Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

На правах рукописи

Белозёрова Джамиля Наильевна

СИНТЕЗ N,S-ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ГЕТАРЕНО[е]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор Машевская Ирина Владимировна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР
$1.1 \ { m Hykneo}$ фильные превращения гетарено[e]пиррол-2,3-дионов (взаимодействи
с бинуклеофилами)1
1.1.1 Нуклеофильные превращения 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов, аннелированны
оксазиновым, бензоксазиновым и бензодиазепиновым циклами с N,S
бинуклеофилами
1.1.2 Нуклеофильные превращения 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов, аннелированны
пиразиновыми и хиноксалиновыми циклами, с N,S-бинуклеофилами 1
1.1.3 Пути взаимодействия пирролобензоксазинтрионов
пирролохиноксалинтрионов с другими реагентами1
1.2 Использование <i>о</i> -аминотиофенола, тиосемикарбазидов и их производных
синтезе <i>N,S</i> -гетероциклов
1.2.1 Тиосемикарбазид
1.2.1 Гиосемикароазид
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
2.1 Синтез исходных гетарено $[e]$ пиррол-2,3-дионов
пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов
2.1.1 Синтез 3-ацил-1 H -бензо[b]пирроло[1,2- d][1,4]оксазин-1,2,4-трионов 3
2.1.2 Синтез 3-ацилпирроло[1,2- <i>a</i>]хиноксалин-1,2,4(5 <i>H</i>)-трионов 3
2.1.3 Синтез N -замещенных 3-ароилпирроло[1,2- a]хиноксалин-1,2,4(5 H)
трионов
2.2 Взаимодействие гетарено $[e]$ пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и и
производными
2.2.1 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и N
замещенными тиосемикарбазидами

3
$2.2.2$ Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными
тиосемикарбазидами
$2.2.3$ Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с N^1 -замещенными
тиосемикарбазидами42
2.2.4 Взаимодействие с тиосемикарбазонами ароматических,
гетероароматических альдегидов и кетонов
2.3 Взаимодействие гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с o -аминотиофенолом 49
2.3.1. Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с <i>о</i> -аминотиофенолом 49
2.3.2. Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с <i>о</i> -аминотиофенолом 51
2.4 Взаимодействие гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с тиолами
2.4.1 Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиолами
2.4.2 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиолами
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
3.1. Общие сведения
3.2 Синтез исходных реагентов
3.2.1 Общая методика получения пирролобензоксазинтрионов 2
3.2.2 Общая методика получения хиноксалин-2-онов 3p-s
3.2.3 Общая методика получения пирролохиноксалинтрионов 4
$3.2.4$ Общая методика получения N^4 -замещенных тиосемикарбазидов 5
3.2.5 Общая методика получения тиосемикарбазонов карбонильных
соединений 11
3.3 Синтез <i>N,S</i> -гетероциклических соединений
3.3.1 Общая методика получения пирролотиадиазолов 6 70
3.3.2 Общая методика получения тиазолов 7
3.3.3 Общая методика получения тиогидантоинов 8
3.3.4 Общая методика получения пиразол-3-карбоновых кислот 10 83
3.3.5 Общая методика получения спиро-пирролотиазолов 12
3.3.6 Общая методика получения спиро-пирролобензотиазинов 13 97
3.3.7 Общая методика получения бензотиазепинов 14 102

3.3.8 Общая методика получения пирролобензотиазолов 15		
3.3.9 Общая методика получения 3-гидроксипиррол-2-онов 16	107	
3.3.10 Общая методика получения аддуктов 17	113	
3.4 Фармакологические исследования	115	
3.4.1 Противомикробная активность	115	
3.4.2 Противотуберкулезная активность	119	
3.4.3 Антиоксидантная активность	121	
3.4.4 Противовоспалительная активность	122	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125	
ВЫВОДЫ	128	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Гетероциклические соединения широко используются в современном органическом синтезе, химии материалов, агрохимии, электрохимии и медицинской химии [1-5]. В последние годы внимание исследователей сосредоточилось на синтезе азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклов, которые представляют собой фармакофорные фрагменты лекарственных препаратов или природные биологически активные соединения. Такие структуры играют важную роль в разработке новых терапевтических агентов и могут значительно расширить арсенал доступных лекарств.

