-4-ил}ацетамид 29j



Светло-жёлтый порошок. Выход 73%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 3.57 с (2H, CH_2), 6.59 с (1H, C^5H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, $\text{C}^4\text{H PhNH}$), 7.07 дд (1H, H^4 тиенил, 3J 3.5 Гц, 3J 5.0 Гц), 7.27-7.31 м (3H, 2H $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H PhNH}$, 1H H^3 тиенил), 7.54 д (1H, H^5 тиенил, 3J 5.0 Гц), 7.60 д (2H, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H PhNH}$, 3J 7.7 Гц), 8.15 с (1H, CH=N), 10.10 с (1H, CONH), 11.90 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 39.8 (CH_2), 105.0* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH), 127.6* (CH тиенил), 127.9* (CH тиенил), 128.8* (2C, C^2 C^6 PhNH), 129.0* (C^5H тиенил), 136.5* (CH=N), 139.26 и 139.28 (C^1 PhNH and C^2 тиенил), 145.1 (C^4 тиазолил), 167.7 (C^2 тиазолил), 167.9 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3262 (N–H), 1657 (C(O)NHPh), 1597 (C=N).

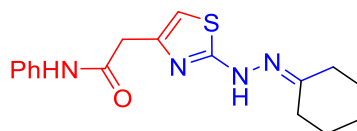
$C_{16}H_{14}N_4OS_2$. Вычислено, %: С, 56.12; Н, 4.12; N, 16.36. Найдено, %: С, 56.09; Н, 4.20; N, 16.33.

(E)-2-{2-[2-(1-(4-Бромфенил)этилиден]гидразинил)тиазол-4-ил]-N-фенилацетамид 29k



Светло-жёлтый порошок. Выход 84%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 2.25 с (3H, Me), 3.60 с (2H, CH_2), 6.62 с (1H, C^5H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, C^4H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.58-7.61 м (4H, C^3H C^5H 4- BrC_6H_4 , C^2H C^6H PhNH), 7.68 д (2H, C^2H C^6H 4- BrC_6H_4 , 3J 8.6 Гц), 10.10 с (1H, CONH), 11.20 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 13.7* (Me), 39.5 (CH_2), 103.5* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 121.9 (C-Br), 123.2* (C^4 PhNH), 127.6* (2C, C^2 C^6 4- BrC_6H_4), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH), 131.3* (2C, C^3 C^5 4- BrC_6H_4), 137.2 (C^1 4- BrC_6H_4), 139.3 (C^1 PhNH), 146.7 (C^4 тиазолил), 146.8 ($\underline{C}Me=N$), 167.8 (C(O)NHPh), 168.4 (C^2 тиазолил). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3255 (N-H), 1662 (C(O)NHPh), 1597 (C=N). $C_{19}H_{17}BrN_4OS$. Вычислено, %: С, 53.15; Н, 3.99; N, 13.05. Найдено, %: С, 53.09; Н, 4.13; N, 12.97.

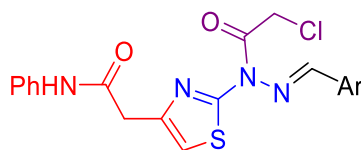
2-{2-(2-Циклогексилиденгидразинил)тиазол-4-ил]-N-фенилацетамид 29l



Светло-жёлтый порошок. Выход 80%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 1.53-1.60 м (6H, $(CH_2)_3$), 2.19-2.22 м (2H, CH_2), 2.35-2.39 м (2H, CH_2), 3.55 с (2H, C(O) $\underline{C}H_2$), 6.50 с (1H, C^5H тиазол), 7.00-7.04 м (1H, C^4H PhNH), 7.26-7.30 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.59 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 7.7 Гц), 10.07 с (1H, CONH), 10.67 уш.с (1H, NH-N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 25.2, 25.6, 26.9, 27.0, 34.8 [$(CH_2)_5$], 39.5 (C(O) $\underline{C}H_2$), 104.4* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.2* (C^4 PhNH), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH), 139.3 (C^1 PhNH), 146.6 (C^4 тиазолил), 154.8 ($\underline{C}=N$), 168.0 (C(O)NHPh), 169.9 (C^2 тиазолил). ИК-

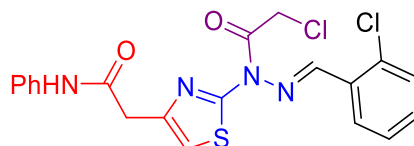
спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3300 (N–H), 1657 (C(O)NHPh), 1597 (C=N). $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$.
Вычислено, %: C, 62.17; H, 6.14; N, 17.06. Найдено, %: C, 62.14; H, 6.23; N, 17.00.

Синтез соединений 30. Общая методика



В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, вносили 0.003 моль соответствующего 2-(арилиденгидразинил)тиазол-4-илацетамида **29**, и 0.36 мл (0.0045 моль) хлорацетилхлорида и 15 мл толуола, высушенного кипячением с натрием. Смесь кипятили в течение 4-12 ч (контроль по ТСХ – проба при подщелачивании аммиаком не должна давать аналитический сигнал исходного тиазола **29**). Смесь охлаждали до 20 °С, выпавший осадок отфильтровывали, суспендировали в этаноле и подщелачивали водным аммиаком до pH 7-7.5. Суспензию разбавляли 10 мл воды, осадок отделяли и перекристаллизовывали из этанола.

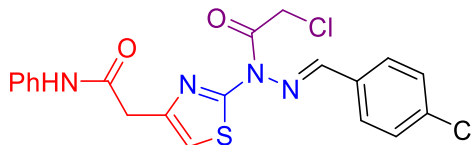
(*E*)-2-{2-[1-(2-Хлорацетил)-2-(2-хлорбензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид **30a**



Бежевый порошок. Выход 66%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.72 с (2H, C(O)CH₂), 5.12 с (2H, ClCH₂), 6.81 с (1H, C⁵H тиазол), 7.01-7.05 м (1H, C⁴H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C³H C⁵H PhNH), 7.41-7.44 м (2H, Ar), 7.48-7.52 м (1H, Ar), 7.62 д (2H, C²H C⁶H PhNH, 3J 7.8 Гц), 7.95-7.98 м (1H, Ar), 8.53 с (1H, CH=N), 10.31 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 39.2 (C(O)CH₂), 44.4 (ClCH₂), 106.4* (C⁵H тиазолил), 119.0* (2C, C² C⁶ PhNH), 123.3* (C⁴ PhNH), 126.6* (CH Ar), 127.7* (CH Ar), 128.7* (2C, C³ C⁵ PhNH), 130.0* (CH Ar), 131.1 (C-Cl), 131.2* (CH Ar), 132.7 (C¹ Ar), 139.2 (C¹ PhNH), 144.5* (CH=N), 147.0 (C⁴ тиазолил), 154.2 (C² тиазолил), 167.2 (C=O), 167.5 (C=O). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3286, 3255 (N–H), 1682, 1655 (C(O)NHPh), 1599 (C=N).

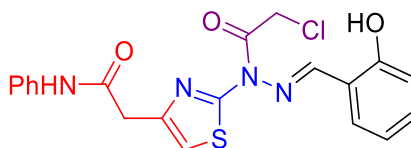
$C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_2S$. Вычислено, %: С, 53.70; Н, 3.61; N, 12.52. Найдено, %: С, 53.61; Н, 3.80; N, 12.46.

(E)-2-{2-[1-(2-Хлорацетил)-2-(4-хлорбензилиден)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 30b



Бежевый порошок. Выход 62%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 3.74 с (2H, $C(O)CH_2$), 5.06 с (2H, $ClCH_2$), 6.82 с (1H, C^5H тиазол), 7.02-7.05 м (1H, C^4H PhNH), 7.27-7.31 м (2H, C^3H C^5H PhNH), 7.50 д (2H, C^3H C^5H 4- ClC_6H_4 , 3J 8.3 Гц), 7.62 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 7.8 Гц), 7.74 д (2H, C^2H C^6H 4- ClC_6H_4 , 3J 8.3 Гц), 8.21 с (1H, $CH=N$), 10.34 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 39.5 ($C(O)CH_2$), 44.2 ($ClCH_2$), 106.3* (C^5H тиазолил), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.3* (C^4 PhNH), 128.5* (1C, 4- ClC_6H_4), 128.8* (2C, C^3 C^5 PhNH), 129.0* (2C, 4- ClC_6H_4), 129.5* (1C, 4- ClC_6H_4), 132.2 (C-Cl), 132.7 (C^1 Ar), 139.2 (C^1 PhNH), 147.1 (C^4 тиазолил), 148.0* ($CH=N$), 154.1 (C^2 тиазолил), 167.0 (C=O), 167.6 (C=O). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3302, 3259 (N-H), 1655 (C(O)NHPh), 1601 (C=N). $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_2S$. Вычислено, %: С, 53.70; Н, 3.61; N, 12.52. Найдено, %: С, 53.62; Н, 3.75; N, 12.45.

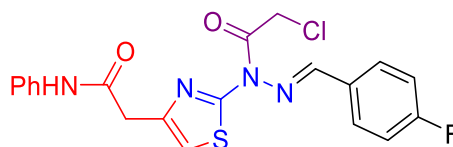
(E)-2-{2-[2-(2-Гидроксибензилиден)-1-(2-хлорацетил)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 30h



Бежевый порошок. Выход 49%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 3.76 с (2H, CH_2), 4.99 с (2H, $ClCH_2$), 6.81 с (1H, C^5H тиазол), 6.85-6.89 м (1H, C^5H 2- $HO C_6H_4$), 6.94 д (1H, C^3H 2- $HO C_6H_4$, 3J 8.2 Гц), 7.02-7.06 м (1H, C^4H PhNH), 7.23-7.32 м (3H, C^4H 2- $HO C_6H_4$, C^3H C^5H PhNH), 7.62 д (2H, C^2H C^6H PhNH, 3J 8.0 Гц), 7.71 д (1H, C^6H 2- $HO C_6H_4$, 3J 7.8 Гц), 8.54 с (1H, $CH=N$), 10.24 уш.с (1H, OH), 10.35 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д.: 39.2 (CH_2), 44.0 ($ClCH_2$), 105.9* (C^5H тиазолил), 116.3* (C^3H 2- $HO C_6H_4$), 119.1* (2C, C^2

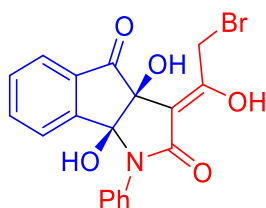
C^6 PhNH), 119.5* (C^5 H 2-НОС₆H₄), 123.3* (C^4 PhNH), 126.5* (C^4 H 2-НОС₆H₄), 128.8* (2C, C^3 C^5 PhNH), 131.6* (C^6 H 2-НОС₆H₄), 139.1 (C^1 PhNH), 147.2 (C^4 тиазолил), 148.8* (CH=N), 156.7 (C-OH), 157.3 (C^2 тиазолил), 167.0 (C=O), 167.5 (C=O). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3298, 3269, 3246 (O-H, N-H), 1678, 1655 (C(O)NHPh), 1601 (C=N). C₂₀H₁₇ClN₄O₃S. Вычислено, %: C, 56.01; H, 4.00; N, 13.06. Найдено, %: C, 55.95; H, 4.12; N, 13.00.