N,S-содержащие гетероциклические соединения представляют интерес как соединения, обладающие широким спектром биологической активности и рядом практически важных свойств [6-11]. Среди производных различных N,S-гетероциклов обнаружены эффективные противомикробные, противовоспалительные, противораковые и другие терапевтически активные агенты [12-14]. Высокая практическая значимость пяти-, шести- и семичленных N,S-гетероциклов стимулирует поиск новых синтетических методов, способных обеспечивать построение сложных молекулярных структур из доступных субстратов в мягких условиях. (Рисунок 1).

Гетероциклическое ядро тиазола на протяжении долгих лет используется при проектировании и разработке лекарственных соединений. Производные тиазола проявили себя как разнообразные биологические агенты широкого спектра: рилузол — препарат, применяемый при лечении бокового амиотрофического склероза, противораковое средство алпелисиб — ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (РІЗК), азтреонам — природный бактерицидный бета-лактамный антибиотик, обладающий избирательным спектром действия против аэробных грамотрицательных бактерий. Впервые выделен из культуры *Chromobacterium violaceum*.

Привлекательными в качестве новых кандидатов на лекарственные препараты также являются шестичленные 1,3- и 1,4-тиазины. Цефалоспорины были впервые выделены из культур *Cephalosporium acremonium* и стали родоначальниками класса полусинтетических β-лактамных антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспорановая кислота (7-АЦК). Широкое применение нашли алифатический нейролептик хлорпромазин, а также ксилазин – агонист α₂-адренергического рецептора, который используется для седации, анестезии, мышечной релаксации и анальгезии у животных.

Производные тиазепина — дилтиазем (блокатор кальциевых каналов) и темокаприлат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) входят в состав фармацевтических препаратов, используемых для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Кветиапин, как представитель большого класса атипичных нейролептиков, применяется для лечения хронической и острой шизофрении.

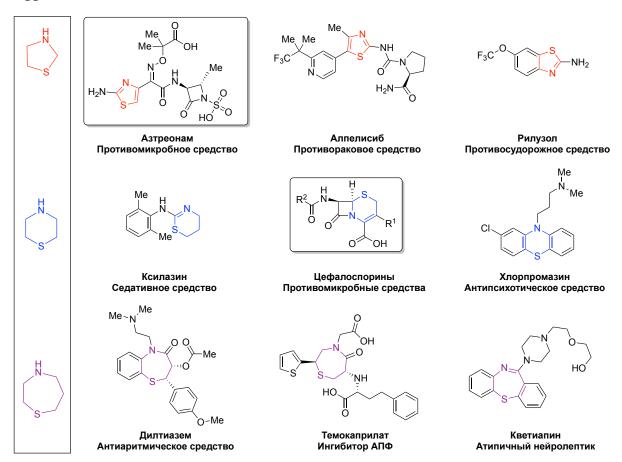


Рисунок 1 — Синтетические и природные лекарственные средства, содержащие фрагменты тиазола, тиазина и тиазепина

Объекты нашего исследования – гетарено [e] пиррол-2,3-дионы можно полиэлектрофильную рассматривать как универсальную синтетическую платформу, позволяющую синтезировать библиотеки гетероциклических молекул. Реакции пиррол-2,3-дионов, аннелированных бензоксазиновыми хиноксалиновыми фрагментами, зачастую проходят в мягких условиях и приводят конденсированных, спиро-конденсированных синтезам И мостиковых К гетероциклических систем различных типов.

Учитывая высокую реакционную способность гетарено[e]пиррол-2,3-дионов, перспективным направлением исследований представляется разработка новых синтетических стратегий для получения тиазолов, тиазинов и тиазепинов на основе реакций пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов с N,S-бинуклеофилами.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках установленной темы посвящено изучению гетарено [e] пиррол-2,3-дионов взаимодействия лишь c N.Sнекоторыми бинуклеофилами - o-аминотиофенолом, тиокарбогидразидом, тиомочевинами и тиоамидами. В ходе данной работы нами были детально пересмотрены и систематизированы противоречивые литературные данные по взаимодействию гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с o-аминотиофенолом. Настоящая работа предлагает взаимодействий систематическое исследование ранее не изученных гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и их производными, а также L-цистеином.