(E)-2-{2-[2-(4-Фторбензилиден)-1-(2-хлорацетил)гидразинил]тиазол-4-ил}-N-фенилацетамид 30i



Бежевый порошок. Выход 72%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.75 с (2H, C(O)CH₂), 5.05 с (2H, ClCH₂), 6.82 с (1H, C^5 H тиазол), 7.02-7.05 м (1H, C^4 H PhNH), 7.22-7.31 м (4H, 2H C^3 H C^5 H PhNH, 2H 4-FC₆H₄), 7.62 д (2H, C^2 H C^6 H PhNH, ³*J* 7.9 Гц), 7.75-7.80 м (2H, 4-FC₆H₄), 8.24 с (1H, CH=N), 10.36 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 39.5 (C(O)CH₂), 44.1 (ClCH₂), 106.2* (C^5 H тиазолил), 116.0* д (2C, C^3 C^5 4-FC₆H₄, ²*J*_{C-F} 22.0 Гц), 119.0* (2C, C^2 C^6 PhNH), 123.3* (C^4 PhNH), 128.7* (2C, C^3 C^5 PhNH), 130.2* д (2C, C^2 C^6 4-FC₆H₄, ³*J*_{C-F} 8.6 Гц), 130.3 уш.с (C^1 4-FC₆H₄), 139.1 (C^1 PhNH), 146.9 (C^4 тиазолил), 149.0* (CH=N), 154.2 (C^2 тиазолил), 161.9, 164.4 д (C^4 4-FC₆H₄, ¹*J*_{C-F} - 247.4 Гц), 167.0 (C=O), 167.7 (C=O). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3300, 3269 (N-H), 1678, 1655 (C(O)NHPh), 1601 (C=N). C₂₀H₁₆ClFN₄OS. Вычислено, %: C, 55.75; H, 3.74; N, 13.00. Найдено, %: C, 55.64; H, 3.94; N, 12.88.

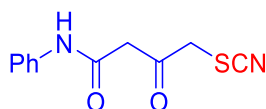
3-(2-Бром-1-гидроксиэтилиден)-3a,8b-дигидрокси-1-фенил-1,3,3a,8b-тетрагидроиндено[1,2-b]пиррол-2,4-дион 31



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещают 2.56 г (0.01 моль) γ -бромацетоацетанилида **2**, 1.78 г (0.01 моль) нингидрина, 20 мл этанола, смесь ки-

пятят при перемешивании. Примерно через 30-35 мин начинается выпадение бесцветного кристаллического осадка. Реакционную массу кипятят до полной конверсии реагентов (контроль по результатам ТСХ). Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают этанолом и петролейным эфиром, высушивают при 60 °С. Белый порошок. Выход 64%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 4.58 д (1H, BrCH_2 , $^2J = 10.64$ Гц), 4.80 д (1H, BrCH_2 , $^2J = 10.64$ Гц), 6.70-6.72 м (1H, H Ar), 6.87 уш.с (1H, OH), 7.27-7.29 м (2H, H Ar), 7.41-7.46 м (3H, H Ar), 7.57-7.59 м (2H, H Ar), 7.65 уш.с (1H, OH), 7.77-7.80 м (1H, H Ar), 12.60 очень уш. с (1H, OH енола). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 28.0 (CH_2Br), 79.2 ($\text{C}^{3a}\text{-OH}$), 93.4 (C^3), 102.9 ($\text{C}^{8b}\text{-OH}$), 124.1* (CH Ar), 125.1* (CH Ar), 128.2* (CH Ar), 128.8* (4 CH Ar), 130.8* (CH Ar), 132.6 (C^{4a}), 134.3 (C^1 Ph), 136.0* (C^7H Ar), 149.4 (C^{8a}), 167.0 (C=O), 169.0 ($=\text{C(OH)}$), 199.9 (C=O кетон). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 3346, 3306 (O–H), 1730 (C=O), 1657 (C(O)NHPh). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$. Вычислено, %: C, 54.83; H, 3.39; N, 3.37. Найдено, %: C, 54.75; H, 3.48; N, 3.33.

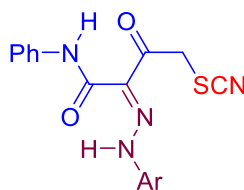
3-Оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамид 32



В колбу вносили 2.56 г (0.01 моль) γ -бромацетоацетанилида **2** и небольшой избыток KSCN (1.16 г, 0.012 моль), и добавляли смесь 30 мл EtOH и 20 мл воды. Далее смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании течение 30 мин, охлаждали, осадок через 24 ч отфильтровывали, промывали водой, для аналитических целей перекристаллизовывали из водного этанола. Светло-жёлтые кристаллы. Выход 80%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: сигналы кето-формы: 3.72 с (2H, CH_2SCN), 4.48 с (2H, CH_2CONHPh), 7.04-7.08 м (1H, H^4 Ph), 7.29-7.33 м (2H, H^3 H^5 Ph), 7.55 д (2H, H^2 H^6 Ph, $^3J = 7.8$ Гц), 10.15 уш с (1H, NH). Сигналы енольной формы: 3.93 с (2H, CH_2SCN), 5.47 с (1H, $-\text{CH=}$), 7.07-7.10 м (1H, H^4 Ph), 7.32-7.35 м (2H, H^3 H^5 Ph), 7.58 д (2H, H^2 H^6 Ph, $^3J = 8.1$ Гц), 10.28 уш с (1H, NH), 13.84 уш.с (1H, енольный OH). Соотношение кетонной и енольной форм в $\text{DMCO}-d_6$ составляет $\sim 4 : 1$. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: сигналы кето-формы: 43.3 (NCSCCH_2), 49.9 (CH_2CONHPh), 112.6 ($\text{SC}\equiv\text{N}$), 119.1*

(2C, C²H C⁶H Ph), 123.6* (C⁴H Ph), 128.8* (2C, C³H C⁵H Ph), 138.7 (C¹ Ph), 164.1 (CONH), 197.0 (C=O). Сигналы енольной формы: 35.8 (NCSC₂H₂), 94.2 (–CH=), 112.5 (SC≡N), 119.8* (2C, C²H C⁶H Ph), 123.9* (C⁴H Ph), 128.9* (2C, C³H C⁵H Ph), 138.1 (C¹ Ph), 168.0 (CONH), 169.6 (=C–OH). ИК-спектр (НПВО), ν, см^{–1}: 3342 (N–H), 2158 (S–C≡N), 1728 (C=O), 1684 (C(O)NHPh). C₁₁H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C, 56.40; H, 4.30; N, 11.96. Найдено, %: C, 56.45; H, 4.34; N, 11.88.

Синтез соединений 33. Общая методика



К раствору 1.17 г (0.005 моль) 3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамида **32** в 20 мл EtOH добавляли избыток (1.5 г, 0.018 моль) безводного ацетата натрия. Далее к полученной смеси приливали охлажденный до 0...5 °С раствор хлорида арилдиазония, приготовленный из 0.005 моль соответствующего анилина, 0.35 г (0.005 моль) NaNO₂, 1.3 мл (0.0156 моль) концентрированной соляной кислоты (ρ = 1.18 г/мл) и 10 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч. Выпавший желтый осадок отфильтровывали, промывали водой, петролейным эфиром и сушили на воздухе.

(Z)-2-[2-(2-Метилфенил)гидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамид **33a**



Жёлтые кристаллы. Выход 87%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 2.37 с (3H, Me), 4.95 с (2H, CH₂SCN), 7.14-7.19 м (2H, H Ar), 7.29-7.41 м (4H, H Ar), 7.67 д (2H, H² H⁶ Ph, ³J = 8.2 Гц), 7.79 д (1H, H Ar, ³J = 8.1 Гц), 10.89 с (1H, CONH), 14.70 с (1H, NH–N=). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 16.5* (Me), 40.5 (NCSC₂H₂), 113.1 (SC≡N), 115.1* (CH Ar), 120.7* (2C, C²H C⁶H Ph), 124.9* (C⁴H Ph), 125.4 (C–Me), 125.7 (C¹ Ar), 125.8* (CH Ar), 127.5* (CH Ar), 129.1* (2C, C³H C⁵H Ph), 131.0* (CH Ar), 136.7 (C¹ Ph), 139.1 (C=N), 161.9 (CONH),

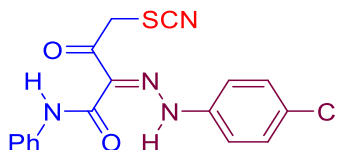
191.3 (C=O). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3233, 3179, 3144 (N–H), 2156 (S–C $\equiv$ N), 1740 (C=O), 1655 (C(O)NHPh). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90. Найдено, %: C, 61.24; H, 4.82; N, 15.78.

(Z)-2-[2-(2-Нитрофенил)гидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамид 33b



Жёлтый порошок. Выход 80%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 5.01 с (2H, CH_2SCN), 7.17-7.21 м (1H, H^4 Ph), 7.35-7.43 м (3H, H Ar), 7.70 д (2H, H^2 H^6 Ph, $^3J = 7.6$ Гц), 7.85-7.89 м (1H, H Ar), 8.21-8.29 м (2H, H Ar), 10.71 с (1H, CONH), 15.05 с (1H, NH–N=). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 40.8 (NCSCCH_2), 113.0 ($\text{SC}\equiv\text{N}$), 117.7* (CH Ar), 120.7* (2C, C^2H C^6H Ph), 124.5* (CH Ar), 125.1* (C^4H Ph), 125.9* (CH Ar), 129.1* (2C, C^3H C^5H Ph), 129.8 (C Ar), 135.6 (C Ar), 136.4* (CH Ar), 136.7 (C=N), 137.1 (C^1 Ph), 159.9 (CONH), 191.6 (C=O). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3267, 3252 (N–H), 2152 (S–C $\equiv$ N), 1670 (C=O, C(O)NHPh), 1547 (NO_2 as), 1381 (NO_2 symm). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C, 53.26; H, 3.42; N, 18.27. Найдено, %: C, 53.20; H, 3.57; N, 18.11.

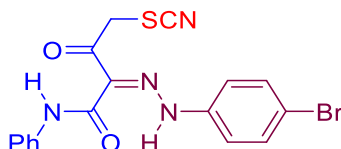
(Z)-3-Оксо-4-тиоцианато-N-фенил-2-[2-(4-хлорфенил)гидразинилиден]бутанамид 33c



Жёлтый порошок. Выход 87%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 4.93 с (2H, CH_2SCN), 7.14-7.18 м (1H, H^4 Ph), 7.36-7.40 м (2H, H^3 H^5 Ph), 7.48 д (2H, H^2 H^6 Ar, $^3J = 8.8$ Гц), 7.65-7.69 м (4H, наложение сигналов H^2 H^6 Ph, H^3 H^5 Ar), 10.72 с (1H, CONH), 13.75 с (1H, NH–N=). Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, примесь других изомерных/таутомерных форм не превышает 6%. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 40.4 (NCSCCH_2), 113.1 ($\text{SC}\equiv\text{N}$), 118.2* (2C, C^2H C^6H Ar), 120.4* (2C, C^2H C^6H Ph), 124.7* (C^4H Ph), 127.4 (C^1 Ar), 129.0* (2C, C^3H C^5H Ph), 129.1 (C–Cl), 129.4* (2C, C^3H C^5H Ar), 137.1 (C^1 Ph),

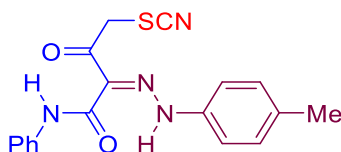
140.6 (C=N), 160.7 (CONH), 190.7 (C=O). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3275, 3244 (N–H), 2164 (S–C $\equiv$ N), 1663 (C=O, C(O)NHPh). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 54.77; H, 3.51; N, 15.03. Найдено, %: C, 54.64; H, 3.70; N, 14.96.

(Z)-2-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамид 33d



Жёлтый порошок. Выход 89%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 4.92 с (2H, CH_2SCN), 7.14-7.18 м (1H, H^4 Ph), 7.36-7.40 м (2H, H^3 H^5 Ph), 7.59-7.61 м (4H, Ar), 7.68 д (2H, H^2 H^6 Ph, $^3J = 7.9$ Гц), 10.72 с (1H, CONH), 13.62 с (1H, NH–N=). Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, примесь других изомерных/таутомерных форм не превышает 6%. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (100.63 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 40.4 (NCSCCH_2), 113.1 ($\text{SC}\equiv\text{N}$), 117.3 (C–Br), 118.5* (2C, C^2H C^6H Ar), 120.4* (2C, C^2H C^6H Ph), 124.7* (C^4H Ph), 127.5 (C^1 Ar), 129.0* (2C, C^3H C^5H Ph), 132.2* (2C, C^3H C^5H Ar), 137.1 (C^1 Ph), 141.0 (C=N), 160.7 (CONH), 190.7 (C=O). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3236, 3182 (N–H), 2160 (S–C $\equiv$ N), 1659 (C=O, C(O)NHPh). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C, 48.93; H, 3.14; N, 13.43. Найдено, %: C, 48.87; H, 3.26; N, 13.38.

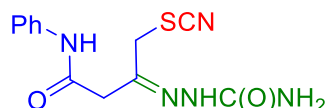
(Z)-2-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамид 33e



Жёлтый порошок. Выход 84%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.31 с (3H, Me), 4.92 с (2H, CH_2SCN), 7.14-7.18 м (1H, H^4 Ph), 7.25 д (2H, H Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 7.36-7.40 м (2H, H^3 H^5 Ph), 7.53 д (2H, H Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 7.68 д (2H, H^2 H^6 Ph, $^3J = 7.7$ Гц), 10.80 с (1H, CONH), 14.04 с (1H, NH–N=). Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, примесь других изомерных/таутомерных форм не превышает 6%. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 20.6* (Me), 40.4 (NCSCCH_2), 113.2 ($\text{SC}\equiv\text{N}$), 116.6* (2C, CH Ar), 120.5* (2C, C^2H C^6H Ph), 124.6* (C^4H

Ph), 125.4 (C–Me), 129.0* (2C, C³H C⁵H Ph), 130.0* (2C, CH Ar), 135.2 (C¹ Ar), 137.1 (C¹ Ph), 139.2 (C=N), 161.3 (CONH), 190.8 (C=O). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3408, 3277, 3238 (N–H), 2164 (S–C≡N), 1659 (C=O, C(O)NHPh). C₁₈H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90. Найдено, %: C, 61.28; H, 4.67; N, 15.83.

(Z)-2-[4-Оксо-1-тиоцианато-4-(фениламино)бутан-2-илиден]гидразин-1-карбоксамид 35

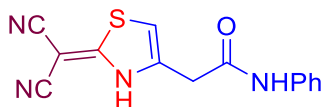


К раствору 1.00 г (0.0043 моль) 3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамида **32** в 15 мл EtOH добавляли 0.64 г (0.005 моль) солянокислого семикарбазида. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным водным EtOH. Белый порошок. Выход 62%. Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, продукт состоит из двух изомеров в соотношении ~86 : 14 (предположительно, (*E*)-**35** и (*Z*)-**35**). Сигналы основного конформера: спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.62 с (2H, CH₂SCN), 4.00 с (2H, CH₂C(O)NHPh), 6.40 очень уш. с (2H, C(O)NH₂), 7.03-7.07 м (1H, H⁴ Ph), 7.28-7.32 м (2H, H³ H⁵ Ph), 7.55 д (2H, H² H⁶ Ph, ³J = 7.6 Гц), 9.79 уш. с (1H, NH₂C(O)NH₂), 10.15 уш. с (1H, CONHPh). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 35.2 (CH₂SCN), 39.7 (CH₂C(O)NHPh), 112.96 (SC≡N), 119.15* (2C, C²H C⁶H Ph), 123.5* (C⁴H Ph), 128.84* (2C, C³H C⁵H Ph), 138.4 (C=N), 138.85 (C¹ Ph), 156.8 (NHCONH₂), 165.5 (C(O)NHPh). Сигналы минорного конформера: спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.45 с (2H, CH₂SCN), 4.07 с (2H, CH₂C(O)NHPh), 9.82 уш. с (1H, NH₂C(O)NH₂), 10.12 уш. с (1H, CONHPh). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 29.4 (CH₂SCN), 43.8 (CH₂C(O)NHPh), 113.03 (SC≡N), 119.21* (2C, C²H C⁶H Ph), 123.4* (C⁴H Ph), 128.78* (2C, C³H C⁵H Ph), 137.9 (C=N), 138.94 (C¹ Ph), 156.7 (NHCONH₂), 167.5 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3483, 3313, 3257, 3198, 3142 (N–H), 2150 (S–C≡N), 1660 (C=O, C(O)NHPh). C₁₂H₁₃N₅O₂S. Вычислено, %: C, 49.47; H, 4.50; N, 24.04. Найдено, %: C, 49.40; H, 4.63; N, 24.00.

Взаимодействие γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** с метиленактивными нитрилами. Общая методика.

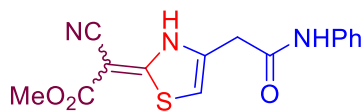
К раствору γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32** (0.5 г, 0.00213 моль) в 12 мл EtOH добавляли соответствующий нитрил (0.141 г, 0.00213 моль малононитрила или 0.2 мл, 0.00227 моль метилцианоацетата), затем 0.3 мл (0.00216 моль) триэтиламина. Смесь перемешивали при 25 °С 4 ч (мониторинг по ТСХ). Далее смесь обрабатывали небольшим избытком 0.1 н HCl до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали охлажденным спиртом и эфиром.

2-[2-(Дицианометилен)-2,3-дигидротиазол-4-ил]-N-фенилацетамид **36**



Серо-бежевый порошок. Выход 86%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.74 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$), 6.91 с (C^5H тиазолина), 7.03-7.06 м (1H, $\text{H}^4\text{ Ph}$), 7.29-7.33 м (2H, $\text{H}^3\text{ H}^5\text{ Ph}$), 7.58 д (2H, $\text{H}^2\text{ H}^6\text{ Ph}$, $^3J = 7.6$ Гц), 10.15 с (1H, CONHPh), 13.32 уш.с (N^3H тиазолина). Наблюдаемые сигналы в спектре ^{13}C ЯМР DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 35.2 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$), 45.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$), 107.7* (C^5H тиазолина), 118.9* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 123.3* ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 128.8* (2C, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 138.9 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 166.2 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$), 171.0 (C^2 тиазолина). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3284, 3157, 3099 (N–H), 2210, 2183 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1659 ($\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$). $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C, 59.56; H, 3.57; N, 19.85. Найдено, %: C, 59.63; H, 3.64; N, 19.80.