Цель работы: разработка методов синтеза N,S-содержащих гетероциклических соединений на основе взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами.

Задачи исследования:

• Синтез рядов гетарено[e]пиррол-2,3-дионов, конденсированных стороной [e] с бензоксазин-2-оновыми и хиноксалин-2-оновым фрагментами.

- Исследование взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с типичными N,S-бинуклеофилами, включая тиосемикарбазид и его производные, тиосемикарбазоны альдегидов и кетонов, o-аминотиофенол, а также L-цистеин.
- Исследование влияния структуры исходных субстратов на протекание ключевых превращений.
 - Изучение полезных свойств продуктов синтеза.

Научная новизна:

- Впервые систематизированы исследования по взаимодействию класса [e]пиррол-2,3-дионов с N,S-бинуклеофилами.
- Разработана новая методика селективного N^1 -алкилирования 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов.
- Впервые предложен способ получения тиадиазолов на основе реакции пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и его N^4 -производными.
- Продемонстрирована двойственная реакционная способность N^1 замещенных тиосемикарбазидов, реагирующих как N,N- и N,S-бинуклеофилы с
 пирролобензоксазинтрионами с образованием тиогидантоинов и спиро-тиазолов
 соответственно. Подобраны условия реализации того или иного направления
 реакции.
- Исследовано ранее не наблюдающееся поведение пирролохиноксалинтрионов в реакции с N^1 -замещенным тиосемикарбазидом, в ходе которой образуются пиразол-3-карбоновые кислоты.
- Впервые изучена реакция пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазонами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов, протекающая с образованием спиро-тиазолов.
- Предложен новый способ получения бензотиазинов реакцией пирролобензоксазинтрионов с *о*-аминотиофенолом.
- Впервые осуществлен дивергентный синтез бензотиазолов и бензотиазепинов на основе взаимодействия пирролохиноксалинтрионов с *о*-аминотиофенолом.

- Разработан новый метод синтеза 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов на основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиолами, в том числе *N*-ацетил-L-цистеином.
- Проведена первичная оценка биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые систематизированы и обобщены данные о взаимодействии гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с N,S-бинуклеофилами (незамещённым тиосемикарбазидом, N^1 - и N^4 - замещенными тиосемикарбазидами, тиосемикарбазонами альдегидов и кетонов, o-аминотиофенолом), что позволяет углубить понимание реакционной способности данного класса соединений и расширить теоретическую базу для дальнейших исследований. Установлены факторы, определяющие влияние структуры реагентов, а также условий проведения реакций на их регионаправленность.

Разработаны новые подходы к синтезу конденсированных и спироконденсированных тиазолов, бензотиазепинов и тиогидантоинов. Предложены подходы к синтезу ранее неописанных бензотиазолов, бензотиазинов, а также 5тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов и пиразол-3-карбоновых кислот.

Полученные результаты потенциально могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов и дальнейшего изучения свойств N,S-содержащих гетероциклов.

Методология и методы исследования. В исследовании были применены современные методы органического синтеза, выделения и очистки продуктов реакций. Для каждого ряда целевых соединений были индивидуально подобраны оптимальные условия проведения реакции. Для установления структуры синтезированных соединений использовались стандартные методы физико-химического и спектрального анализа, включая определение температуры плавления, ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ и рентгеноструктурный анализ.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в систематизации литературных данных, планировании и проведении эксперимента,

анализе полученных результатов, их апробации на конференциях, написании научных статей и патентов. Обсуждаемые в работе результаты получены лично автором или в соавторстве.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Разработка новых методов построения гетероциклических систем: конденсированных и спиро-конденсированных тиазолов, бензотиазолов, бензотиазепинов, а также 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов, пиразол-3-карбоновых кислот и новых производных тиогидантоинов.
- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия e^{-1} гетарено e^{-1} пиррол-2,3-дионов с e^{-1} лироп-2,3-дионов с
- Исследование противомикробной, противотуберкулезной, антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных гетероциклических соединений.