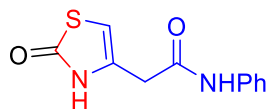
Метил 2-{4-[2-оксо-2-(фениламино)этил]тиазол-2(3H)-илиден}-2-цианоацетат **37**



Бежевый порошок. Выход 77%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.66 с (3H, CO_2Me), 3.78 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$), 6.90 с (C^5H тиазолина), 7.02-7.07 м (1H, $\text{H}^4\text{ Ph}$), 7.28-7.32 м (2H, $\text{H}^3\text{ H}^5\text{ Ph}$), 7.58 д (2H, $\text{H}^2\text{ H}^6\text{ Ph}$, $^3J = 7.7$ Гц), 10.16 с (1H, CONHPh), 12.84 уш.с (N^3H тиазолина). Наблюдаемые сигналы в спектре ^{13}C ЯМР DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 35.2 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHPh}$), 51.1* (OMe), 109.3* (C^5H тиазолина), 118.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.0* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 123.3* (C^4H

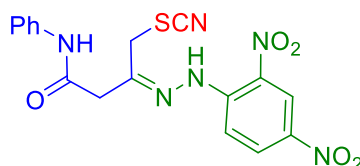
Ph), 128.9* (2C, C³H C⁵H Ph), 139.0 (C¹ Ph), 166.6 (C(O)NHPh), 168.3 (C² тиазолина). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3300, 3196, 3111 (N–H), 2201 (C≡N), 1666 (COOMe), 1653 (C(O)NHPh). C₁₅H₁₃N₃O₃S. Вычислено, %: C, 57.13; H, 4.16; N, 13.33. Найдено, %: C, 57.08; H, 4.24; N, 13.39.

2-(2-Оксо-2,3-дигидротиазол-4-ил)-N-фенилацетамид 38



В 20 мл этанола растворяли 1.00 г (0.00427 моль) 3-оксо-N-фенил-4-тиоцианатобутанамида **32**, в раствор вносили 0.29 г (0.0021 моль) K₂CO₃ и избыток (4.4 мл, 0.043 моль) 30%-ного H₂O₂ (ρ = 1.112 г/см³). Реакционную массу перемешивали 3 ч при 25 °С. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Бежевый порошок. Выход 15%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.47 с (2H, CH₂C(O)NHPh), 6.11 с (C⁵H тиазолина), 7.02-7.05 м (1H, H⁴ Ph), 7.27-7.31 м (2H, H³ H⁵ Ph), 7.58 д (2H, H² H⁶ Ph, ³J = 7.6 Гц), 10.17 с (1H, CONHPh), 11.20 уш.с (N³H тиазолина). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 36.3 (CH₂C(O)NHPh), 99.1* (C⁵H тиазолина), 119.1* (2C, C²H C⁶H Ph), 123.3* (C⁴H Ph), 128.8* (2C, C³H C⁵H Ph), 129.3 (C⁴ тиазолина), 139.0 (C¹ Ph), 166.3 (C(O)NHPh), 172.8 (C² тиазолина). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3238, 3182, 3126 (N–H), 1672 (SC=O), 1657 (C(O)NHPh). C₁₁H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C, 56.40; H, 4.30; N, 11.96. Найдено, %: C, 56.71; H, 4.56; N, 12.11.

3-[2-(2,4-Динитрофенил)гидразинилиден]-4-тиоцианато-N-фенилбутанамид 39



К смеси 0.96 г (0.0041 моль) γ -тиоцианатоацетоацетанилида **32**, 0.82 г (0.0041 моль) 2,4-динитрофенилгидразина и 10 мл этанола при перемешивании добавляли несколько капель конц. HCl до достижения полной гомогенизации. Полученную смесь перемешивали при 25 °С 2.5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали EtOH и эфиром. Желтый порошок. Выход 78%. Спектр ЯМР ¹H

(400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 3.91 с (2H, CH₂SCN), 4.37 с (2H, CH₂C(O)NHPh), 7.30-7.34 м (1H, H⁴ Ph), 7.55-7.59 м (2H, H³ H⁵ Ph), 7.83 дд (2H, H² H⁶ Ph, ³*J* = 8.8 Гц, ⁴*J* = 1.2 Гц), 8.13 д (1H, H⁶ Ar, ³*J* = 8.6 Гц), 8.74 дд (1H, H⁵ Ar, ³*J* = 8.8 Гц, ⁴*J* = 2.5 Гц), 9.20 д (1H, H³ Ar, ⁴*J* = 2.5 Гц), 10.85 уш. с (1H, CONHPh), 12.48 уш.с (1H, =NNHAr). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 38.2 (CH₂SCN), 40.0 (CH₂C(O)NHPh), 112.2 (SC≡N), 116.1 (C⁶H Ar), 119.3 (2C, C²H C⁶H Ph), 122.6 (C Ar), 123.7 (C⁴H Ph), 128.5 (2C, C³H C⁵H Ph), 129.7 (C Ar), 129.8 (C Ar), 137.4 (C=N), 138.0 (C¹ Ph), 144.4 (C Ar), 149.3 (C–NO₂), 164.8 (C(O)NHPh). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3354, 3140, 3113 (N–H), 2156 (SC≡N), 1682 (C(O)NHPh), 1581 (2 NO₂ as), 1321 (2 NO₂ symm). C₁₇H₁₄N₆O₅S. Вычислено, %: C, 49.27; H, 3.41; N, 20.28. Найдено, %: C, 49.33; H, 3.49; N, 20.22.

Квантово-химические расчеты структур

Квантово-химические расчеты молекулярной геометрии и относительной энергии Гиббса различных конформеров и таутомеров тиоцианатоацетоацетанилида **32** осуществляли в программном пакете ORCA 6.0.1 [122, 123], с использованием новой композитной расчетной схемы ω B97X-3с [124]. Данная расчетная схема представляет собой комбинацию функционала ω B97X с базисным набором vDZP, включающую дисперсионную поправку D4 [125]. Сравнительный анализ энергий полученных молекулярных структур в среде различных растворителей проводили с использованием модели проводящего континуума C-PCM [126]. Все расчеты молекулярных свойств осуществляли после стандартной процедуры поиска наиболее устойчивых конформеров при помощи полуэмпирического метода GFN2-XTB [127]. Расчет колебательных частот кетонной формы осуществляли с использованием хорошо известного гибридного функционала B3LYP [128, 129] с дисперсионной поправкой D4 в базисном наборе def2-TZVP [130]. Сравнение рассчитанных колебательных частот с экспериментальными осуществляли с учетом поправочных коэффициентов: 0.9673 для высокочастотных (>2000 см⁻¹) и 0.979 для более низкочастотных колебаний (<2000 см⁻¹) [110].

Расчеты для различных конформеров и таутомеров **11a** были выполнены с использованием программного пакета ORCA 5.0.1 [122, 123] с гибридным функ-

ционалом DFT B3LYP [128, 129], включающим дисперсионную поправку D3BJ [131] и базисный набор валентно-тройного дзета 6-311+G(2d,p). Сравнительный анализ энергий полученных молекулярных структур в ДМСО был проведен с использованием модели поляризуемого континуума проводника (CPCM) [126]. Рассчитанные колебательные частоты сравнивались с экспериментальными данными с применением масштабирующих коэффициентов 0.9679 для высокочастотных мод ($>1000\text{ см}^{-1}$) и 1.0100 для низкочастотных ($<1000\text{ см}^{-1}$) мод [111]. Расчеты частот проводились после предварительного конформационного поиска наиболее стабильного конформера и оптимизации его геометрии. Визуализацию структур и колебательных частот осуществляли в программе ChemCraft 1.8.

Исследование биологической активности

Исследование антидотного действия в лабораторных условиях соединений 11a-f, 13 проводилось по следующей методике. Проросшие семена подсолнечника с длиной зародышевого корешка 2-4 мм помещали на 1 ч в раствор 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в концентрации 10^{-3} масс. % в расчете получение 40-60 % ингибирования роста гипокотиле. После гербицидного воздействия проростки промывали водой и помещали в растворы испытываемых на антидотную активность веществ в концентрациях 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} масс. % (вариант «гербицид+антидот»). Спустя 1 ч семена промывали водой и раскладывали на полосы фильтровальной бумаги (размер $10\times 75\text{ см}$) по 20 штук, которые сворачивали в рулоны и помещали в стаканы с 50 мл воды. Дальнейшее проращивание семян проводили в термостате в течение 3 суток при температуре 28°C . Температура растворов и промывной воды 28°C .

Семена варианта «гербицид» (эталон сравнения) выдерживали 1 ч в растворе 2,4-Д в концентрации 10^{-3} % и 1 ч в воде. Семена контрольного варианта 2 часа выдерживали в воде. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 20 штук семян.

Защитный (антидотный) эффект определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно названных величин в варианте «гербицид» (эталон) в процентах. Статистическая обработка экспери-

ментальных данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента при $P = 0,95$.

Антидотная активность соединений **11a,d,f** в условиях полевого опыта осуществляли на экспериментальном поле ФНЦБЗР. Испытания проводили по следующей методике. В полевых условиях растения подсолнечника сорта Мастер в фазу 10-16 листьев обрабатывали водным раствором 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в дозе 18 г/га и через 3 суток наносили раствор антидота в дозе 100 г/га с нормой расхода рабочей жидкости 300 л/га.

В опыте предусмотрены следующие варианты:

1. контроль – необработанные растения
2. «гербицид» (эталон) – растения, обработанные гербицидом
3. «гербицид + антидот» - растения, обработанные гербицидом и антидотом

Опыты проводили на делянках площадью 2,8 м², повторность пятикратная. Уборку урожая подсолнечника проводили в момент полного созревания семян.

Рострегулирующую активность соединений **29a-l** определяли по следующей методике. Семена подсолнечника сорта Мастер замачивали в течение 1 ч в суспензии соответствующего соединения в четырёх концентрациях (10^{-2} – 10^{-5} мас. %). Семена контрольного варианта замачивали в дистиллированной воде. Через 1 ч семена равномерно раскладывали на полосы фильтровальной бумаги, сворачивали в рулоны и ставили в стаканы с водой, затем в термостат при 28 °С. Через 3 суток измеряли длину стебля и корня. Ростостимулирующую активность определяли по увеличению длины стебля и корня семян, обработанных раствором исследуемого вещества, в сравнении с контролем. Повторность опыта трёхкратная. В каждой повторности использовали по 50 штук семян. Результаты измерений подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента при $P = 0.95$.

Антибактериальная активность соединений **33d, 35, 38** определялась по методике [132] на базе Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного

института, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии».

Заключение (выводы)

1. Разработаны эффективные методы синтеза новых β -кетоамидов ряда никотинонитрила, тиено[2,3-*b*]пиридина, а также конденсированных дипиридотиофенов на основе γ -бромацетоацетанилида. Взаимодействие последнего с 3-цианопиридин-2(1H)-тионами или соответствующими 3-цианопиридин-2-тиолатами позволило в зависимости от условий (температура, природа основания) направленно получать продукты S-алкилирования (никотинонитрилы **16**), продукты циклизации по Торпу-Циглеру или продукты каскадной трансформации – 4-гидрокситиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-2(1H)оны.
2. Изучено взаимодействие γ -бромацетоацетанилида с тиакриламидами, цианотиоацетамидом и тиосемикарбазами, что привело к созданию широкого ряда функционализированных тиазолов. Установлено, что реакция с тиосемикарбазами альдегидов и кетонов дает 2-(2-арилиден(алкилиден)-гидразинилтиазол-4-ил)-N-фенилацетамиды с выходами до 95 %. Строение всех полученных тиазолов подтверждено комплексом спектральных методов и РСА.
3. Синтезирован γ -тиоцианатоацетоацетанилид и детально изучены его строение и реакционная способность. Показано, что вопреки литературным данным продукты его азосочетания с солями диазония имеют строение (Z)-2-[2-арилгидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамидов, а не азосоединений.
4. Проведена оценка биологической активности синтезированных соединений. Среди кетоамидов тиенопиридинового ряда найдены соединения, проявившие выраженный антидотный эффект по отношению к гербициду 2,4-Д на подсолнечнике в условиях лабораторных и полевых испытаний. Среди производных тиазола выявлены соединения, обнаружившие рострегулирующую активность в условиях лабораторного эксперимента на проростках подсолнечника сорта Мастер.

5. С помощью методов *in silico* (ADMET-прогнозирование и молекулярный докинг) оценены фармакокинетические свойства и потенциальные белковые мишени синтезированных соединений. Полученные результаты указывает на перспективность дальнейшего скрининга в рядах полученных соединений.
6. Комплексное использование РСА, ЯМР-спектроскопии и квантово-химических расчётов позволило установить структурные особенности всех ключевых продуктов. Подтверждено, что в растворе γ -тиоцианатоацетоацетанилид существует в виде смеси кетонной и енольной форм с преобладанием кетонной, тогда как β -кетоамиды ряда тиено[2,3-*b*]пиридина существуют исключительно в кетонной форме, что согласуется с наблюдаемыми батохромными сдвигами полосы поглощения кетогруппы в ИК-спектрах. Расчётные колебательные частоты хорошо коррелируют с экспериментальными данными.

Список сокращений и условных обозначений

2,4-Д – гербицид 2,4-(дихлорфенокси)уксусная кислота

AcOH – уксусная кислота

ADMET – absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity (всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность)

Ames test – тест Эймса (оценка мутагенности)

Ar – арил

B3LYP – гибридный функционал теории функционала плотности (Becke, 3parameter, Lee–Yang–Parr)

BBB – blood-brain barrier (гематоэнцефалический барьер)

Bu – бутил

CPCM – conductor-like polarizable continuum model (модель поляризуемого континуума)

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

def2-TZVP – валентный тройной дзета-базис с поляризационными функциями

DEPTQ – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer including Quaternary (метод ЯМР)

DMAP – 4-диметиламинопиридин

DMF – N,N-диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

DMSO-*d*₆ – дейтерированный диметилсульфоксид

Et – этил

Het – гетарил

HIA – human intestinal absorption (абсорбция в кишечнике)

HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation (гетероядерная корреляция по множественным связям)

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence (гетероядерная одноквантовая когерентность)

LDA – диизопропиламид лития

m-CPBA – мета-хлорнадбензойная кислота

MAPE – mean absolute percentage error (средняя абсолютная процентная ошибка)

Me – метил

PDB – Protein Data Bank (банк данных белковых структур)

Ph – фенил

Pr – пропил

Pu – пиридил

rt – room temperature (комнатная температура)

TFA – трифторуксусная кислота

THF – тетрагидрофуран

TMS – тетраметилсилан

TPSA – topological polar surface area (топологическая полярная поверхность)

UniProt – универсальный белковый ресурс (база данных)

ωB97X-3c – функционал теории функционала плотности

DMCO – диметилсульфоксид

DMFA – N,N-диметилформамид

ИК – инфракрасная спектроскопия

RSA – рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМС – тетраметилсилан

УФ – ультрафиолетовый

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Обозначения в спектрах и эксперименте:

с. – синглет

д. – дублет

т. – триплет

кв. – квартет

м. – мультиплет

уш. – уширенный (сигнал)

пл. – плечо (в спектре)

м.д. – миллионные доли

нераз. дд – неразрешенный дублет дублетов

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

т. пл. – температура плавления

экв. – эквивалент

эндоцикл. – эндоциклический

Список литературы

1. Mekky, A. E. M. Synthesis, cytotoxicity, in-vitro antibacterial screening and in-silico study of novel thieno[2,3-b]pyridines as potential pim-1 inhibitors / A. E. M. Mekky, S. M. H. Sanad, A. Y. Said, M. A. A. Elneairy // *Synthetic Communications*. – 2020. – Vol. 50. – №. 15. – P. 2376-2389.
2. Saeedi, M. Thieno[2,3-b]pyridine amines: Synthesis and evaluation of tacrine analogs against biological activities related to Alzheimer's disease / M. Saeedi, M. Safavi, E. Allahabadi [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2020. – Vol. 353. – №. 10. – P. 2000101.
3. Krauze, A. Thieno[2,3-b]pyridines – a new class of multidrug resistance (MDR) modulators / A. Krauze, S. Grinberga, L. Krasnova [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 22. – №. 21. – P. 5860-5870.
4. Dotsenko, V. V. Substituted N-(thieno[2,3-b]pyridine-3-yl)acetamides: synthesis, reactions, and biological activity / V. V. Dotsenko, D. S. Buryi, D. Yu. Lukina [et al.] // *Monatshefte für Chemie*. – 2019. – Vol. 150. – №. 11. – P. 1973-1985.
5. Chidananda, N. Hantzsch and Schiff's reaction: synthesis, in vitro cytotoxic and antimicrobial activity of [1,3,4]oxadiazoline and [1,3]thiazole derivatives / N. Chidananda, B. Poojary, V. Sumangala [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2014. – Vol. 23. – №. 9. – P. 3979-3997.
6. Petrou, A. Thiazole ring – A biologically active scaffold / A. Petrou, M. Fesatidou, A. Geronikaki // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – №. 11. – P. 3166.
7. Ayati, A. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery / A. Ayati, S. Emami, A. Asadipour [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 97. – P. 699-718.
8. Shi, J. Phenylthiazole: A Privileged Scaffold for Drug and Agrochemical Discovery (2013–2025) / J. Shi, X. Zhu, J. Li // *J. Agric. Food Chem.* – 2026. – Vol. 74. – Article 26863.

9. Saleem, A. An In-depth review on recent progress in synthetic approaches and biological activities of thiazol-2(3H)-imine derivatives / A. Saleem, G. Shabir, H. Rafique, A. Saeed // *ChemistrySelect*. – 2024. – Vol. 9. – article e202400630.
10. Li, W. β -Keto Amides: A Jack-of-All-Trades building block in organic chemistry / W. Li, Y. Zheng, E. Qu [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 2021. – №. 37. – P. 5151-5192.
11. Wu X. The applications of β -keto amides for heterocycle synthesis / X. Wu, W. Li // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2022. – Vol. 59. – №. 9. – P. 1445-1490.
12. El-Meligie¹, S. E. M. A Review on the Synthetic Routes to β -Keto Amides / S. E. M. El-Meligie, N. A. Khalil, H. B. El-Nassan, A. A. M. Ibraheem // *Current Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 23. – P. 2005-2015.
13. Hussain, S. M. Reactions of acetoacetanilides-a century of / S. M. Hussain, A. M. El-Reedy, S. A. El-Sherabasy // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1988. – Vol. 25. – №. 1. – P. 9-22.
14. Amirkhanyan, A. A. β -Ketoamides in Thieno[2,3-*b*]pyridine Series: Synthesis, Quantum Chemical Studies and 2,4-D Herbicide Safening Effects / A. A. Amirkhanyan, V. V. Dotsenko, A. V. Besspalov [et al.] // *Molecules*. – 2026. – Vol. 31. – №. 17. – Paper N 2975.
15. Amirkhanyan, A. A. Reaction of γ -Bromoacetoacetanilide with 2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles: synthesis and properties of new β -ketoamides bearing nicotinonitrile and thieno[2,3-*b*]pyridine fragments / A. A. Amirkhanyan, E. S. Ovsienko, D. Y. Lukina [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2026. – Vol. 96. – article № 270.
16. Amirkhanyan, A. A. Synthesis, Structure and Properties of *N*-Phenyl-2-(thiazol-4-yl)acetamides / A. A. Amirkhanyan, T. R. Hagur, N. A. Aksenov [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2026. – Vol. 96. – article № 271.
17. Амирханян, А. А. Строение и некоторые превращения γ -тиоцианатоацетоацетанилида / А. А. Амирханян, В. Е. Вакуленко, А. В. Беспалов [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2026. – Т. 62. – №. 6. – С. 848-865; Amirkhanyan, A. A. Structure and reactions of γ -Thiocyanatoacetoacetanilide / A. A.

Amirkhanyan, V. E. Vakulenko, A. V. Besspalov [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry – 2026. – Vol. 62. – article № 204.

18. Амирханян, А. А. Синтез новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе γ -бромацетоацетанилида / А. А. Амирханян, А. В. Беспалов, В. В. Доценко // Спектроскопия координационных соединений : Сборник научных трудов XIX Международной конференции, Туапсе, 18–23 сентября 2022 года. – Краснодар: Кубанский государственный университет, 2022. – С. 122. – EDN IZLSIX.

19. Амирханян, А. А. Синтез новых 1,3-тиазолов по Ганчу из γ -бромацетоацетанилида / А. А. Амирханян, А. В. Беспалов, В. В. Доценко // Химия и химическое образование XXI века : материалы VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора В. В. Перекалина и 60-летию факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, 28–31 марта 2023 года. – Санкт-Петербург: Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 2023. – С. 29. – EDN YQTVXW.

20. Беспалов, А. В. Производные α -роданокарбонильных соединений в синтезе новых S,N-гетероциклических систем / А. В. Беспалов, В. К. Киндоп, Вл. К. Киндоп [и др.] // Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений KOST-2025. г. Владикавказ, Северная Осетия. 15-19 сентября 2025 года. – С. 179.