Соответствие содержания диссертации специальности:

Содержание представленной диссертации соответствует Паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно: п. 1 — Выделение и очистка новых соединений; п. 2 — Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п. 3 — Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Степень достоверности полученных данных. Строение и чистота полученных соединений подтверждаются современными физико-химическими ^{13}C ^{19}F ^{1}H методами: элементный анализ, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Для контроля и оптимизации условий протекания ЯМР-спектроскопии, высокоэффективной использовались методы жидкостной и тонкослойной хроматографии. Все эксперименты выполнены на базе оборудовании Пермского сертифицированном на государственного национального исследовательского университета.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на VI Всероссийской конференции по органической химии (RCOC-2024) (Москва, 2024), Всероссийской научной конференции «Химические науки – 2023» (Пермь, 2023),

шестой, седьмой и восьмой всероссийских конференциях с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2019, 2022, 2024), международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» MOSM (Екатеринбург, 2019, 2021), четвертой и пятой всероссийской научной конференции международным участием «Успехи c синтеза И комплексообразования» (Москва, 2017, 2019), всероссийской молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и цитируемых в системах Web of Science и Scopus, 1 статья РИНЦ, 10 патентов РФ на изобретения, 15 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 155 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, заключения, экспериментальной части, выводов. Содержит 53 схемы, 11 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 196 работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Глубокую благодарность автор выражает к.х.н. Дмитриеву М.В., Галееву А.Р. и к.х.н. Храмцовой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за помощь при выполнении работы на различных ее этапах.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ №FSNF-2025-0013 «Химико-микробиологические подходы к дизайну комплексных препаратов на основе азотсодержащих гетероциклов и биосурфактантов и технологии их применения в растениеводстве», гранта РФФИ 20-33-90264 «Синтез новых производных у-лактамов на основе реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами с целью поиска соединений с противомикробной активностью» и гранта «Научные школы Пермского края «Биологически активные гетероциклы».

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Целью данного литературного обзора является систематизация данных по реакциям гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами и систематизация знаний о современных способах получения N,S-гетероциклических соединений с использованием наиболее типичных N,S-бинуклеофилов — тиосемикарбазидов, их производных и o-аминотиофенола.

1.1 Нуклеофильные превращения гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов (взаимодействие с бинуклеофилами)

1.1.1 Нуклеофильные превращения 1H-пиррол-2,3-дионов, аннелированных оксазиновым, бензоксазиновым и бензодиазепиновым циклами с N,S- бинуклеофилами

Литературные данные по исследованию взаимодействия с 1,4-*N*,*S*-бинуклеофилом – *о*-аминотиофенолом представлены для трех типов *N*,*O*-гетероциклических субстратов. В результате реакций пирролооксазин- и пирролооксазепинтрионов были получены спиро-пирролобензотиазины **I** [15] и **III** [16] соответственно, для пирролобензоксазинтрионов сообщается о раскрытии пиррольного цикла с образованием бензотиазина **II** [17], что является достаточно нехарактерным для данного класса соединений.

Тиокарбогидразид выступает в роли 1,4-N,N-бинуклеофила: в реакциях с пирролобензоксазинтрионом происходит образование смесей триазина V и бензоксазиндионов, которые были выделены индивидуально дробной кристаллизацией [18].

Взаимодействие с 1,3-*N*,*S*-бинуклеофилами — тиобензамидом, моно-, ди- и незамещенными тиомочевинами приводит к образованию спиро-пирролотиазолов

IV [19] и VIII [20], при этом тиомочевины также могут выступать в роли 1,3-*N*,*N*-бинуклеофилов и приводить к образованию спиро-пирролотиогидантоинов VII [20,21] и IX [22] по схожему механизму. Моноциклический тиогидантоин VI описан в более ранней работе без подтверждения данными PCA [23], сравнение спектральных характеристик соединений VI и VII позволяет сделать вывод об ошибочном предположении строения соединения VI, которое фактически представляет собой спиро-пирролотиогидантоин VII (Схема 1) [24].