21. Овсиенко, Е.С. Синтез и свойства бета-кетоамидов тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда / Е. С. Овсиенко, А. А. Амирханян, Д. Ю. Лукина, В. В. Доценко // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов2026», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2026. – 55 МБ. [Электронное издание] ISBN 978-5-00270-960-1.

22. Патент № 2798590 С1 Российская Федерация, МПК C07D 495/04, A01N 43/90, A01N 25/32, A01N 21/00. Замещенные 3-(3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-N-фенилпропанамида в качестве антидотов 2,4-Д на подсолнечнике : № 2022131828 : заявл. 06.12.2022 : опубл. 23.06.2023 / А. А. Амирханян, В. В. Доценко, А. В. Беспалов [и др.]; заявитель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный университет"

23. Патент № 2866540 С1 Российская Федерация, МПК С07D 209/70. Способ получения 3-(2-бром-1-гидроксиэтилиден)-3a,8b-дигидрокси-1-фенил-1,3,3a,8b-тетрагидроиндено[1,2-b]пиррол-2,4-диона : № 2026111878 : заявл. 17.04.2026 : опубл. 20.07.2026 / А. А. Амирханян, А. В. Беспалов, В. В. Доценко; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный университет"

24. Göhmann, P. Bromierung von Aceteesigsäureaniliden und Folgereaktionen / P. Göhmann, L. Schröder, A. Zschunke // Z. Chem. – 1985. – 25 Jg. – Heft 9. – S. 325-326.

25. Ali, M. I. gamma-Bromo- and gamma-iodoacetoacetanilides / M. I. Ali, M. A. Abou-State, N. M. Hassan // Journal of Chemical and Engineering Data. – 1972. – Vol. 17. – №. 1. – P. 106-108.

26. Kharasch, M. S. The peroxide effect in the rearrangement of α -bromoacetoacetic ester / M. S. Kharasch, E. Sternfeld, F. R. Mayo // Journal of the American Chemical Society. – 1937. – Vol. 59. – №. 9. – P. 1655-1657.

27. Altschul, R. A quantitative study of the so-called "positive halogen" in ketones and esters / R. Altschul, P. D. Bartlett // The Journal of Organic Chemistry. – 1940. – Vol. 5. – №. 6. – P. 623-636.

28. Mack, R. A. Drug-induced modifications of the immune response. 12. 4,5-Dihydro-4-oxo-2-(substituted amino)-3-furancarboxylic acids and derivatives as novel antiallergic agents / R. A. Mack, W. I. Zazulak, L. A. Radov [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 1988. – Vol. 31. – №. 10. – P. 1910-1918.

29. Bonnefous, C. Discovery of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor development candidate KD7332, Part 1: Identification of a novel, potent, and selective series of quinolinone iNOS dimerization inhibitors that are orally active in rodent pain models / C. Bonnefous, J. E. Payne, J. Roppe [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2009. – Vol. 52. – №. 9. – P. 3047-3062.

30. Payne, J. E. Discovery of dual inducible/neuronal nitric oxide synthase (iNOS/nNOS) inhibitor development candidate 4-((2-cyclobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)-7,8-difluoroquinolin-2(1H)-one (KD7332) Part 2: Identification of a novel, potent, and selective series of benzimidazole-quinolinone iNOS/nNOS dimerization inhibitors that are orally active in pain models / J. E. Payne, C. Bonnefous, K. T. Symons [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 53. – №. 21. – P. 7739-7755.
31. Arshad, M. Synthesis of quinine and quinidine using sulfur ylide-mediated asymmetric epoxidation as a key step / M. Arshad, M. A. Fernández, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21. – №. 13-14. – P. 1771-1776.
32. Singh, M. Novel hybrids of 1,2,3-triazole-benzoxazole: design, synthesis, and assessment of DprE1 enzyme inhibitors using fluorometric assay and computational analysis / M. Singh, S. M. Batt, C. S. C. Canales [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 39. – №. 1. – P. 2403744.
33. Miyamoto, S. Synthesis and resolution of (3RS)-4-amino-3-hydroxybutananilide (author's transl) / S. Miyamoto, S. Shigeoka, K. Imaki, M. Kurono // *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. – 1979. – Vol. 99. – №. 6. – P. 633-641.
34. Riache, N. Total synthesis of tyrosine-derived tetramic acid pigments from a slime mould / N. Riache, C. Bailly, A. Deville // *European journal of organic chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – №. 28. – P. 5402-5408.
35. Numata, M. New cephalosporins with 7-acyl groups derived from beta-ketoacids. II. Further modifications of 7-(3-oxobutyrylamino)-cephalosporins / M. Numata, I. Minamida, M. Yamaoka // *The Journal of Antibiotics*. – 1978. – Vol. 31. – №. 12. – P. 1252-1261.
36. Karagiri, N. Synthesis of pyrazofurin and its analogues / N. Karagiri, K. Takashima, T. Haneda, T. Kato // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1984. – Vol. 13. – P. 553-560.

37. Uneme, H. Synthesis and biological activity of 3-and 4-aminomethyl-1,2-dithiolanes / H. Uneme, H. Mitsudera, J. Yamada [et al.] // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 1992. – Vol. 56. – №. 8. – P. 1293-1299.
38. Han, M. Exploration of novel 2-alkylimino-1,3-thiazolines: T-type calcium channel inhibitory activity / M. Han, K. D. Nam; D. Shin [et al.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – Vol. 12. – №. 4. – P. 518-530.
39. Tabei, K. Reaction of γ -bromoacetoacetyl bromide with N-phenylhydroxylamine derivatives: synthesis of 1,2-oxazine derivatives / K. Tabei, E. Kawashima, T. Kato // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1979. – Vol. 27. – №. 8. – P. 1842-1846.
40. Yamamoto, Y. 1,3-Oxazines and related compounds. V. N-Acylacetylation of carboxamides with the diketene-halotrimethylsilane system or acyl Meldrum's acids / Y. Yamamoto, S. Ohnishi, Y. Azuma // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1982. – Vol. 30. – №. 10. – P. 3505-3512.
41. Hasegawa, M. Sur la synthese d'alcool lepidylique / M. Hasegawa // *Pharmaceutical Bulletin*. – 1953. – Vol. 1. – №. 1. – P. 50-52.
42. Cook, D. J. Bromination studies of alkyl-substituted 2-pyridones and 2-quinolones / D. J. Cook; R. E. Bowen; P. Sorter; E. Daniels // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1961. – Vol. 26. – №. 12. – P. 4949-4955.
43. Anand, A. Click chemistry approach for the regioselective synthesis of iso-indoline-1,3-dione-linked 1,4 and 1,5 coumarinyl 1,2,3-triazoles and their photophysical properties / A. Anand, M. V. Kulkarni // *Synthetic Communications*. – 2017. – Vol. 47. – №. 7. – P. 722-733.
44. Revankar, H. M. Cu(I) catalyzed one pot S_N -click reactions of halogenated coumarins and 1-aza-coumarins / H. M. Revankar, M. V. Kulkarni // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55. – №. 2. – P. 537-544.
45. Kalkhambkar, R. G. Synthesis and biological activities of some new fluorinated coumarins and 1-aza coumarins / R. G. Kalkhambkar, G. M. Kulkarni, C. M. Kamanavalli [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2008. – Vol. 43. – №. 10. – P. 2178-2188.

46. Anand, A. Cyclopropanes in water: a diastereoselective synthesis of substituted 2H-chromen-2-one and quinolin-2(1H)-one linked cyclopropanes / A. Anand, J. Yenagi, J. Tonannavar, M. V. Kulkarni // *Green Chemistry*. – 2016. – Vol. 18. – №. 7. – P. 2201-2205.
47. Pan, G. Visible light-induced pericyclic cascade reaction for the synthesis of quinolinone derivatives with an oxabicyclo[4.2.0]octene skeleton / G. Pan, S. Qin, D. Xu // *Organic letters*. – 2021. – Vol. 23. – №. 8. – P. 2959-2963.
48. Yamamoto, Y. 1,3-Oxazines and Related Compounds. VI. Synthesis and some reactions of 2,6-disubstituted 4H-1,3-thiazin-4-ones / Y. Yamamoto, S. Ohnishi, Y. Azuma // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 1983. – Vol. 31. – №. 6. – P. 1929-1935.
49. Mohareb, R. M. Reaction of 2-amino-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene with ethyl acetoacetate: Novel syntheses of pyridines, pyrazoles, and their fused derivatives / R. M. Mohareb, M. H. Mohamed // *Heteroatom Chemistry*. – 2001. – Vol. 12. – №. 6. – P. 518-527.
50. Ibrahim, N. S. Nitriles in heterocyclic synthesis: A new approach for the synthesis of thiazole derivatives / N. S. Ibrahim, R. M. Mohareb, M. H. Elnagdi // *Journal für Praktische Chemie*. – 1988. – Vol. 330. – №. 1. – P. 65-70.
51. Numata, M. A new cephalosporin. SCE-963: 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thio] methyl] ceph-3-em-4-carboxylic acid. Chemistry and structure-activity relationships / M. Numata, I. Minamida, M. Yamaoka [et al.] // *The Journal of Antibiotics*. – 1978. – Vol. 31. – №. 12. – P. 1262-1271.
52. Braga, S. F. P. Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiosemicarbazones and their thiazole derivatives / S. F. P. Braga, N. C. Fonseca, J. P. Ramos [et al.] // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 52. – №. 2. – P. 299-308.
53. Kislyi, V. P. Regioselective synthesis and S-derivatization reactions of 4- and 6-trifluoromethyl-3-cyano-2(1H)-pyridinethiones / V. P. Kislyi, K.G. Nikishin, E. Ya. Kruglova [et al.] // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52. – №. 33. – P. 10841-10848.

54. Madhura, V. A new route for the synthesis of 4-arylacetamido-2-aminothiazoles and their biological evaluation / V. Madhura, H. M. Revankar, M. V. Kulkarni // *Z. Naturforsch.* – 2015. – Vol. 70B. – N. 7. – P. 483-489.
55. Ahn, D. R. Lee J., Shin D. Privileged structure-based discovery of novel 2-iminothiazoles as protein tyrosine phosphatase 1b inhibitors / D.R. Ahn, J. Lee, D. Shin // *Bulletin of the Korean Chemical Society.* – 2013. – Vol. 34. – №. 10. – P. 2861-2862.
56. Yip, S. C. PTP1B: a double agent in metabolism and oncogenesis / S. C. Yip, S. Saha, J. Chernoff // *Trends in biochemical sciences.* – 2010. – Vol. 35. – №. 8. – P. 442-449.
57. Aceto, N. Targeting protein-tyrosine phosphatases in breast cancer / N. Aceto, M. Bentires-Alj // *Oncotarget.* – 2012. – Vol. 3. – №. 5. – P. 514.
58. Novak, A. Discovery and optimization of potent and orally available CTP synthetase inhibitors for use in treatment of diseases driven by aberrant immune cell proliferation / A. Novak, D. Laughton, R. Lane [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2022. – Vol. 65. – №. 24. – P. 16640-16650.
59. Hussain, S. M. Reaction with α -thiocarbamoylcinnamionitriles: Synthesis of pyrazolo[1,5-a] pyrimidines / S. M. Hussain, A. M. El-Reedy, S. A. El-Sharabasy // *Tetrahedron.* – 1988. – Vol. 44. – №. 1. – P. 241-246.
60. Sharaf, M. A. F. Reactions with 4,5-di(p-chlorophenyl)imidazolidine-2-thione / M. A. F. Sharaf, E. H. M. Ezat, H. A. A. Hammouda // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 1994. – Vol. 92. – №. 1-4. – P. 19-27.
61. Zaki, M. Y. New approaches for the synthesis of thiophene derivatives with antitumor activities / M. Y. Zaki // *Egypt. J. Chem.* – 2012. – Vol. 55. – №. 5. – P. 549-560.
62. Lee, W. S. Rearrangement mechanisms of 1,3-dithiolane sulfoxides / W. S. Lee, K. Lee, K. D. Nam, Y. J. Kim // *Tetrahedron.* – 1991. – Vol. 47. – №. 38. – P. 8091-8110.
63. Mah, H. D. Rearrangement of 1,3-thiazolidine sulfoxides / H. D. Mah, W. S. Lee // *Journal of heterocyclic chemistry.* – 1989. – Vol. 26. – №. 5. – P. 1447-1451.

64. Chiba, T. Reaction of haloacetoacetate with *L*-cysteine ethyl ester-synthesis of 1,4-thiazine derivatives / T. Chiba, H. Sato, T. Kayaba, T. Kato // *Heterocycles*. – 1984. – Vol. 22. – №. 2. – P. 387-390.
65. Pillai, A. D. Tetra substituted thiophenes as anti-inflammatory agents: Exploitation of analogue-based drug design / A. D. Pillai, P. D. Rathod, F. P. Xavier [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 13. – №. 24. – P. 6685-6692.
66. Neiland, O. Ya. Synthesis of 4-ethoxycarbonylmethyl-, 4-*N*-phenylcarbamoylmethyl-, and 4-carboxymethyl-1, 3-dithiole-2-thiones and the corresponding 1,3-dithiolium salts / O. Ya. Neiland, D. V. Bite, R. B. Kampare // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1984. – Vol. 20. – №. 2. – P. 144-147.
67. Mohareb, R. M. γ -Bromoacetoacetanilides in heterocyclic synthesis: a convenient synthesis of polyfunctionally substituted 2,3-dihydrothiazole, pyridin-2-one, 1,2,3-triazine, oxazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives / R. M. Mohareb, N. I. Abdel-sayed, S. M. Sherif // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1991. – Vol. 63. – №. 1-2. – P. 119-129.
68. Johnson, S. G. A concise synthesis of 7-chloro-2-methylsulfanyltiazolo[4,5-*b*]pyridine-6-carbonitrile, a versatile intermediate for substituted 6-cyanothiazolopyridines / S. G. Johnson, P. J. Connolly, W. V. Murray // *Tetrahedron letters*. – 2006. – Vol. 47. – №. 28. – P. 4853-4856.
69. Mohareb, R. M. Phenyl isothiocyanate in heterocyclic synthesis: Novel synthesis of thiazoles, thieno[2,3-*b*]pyridine, thiophene and thieno[3,2-*c*]pyridazine derivatives / R. M. Mohareb // *Monatshefte für Chemie*. – 1992. – Vol. 123. – №. 4. – P. 341-347.
70. Mohareb, R. M. Heterocyclic synthesis with isothiocyanates: An expeditious synthetic route for polyfunctionally substituted 3-(thiazol-2'-ylidene)pyridines and their fused derivatives / R. M. Mohareb, H. F. Zohdi, S. M. Sherif, W. W. Wardkhan // *Tetrahedron*. – 1994. – Vol. 50. – №. 19. – P. 5807-5820.
71. Sherif, S. M. A convenient synthesis of polyfunctionally substituted 2-(aroyl-(arylsulfonyl)-methylene)-2,3-dihydrothiazoles and-thiazolidin-4-ones and their

fused derivatives / S. M. A. Sherif // Monatshefte für Chemie. – 1996. – Vol. 127. – №. 5. – P. 557-568.

72. Ibrahim, N. S. Nitriles in organic synthesis: the reaction of trichloroacetonitrile with active methylene reagents / N. S. Ibrahim, F. M. Abdelrazek, S. I. Aziz, M. H. Elnagdi // Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly. – 1985. – Vol. 116. – №. 4. – P. 551-556.

73. Tabei, K. Reaction of γ -bromoacetoacetyl compounds with benzamide oxime derivatives: synthesis of 4H-1,2,4-oxadiazine derivatives / K. Tabei, E. Kawashima, T. Takada, T. Kato // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1982. – Vol. 30. – №. 11. – P. 3987-3993.

74. Girges, M. M. Synthesis of some new 3-substituted-4-hydroxy-1-methylquinolin-2-one derivatives as potential antibacterial and antifungal agents / M. M. Girges, M. A. Hanna, H. M. Hassan, E. B. Moawad // Collection of Czechoslovak chemical communications. – 1988. – Vol. 53. – №. 12. – P. 3179-3183.

75. Omanakuttan, V. K. Tandem reaction of 4-halo-1,3-dicarbonyl compounds with alkynes towards 4-vinyl-3(2H)-furanones and 3(2H)-furanone fused 2-pyridones / V. K. Omanakuttan, P. V. Santhini, S. Shaludheen [et al.] // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 11. – №. 9. – P. e202200410.

76. Tabei, K. Synthesis of 1-aryl-3-pyrrolin-2-one derivatives / K. Tabei, H. Ito, T. Takada // Heterocycles. – 1981. – Vol. 16. – №. 5. – P. 795-798.

77. Franck, R. W. Singlet oxygen oxidation of N-phenylpyrroles. Its application to the synthesis of a model mitomycin / R. W. Franck, J. Auerbach // The Journal of Organic Chemistry. – 1971. – Vol. 36. – №. 1. – P. 31-36.

78. Wolfbeis, O. S. Synthesis of aminomethylen- γ -haloacetoacetic acid derivatives and their ring closure reactions to give 3-hydroxypyrroles, pyrido[1,2-a]pyrimidones and 4-quinolones, resp / O. S. Wolfbeis, H. Junek // Monatshefte für Chemie. – 1979. – Vol. 110. – №. 6. – P. 1387-1405.

79. Mohanan, K. Transition-metal-free α -arylation of β -keto amides via an interrupted insertion reaction of arynes / K. Mohanan, Y. Coquerel, J. Rodriguez // Organic letters. – 2012. – Vol. 14. – №. 17. – P. 4686-4689.

80. John, J. Tandem α -Arylation/Cyclization of 4-Haloacetoacetates with Arynes: A Metal-Free Approach toward 4-Aryl-3-(2H)-furanones / J. John, V. K. Omanakuttan, A. T [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84. – №. 9. – P. 5957-5964.
81. Schlessinger, R. H. A versatile 3-acyltetramic acid reagent / R. H. Schlessinger, G. R. Bebernitz // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – Vol. 50. – №. 8. – P. 1344-1346.
82. Schlessinger, R. H. Total synthesis of (–)-tirandamycin A / R. H. Schlessinger, G. R. Bebernitz, P. Lin, A. J. Poss // *Journal of the American Chemical Society*. – 1985. – Vol. 107. – №. 6. – P. 1777-1778.
83. Schlessinger, R. H. A synthesis of the tetramic acid subunit of streptolydigin: A reactivity definition of this subunit as an Emmons reagent / R. H. Schlessinger, D. D. Graves // *Tetrahedron Letters*. – 1987. – Vol. 28. – №. 38. – P. 4385-4388.
84. Rosen, T. Aromatic dienoyl tetramic acids. Novel antibacterial agents with activity against anaerobes and staphylococci / T. Rosen, P. B. Fernandes, M. A. Marovich [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 1989. – Vol. 32. – №. 5. – P. 1062-1069.
85. Hanna, M. A. Novel sulphoarylazo 4-pyrazolone-based tartrazine dye analogues / M. A. Hanna, A. A. Al-Sarawy, I. G. Rashed, F. K. M. Wali // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 2004. – Vol. 179. – №. 6. – P. 1209-1226.
86. Buryi, D. S. Synthesis and properties of 4,6-dimethyl-5-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile and 3-amino-4,6-dimethyl-5-pentylthieno [2,3-b] pyridines / D. S. Buryi, V. V. Dotsenko, N. A. Aksenov [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2019. – Vol. 89. – №. 8. – P. 1575-1585.
87. Krauze, A. Derivatives of 3-cyano-6-phenyl-4-(3-pyridyl)-pyridine-2(1H)-thione and their neurotropic activity / A. Krauze, S. Ğërmane, O. Eberlin [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 1999. – Vol. 34. – №. 4. – P. 301-310.