Схема 1 — Литературные данные о взаимодействии 1H-пиррол-2,3-дионов, аннелированных оксазиновым, бензоксазиновым и бензодиазепиновым циклами с N,S-бинуклеофилами

1.1.2 Нуклеофильные превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных пиразиновыми и хиноксалиновыми циклами, с *N,S*-бинуклеофилами

В отличие от O-содержащих аналогов, химия пирролопиразинтрионов и пирролохиноксалинтрионов с N,S-бинуклеофилами не так разнообразна и представлена лишь в исследованиях реакций с o-аминотиофенолом. В обоих случаях были описаны продукты присоединения тиольной группы бинуклеофила

по атому C^{3a} (C^{8a} для пирролопиразинтрионов) с образованием аддуктов **X** [25] и **XII** [17]. Дальнейшее кипячение выделенного соединения **X** в *о*-ксилоле привело к образованию бензотиазепинового фрагмента (соединение **XI**) [25]. В более поздних исследованиях реакции пирролохиноксалинтрионов и *о*-аминотиофенола были выделены бензотиазепины **XIII** с хорошими выходами и побочный продукт взаимодействия – бензотиазин **XIV** с низким выходом (Схема 2) [24,26,27].

Схема 2 — Литературные данные о взаимодействии 1H-пиррол-2,3-дионов, аннелированных пиразиновыми и хиноксалиновыми циклами, с N,S-бинуклеофилами

1.1.3 Пути взаимодействия пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов с другими реагентами

В дополнение к вышеописанным структурам, пирролобензоксазинтрионы способны вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитронами с образованием тетрациклических спирогетероциклов **XV** [28]. Енольная форма циклогексанона и (Z)-этил 2-(3,3-диметил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен-1-илиден)ацетат выступают в качестве C,O- и C,N-бинуклеофилов соответственно и в реакциях присоединения по Михаэлю с пирролобензоксазинтрионами приводят к образованию мостиковых соединений **XVI** (Схема 3) [29,30].

Схема 3 — Некоторые литературные данные о реакциях пирролобензоксазинтрионов

Химия взаимодействия пирролохиноксалинтрионов различными бинуклеофилами весьма разнообразна. Известны данные о реакциях с арил- и образованию гетарилгидразинами, которые ΜΟΓΥΤ привести к продуктов мононуклеофильного присоединения XVII [31],к продуктам раскрытия пиррольного цикла и образования пиридазиндионового фрагмента XVIII [31], а также соединениям с моноциклическим пиррол-2,3-дионовым фрагментом XIX [32-34] и гидразонам типа XXI [32,34,35]. Взаимодействие с гидразидами бензойной кислоты и ее производными приводит к образованию соединений структуры XIX или конденсированным бензопирролотриазепиндионам типа XXII [36,37]. Синтез конденсированных семичленных гетероциклов с пирролдионовым фрагментом ХХ описан на примере реакций пирролохиноксалинтрионов с офенилендиамином [38]. На примере взаимодействия с димедоном удалось синтезировать соединения с тетрагидропиридиновым кольцом мостикового типа **ХХІІІ** [39]. Пирролохиноксалинтрионы, аналогично пирролобензоксазинтрионам, способны вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитронами с образованием тетрациклических спирогетероциклов **XXIV** (Схема 4) [28].

Схема 4 — Литературные данные о взаимодействии пирролохиноксалинтрионов с бинуклеофилами

1*H*-Пиррол-2,3-дионы, конденсированные [e]-стороне, ПО онжом универсальную полиэлектрофильную рассматривать как синтетическую платформу (Рисунок 2), позволяющую синтезировать библиотеки легко В гетероциклических молекул. составе пирролобензоксазинпирролохиноксалинтрионов содержатся высоко реакционноспособные 1,2- и 1,3дикарбонильные, еноновые и лактамные/лактонные фрагменты, обеспечивающие возможность построения всех трех типов N,S-гетероциклов.