88. Kaigorodova, E. A. Electrochemical synthesis and studies of substituted 2-thiopyridines / E. A. Kaigorodova, L. D. Konyushkin, M. E. Niyazymbetov [et al.] // Russian chemical bulletin. – 1994. – Vol. 43. – № 12. – P. 2095–2099.
89. Dotsenko, V. V. The Mannich-type synthesis of macroheterocycles with pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine unit / V. V. Dotsenko, E. A. Chigorina, E. S. Papaianina [et al.] // Macroheterocycles. – 2015. – Vol. 8. – №. 3. – P. 310-313.
90. Nesterov, V. N. Synthesis, properties, and structures of ammonium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates / V. N. Nesterov, S. G. Krivokolsky, V. V. Dotsenko, V. P. Litvinov // Russian chemical bulletin. – 1997. – Vol. 46. – №5. – P. 990–996.
91. Dotsenko, V. V. Design and synthesis of pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine library via uncatalyzed Mannich-type reaction / V. V. Dotsenko, K. A. Frolov, T. M. Pekhtereva // ACS Combinatorial Science. – 2014. – Vol. 16. – №. 10. – P. 543-550.
92. Shestopalov, A. M. One-pot synthesis of 4,6-diaryl-3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and their transformation to substituted thieno[2,3-b;4,5-b]dipyridines and pyrido[3",2":4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines / A. M. Shestopalov, K. G. Nikishin, A. V. Gromova, L. A. Rodinovskaya // Russian chemical bulletin. – 2003. – Vol. 52. – №. 10. – P. 2203-2206.
93. Gewald, K. Über die Reaktion von 6-Amino-thiopyranthionen-(2) mit Aminen / K. Gewald, M. Buchwalder, M. Peukert // Journal für Praktische Chemie. – 1973. – Bd. 315. – Heft 4. – S. 679-689.
94. Paronikyan, E. G. Synthesis of tetracyclic thienotriazolopyridines based on hydrazine derivatives of fused pyridinethiones / E. G. Paronikyan, S. S. Dashyan, A. S. Harutyunyan [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2022. – Vol. 71. – №. 5. – P. 1019-1026.
95. Hunt, J. C. A. Synthesis and SAR studies of novel antifungal 1,2,3-triazines / J. C. A. Hunt, E. Briggs, E. D. Clarke, W. G. Whittingham // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2007. – Vol. 17. – №. 18. – P. 5222-5226.
96. Asao, K. 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carbonitrile: A fluorescent molecule that induces differentiation in PC12 cells / K. Asao, K. Sonoda,

S. Kawaguchi, Y. Kawazoe // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 101. – P. 117637.

97. Litvinov, V. P. Thienopyridines: synthesis, properties, and biological activity / V. P. Litvinov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // *Russian chemical bulletin*. – 2005. – Vol. 54. – №. 4. – P. 864-904.

98. Litvinov, V. P. The chemistry of thienopyridines / V. P. Litvinov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // *Advances in heterocyclic chemistry*. – 2007. – Vol. 93. – P. 117-178.

99. Dotsenko, V. V. Oxidation of 2-cyanoprop-2-enethioamides with hydrogen peroxide / V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2012. – Vol. 61. – №. 11. – P. 2082-2087.

100. Lugovik, K.I. Synthesis of thiazoles bearing aryl enamine/aza-enamine side chains: effect of the π -conjugated spacer structure and hydrogen bonding on photophysical properties / K.I. Lugovik, A.V. Popova, A.K. Eltyshev, [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 2017. – N. 28. – P. 4175-4187.

101. Pakholka, N. A. Synthesis, Structure, and bromination of 3-(arylamino)-2-(4-arylthiazol-2-yl)acrylonitriles / N. A. Pakholka, V. V. Dotsenko, A. V. Churakov, S. G. Krivokolysko // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2025. – Vol. 95. – №. 5. – P. 1210-1224.

102. Yankin, A. N. Synthesis of 1-aryl-3a,8b-dihydroxy-3-(1-hydroxyethylidene)-1,3,3a,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrole-2,4-diones / A. N. Yankin, N. V. Nosova, M. V. Dmitriev, V. L. Gein // *Russ. J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 52. – №. 2. – P. 206-208.

103. Nam, K. D. A Synthesis of New Benzylimino-1,3-oxathioles and Their Fungicidal Activity / K. D. Nam, S. H. Shin, H. D. Mah [et al.] // *Applied Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 45. – №. 3. – P. 157-161.

104. Whitaker, A. 583 pigment yellow GG, a mixed crystal of α -(4-chloro-2-nitrophenylhydrazono) acetoacetanilide (CI pigment yellow 6) and α -(2-nitrophenylhydrazono) acetoacetanilide (α -CI pigment yellow 5) / A. Whitaker // *Crystal Structure Communications*. – 1986. – Vol. 42. – №. 11. – P. 1566-1569.

105. Gridunova, G. V. X-ray crystallographic investigation of 2-(2-phenylhydrazono) acetoacetanilide / G. V. Gridunova, V. A. Tafeenko, O. A. Tambieva [et al.] // Journal of Structural Chemistry. – 1991. – Vol. 32. – №. 3. – P. 358-361.
106. Brown, C. J. α -(4-Methyl-2-nitrophenylhydrazono)acetoacetanilide, $C_{17}H_{16}N_4O_4$ / C. J. Brown, H. R. Yadav // Crystal Structure Communications. – 1984. – Vol. 40. – №. 3. – P. 564-566.
107. Casas, J. S. Reactions of thiosemicarbazones derived from β -keto amides and β -keto esters with Zn(II) and Cd(II) acetates: influence of metal, substitution, reagent ratio and temperature on metal-induced cyclization / J. S. Casas, M. V. Castaño, M. S. García-Tasende [et al.] // Dalton Transactions. – 2004. – Vol. 33. – №. 13. – P. 2019-2026.
108. Casas, J. S. Reactions of cadmium (II) acetate with acetoacetanilide and methylacetoacetate thiosemicarbazones: a cyclization process leading to a pyrazolone—the molecular and crystal structures of the free ligands and the complex $[CdL_2Py]$ (HL= 2-[Amino(thioxo)methyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1H-3-pyrazolone, Py = Pyridine) / J. S. Casas, M. V. Castaño, E. E. Castellano [et al.] // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2000. – Vol. 2000. – №. 1. – P. 83-89.
109. Kindop, V. K. 1,3-Dithiocyanatoacetone: improved synthesis, detailed structural studies and in silico docking studies / V. K. Kindop, A. V. Bespalov, V. V. Dotsenko [et al.] // Research on Chemical Intermediates. – 2024. – Vol. 50. – №. 10. – P. 5039-5060.
110. Tikhonov, D. S. Harmonic scale factors of fundamental transitions for dispersion-corrected quantum chemical methods / D. S. Tikhonov, I. Gordiy, D. A. Iakovlev [et al.] // ChemPhysChem. – 2024. – Vol. 25. – №. 23. – P. e202400547.
111. Andersson, M. P. New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple- ζ basis set 6-311+ G (d, p) / M. P. Andersson, P. Uvdal // The Journal of Physical Chemistry A. – 2005. – Vol. 109. – №. 12. – P. 2937-2941.

112. Peterson, M. A. 2, 4-D past, present, and future: a review / M. A. Peterson, S. A. McMaster, D. E. Riechers [et al.] // *Weed Technology*. – 2016. – Vol. 30. – №. 2. – P. 303-345.
113. Hoffmann, O. L. Inhibition of auxin effects by 2,4,6-trichlorophenoxyacetic acid / O. L. Hoffmann // *Plant Physiology*. – 1953. – Vol. 28. – №. 4. – P. 622-628.
114. Chkanikov, N. D. Antidotes for reduction of phytotoxicity of the residues of sulfonylurea herbicides / N. D. Chkanikov, Y. Y. Spiridonov, S. S. Khalikov, A. M. Muzafarov // *Ineos open*. – 2019. – Vol. 2. – №. 5. – P. 145-152.
115. Deng, X. Current advances in the action mechanisms of safeners / X. Deng // *Agronomy*. – 2022. – Vol. 12. – №. 11. – P. 2824.
116. Dotsenko, V. V. Alkyl 4-Aryl-6-amino-7-phenyl-3-(phenylimino)-4,7-dihydro-3H-[1,2] dithiolo [3,4-b] pyridine-5-carboxylates: Synthesis and Agrochemical Studies / V. V. Dotsenko, A. E. Sinotsko, V. D. Strelkov [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – №. 2. – P. 609.
117. Shapovalov, A. A. Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu laboratornykh ispytaniy sinteticheskikh regulyatorov rosta rastenii / A. A. Shapovalov, N. M. Zhirmunskaya, N. F. Zubkova [et al.] // *NIITEKhIM: Cherkassy*. – 1990. – P. 35.
118. Lipinski, C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // *Advanced drug delivery reviews*. – 1997. – Vol. 23. – №. 1-3. – P. 3-25.
119. Gu, Y., Yu, Z., Wang, Y. admetSAR 3.0. Avail. URL.: <https://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar3/index.php>
120. Yang, J. GalaxySagittarius: structure-and similarity-based prediction of protein targets for druglike compounds / J. Yang, S. Kwon, S. H. Bae [et al.] // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2020. – Vol. 60. – №. 6. – P. 3246-3254.
121. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S.Korea. URL.: <http://galaxy.seoklab.org/index.html>.

122. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. – 2012. – Vol. 2. – №. 1. – P. 73-78.
123. Neese, F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0 / F. Neese // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. – 2012. – Vol. 12. – №. 5. – e1606.
124. Müller, M. ω B97X-3c: A composite range-separated hybrid DFT method with a molecule-optimized polarized valence double- ζ basis set / M. Müller, A. Hansen, S. Grimme // The Journal of Chemical Physics. – 2023. – Vol. 158. – №. 1.
125. Grimme, S. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg // The Journal of chemical physics. – 2010. – Vol. 132. – №. 15.
126. Tomasi, J. Quantum mechanical continuum solvation models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // Chemical reviews. – 2005. – Vol. 105. – №. 8. – P. 2999-3094.
127. Bannwarth, C. GFN2-xTB—An accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions / C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme // Journal of chemical theory and computation. – 2019. – Vol. 15. – №. 3. – P. 1652-1671.
128. Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // Physical Review A. – 2002. – Vol. 38. – №. 6. – P. 3098–3100.
129. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Physical review B. – 1988. – Vol. 37. – №. 2. – P. 785–789.
130. Weigend, F. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy / F. Weigend, R. Ahlrichs // Physical chemistry chemical physics. – 2005. – Vol. 7. – №. 18. – P. 3297-3305.

131. Grimme, S. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // Journal of computational chemistry. – 2011. – Vol. 32. – №. 7. – P. 1456-1465.

132. Andrews, J. M. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 8) / J. M. Andrews // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2009. – Vol. 64. – №. 3. – P. 454-489.