Рисунок 2 — Электрофильные центры и реакционноспособные фрагменты retapeno[e] пиррол-2,3-дионов

Таким образом, данный литературный обзор однозначно подтверждает перспективность использования гетарено[e]пиррол-2,3-дионов в качестве полиэлектрофильных субстратов для построения пяти-, шести- и семичленных N,S-гетероциклических соединений. Вышеупомянутые соединения отличаются

высоким уровнем реакционной способности благодаря наличию активных функциональных групп и реакционных центров, что делает их идеальными кандидатами для различных синтетических трансформаций. Описанные экспериментальные сведения доказывают, что превращения данных субстратов приводят к образованию гетероциклических структур различных типов, при этом использование гетарено[e]пиррол-2,3-дионов открывает новые горизонты для разработки инновационных материалов и веществ в органической химии N,S-гетероциклов.

1.2 Использование *о*-аминотиофенола, тиосемикарбазидов и их производных в синтезе *N,S*-гетероциклов

1.2.1 Тиосемикарбазид

Тиосемикарбазид содержит несколько реакционноспособных функциональных групп, включая тиоловую группу (SH), аминогруппу (N^4H_2), гидразиновую группу ($N^1H-N^2H_2$) и иминную группу ($C^3=N^2H$). Наличие нескольких реакционных центров обеспечивает возможность полинуклеофильной атаки, что особенно важно в реакциях циклизации, которые приводят к созданию N,S-содержащих гетероциклов (Схема 5).

Схема 5 – Структурная таутомерия тиосемикарбазида

Структура тиосемикарбазида достаточно гибкая для изменения формы, благоприятной в реакциях с различными субстратами. Данная гибкость особенно важна при образовании циклических соединений, где строение реагентов существенно влияет на результат реакции [40]. Тиоловая и аминогруппы в молекуле тиосемикарбазида открывают возможности введения ДЛЯ дополнительных функциональных групп. Благодаря наличию нескольких реакционноспособных центров ЭТИ соединения являются удобными предшественниками для синтеза большого многообразия азот- и серосодержащих гетероциклических соединений [41-43].

Тиосемикарбазид также может участвовать в тандемных или домино-мульти-компонентных реакциях [41,44-46], что приводит к созданию более сложных и полифункциональных гетероциклических систем.

Тиосемикарбазид и его производные широко изучались на предмет их биологической активности и фармакологических свойств, таких как

противораковые [47], противогрибковые и противомикробные [48,49], противотуберкулезные [50,51], противовирусные [52,53] свойства. Кроме того, производные тиосемикарбазида эффективны против устойчивых к метициллину штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Candida albicans* и др. [54], которые могут образовывать биопленки при воздействии на них.

Сообщается также об исследованиях, посвященных взаимосвязи структуры и активности тиосемикарбазидов. Зафиксированы корреляции изменений в заместителях тиосемикарбазидов и в структуре альдегидов или кетонов, которые влияют на биологическую активность полученных соединений [55].

Постоянный интерес к тиосемикарбазиду и его производным подтверждается обилием публикаций и обзорных статей, свидетельствующих о высоком научном и практическом значении данных соединений [56-59], а также действующих применяемых лекарственных препаратов на основе тиосемикарбазида, представленных на фармацевтическом рынке [60-63].

Реакции тиосемикарбазида в синтезе тиазолов

Наиболее изученными и распространенными реакциями с участием тиосемикарбазидов с циклизацией фрагментом N^2 — C^3 =S для получения пятичленных N,S-гетероциклов являются реакции с α -галогенкетонами (Путь A, Схема 6) [64-67] и диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) или его производными (Путь E, Схема 6) [68,69]. Также в литературе встречаются работы, в которых тиосемикарбазиды генерируются *in situ* использованием гидразинов и изотиоцианатов с дальнейшим введением в синтез тиазолов (Схема 6) [70-72].

Общие способы синтеза тиазолов из тиосемикарбазидов атомами S и N^2 реализуются при использовании незамещенного тиосемикарбазида или его N^1 -, N^4 - производных (в качестве заместителей в четвертом положении могут быть алкил, арил, ароил). Получение тиазолов обусловлено первоначальной атакой нуклеофильной серы на электронодефицитный атом углерода реактанта с образованием интермедиата — предшественника гетероцикла. Циклизация N,S-

гетероцикла происходит благодаря внутримолекулярной атаке электронной пары аминогруппы во втором положении на углерод карбонильного фрагмента.

Схема 6 — Взаимодействие тиосемикарбазидов с электрофильными реагентами (циклизация фрагментом N^2 — C^3 =S)

Maharramov [73] И коллеги предложили способ получения фенилтиазолидинов с использованием (1,2-дибромэтил)бензола (Схема 7). Авторы предполагают, что образование пятичленного N,S-гетероцикла инициируется атакой атома серы тиосемикарбазида на вторичный атом углерода партнера реакции c последующей атакой аминогруппы во втором положении тиосемикарбазида внутримолекулярной заканчивается циклизацией И тиазолидона.

Схема 7 – Взаимодействие тиосемикарбазида с (1,2-дибромэтил)бензолом

В работе Ranjbar-Karimi [74] рассматривается образование тиазола реакцией 4-фенилтиосемикарбазида с пентафторпиридином (Схема 8). Синтез конденсированного по стороне [c] тиазолопиридина согласуется с установленной последовательностью порядка активации в направлении нуклеофильной атаки: 4-фтор>2-фтор>3-фтор [75].

Схема 8 – Взаимодействие 4-фенилтиосемикарбазида с пентафторпиридином

Опубликованы работы, где описывается действие α-хлоркарбонильными или α-хлоралкоксильными соединениями на 1-фенилтиосемикарбазид. сообщают о получении конечных продуктов путем непосредственного кипячения 1-фенилтиосемикарбазида с хлорацетоном и 2-хлорацетофеноном в метаноле, а также через выделение промежуточных 2-(2-фенилгидразинил)тиазолов, которые подвергались кипячению в водном подкисленном растворе. Оба направления [5,5]-сигматропой внутримолекулярной приводят К перегруппировке бензидинового типа с образованием активных в отношении риновируса (HRV) 5-(п-аминофенил)-2-аминотиазолов с высокими выходами (Схема 9) [76,77].

Схема 9 – [5,5]-Сигматропная перегруппировка бензидинового типа 1-фенилтиосемикарбазида

Тиосемикарбазоны в реакциях с α -галогенкетонами (Путь A, Схема 10) [78-81], циклическими кислотными ангидридами (Путь Б, Схема 10) [82-84] и диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) (Путь B, Схема фрагментом $S=C^3-N^4$ с образованием тиазолов. циклизуются N,S-гетероциклов обусловлено пятичленных первоначальной нуклеофильной серы тиосемикарбазида на электронодефицитный атом углерода образованием интермедиата. Циклизация электрофила N.S-гетероцикла происходит благодаря внутримолекулярной атаке электронной пары атома N^4 на углерод карбонильного фрагмента.

$$R^{1} = Alk, Ar, COAr$$

$$R^{1$$

Схема 10 — Взаимодействие тиосемикарбазидов с электрофильными реагентами (циклизация фрагментом $S=C^3-N^4$)

Агіоп с соавторами, в рамках работы по поиску новых аналогов триапина (тиосемикарбазона 3-аминопиридин-2-карбальдегида) и их комплексов двухвалентной меди, описали окисление тиосемикарбазона и его циклизацию с образованием тиазолового фрагмента под действием гипервалентного иода — фенилиодозоацетата (PIDA) (Схема 11) [88].

Схема 11 – Окисление тиосемикарбазона под действием фенилиодозоацетата

Хотелось бы отметить, что общие закономерности циклизации определенным фрагментом тиосемикарбазидов (N^2 – C^3 =S) или тиосемикарбазонов (S= C^3 – N^4) в синтезе тиазолов реализуются не всегда. В литературе достаточно примеров, описывающих реакции с участием тиосемикарбазидов, способных неселективно образовывать тиазолы посредством обоих фрагментов (Схема 12) [78,89-92].

Схема 12 – Возможные пути конденсации тиосемикарбазидов и тиосемикарбазонов с электрофильными реагентами

Реакции тиосемикарбазида в синтезе тиазинов

Синтез тиосемикарбазидов с енонами описан в литературе как удобный способ построения тиазинового кольца c возможностью варьирования заместителей [93-95]. На примере хромен-2-онов [93] авторы объясняют получение биологически 4,6-дизамещенных 2-гидразинил-1,3-тиазинов активных изначальной аминогруппы в посредством атаки четвертом положении тиосемикарбазида на карбонильную группу енона с образованием промежуточного илидена и последующей атакой тионового фрагмента на углерод при кратной связи с внутримолекулярной циклизацией (Схема 13).

$$R_1 + H_2N$$
 NH_2 основание R_2N NH_2 NH_2

Схема 13 – Взаимодействие тиосемикарбазида с хромен-2-онами

Однако на основании данных, полученных при изучении литературы о свойствах и реакционной способности тиосемикарбазидов, мы предполагаем другой ход протекания реакции с образованием 1,3-тиазинов (Схема 14).

$$\mathbb{R}^{1}$$
 + \mathbb{R}^{1} + \mathbb{R}^{1} NH₂ основание \mathbb{R}^{1} NH₂ \mathbb{R}^{1} NH₂ \mathbb{R}^{1} NH₂ \mathbb{R}^{1} NH₂

Схема 14 – Взаимодействие тиосемикарбазида с енонами

Еще одним примером получения тиазинов на основе тиосемикарбазидов может служить взаимодействие с производными малонового эфира (Схема 15) [96-98]. Предложенный механизм образования шестичленных N,S-гетероциклов основывается на первоначальной атаке неподеленной электронной пары тиона на олефиновый углерод при кратной связи, что приводит к образованию соли в качестве промежуточного продукта. Дальнейшее образование аддукта описывается атакой неподеленной пары N^4H_2 тиосемикарбазида на циангруппу с переносом протона. Данный метод активно применяется в синтезе 1,3-тиазинов.

$$\begin{array}{c|c} R \nearrow N \xrightarrow{N} NH_2 \\ S \\ R^1 \\ CN \\ R^2 \\ CN \\ \end{array} \xrightarrow{\text{ochobahue}} \left[\begin{array}{c} H \\ N \xrightarrow{N} NH_2 \\ S \\ R^2 \\ \end{array} \right] \xrightarrow{R} N \xrightarrow{N} NH_2 \\ N \nearrow C \xrightarrow{R} CN \\ R^1 R^2 \\ \end{array} \right] \xrightarrow{R} N \xrightarrow{N} NH_2 \\ R^1 R^2 \\ N \nearrow C \xrightarrow{R} CN \\ R^1 R^2 \\ \end{array}$$

Схема 15 – Взаимодействие тиосемикарбазонов с производными малонового эфира

Эффективный путь получения тиазинового цикла с использованием тиосемикарбазидов – синтез с производными эфиров пропиоловой кислоты (Схема 16) [99-101]. Шестичленные гетероциклы генерируются благодаря нуклеофильному присоединению тиольной группы к центральному атому углерода иноновой системы, затем полученный промежуточный продукт подвергается внутримолекулярной конденсации посредством аминолиза сложноэфирной группы.

Схема 16 — Взаимодействие тиосемикарбазидов с производными пропиоловой кислоты

Аlу и коллеги [102,103] в своих работах сообщают об использовании циклопропенона в качестве партнера по реакции для тиосемикарбазида в синтезе тиазинов. Обсуждая один из вероятных механизмов реакции, авторы предполагают, что атом серы атакует сопряженную двойную связь циклопропенона, а затем внутримолекулярная нуклеофильная атака N⁴H на карбонильный углерод приводит к региоселективному образованию 1,3-тиазин-4-онов с высокими выходами (Схема 17).

Схема 17 – Взаимодействие тиосемикарбазидов с циклопропеноном

В литературе имеются сведения о реакциях тиосемикарбазидов с дигалогенпропаном или β-галогенпропионовой кислотой, как строительными блоками для синтеза шестичленных *N,S*-содержащих гетероциклов. Атака электронной пары серы на электронодефицитный атом углерода в молекуле реагента с последующей внутримолекулярной циклизацией под действием ультразвукового облучения или при длительном нагревании приводит к образованию 1,3-тиазин-4-онов [104,105] или 1,3-тиазин-4-онов (Схема 18) [106-108].

$$R \stackrel{S}{\nearrow} N \stackrel{N}{\longrightarrow} R^1 + Hal \stackrel{X}{\longrightarrow} X = Hal, COOH$$

Схема 18— Взаимодействие тиосемикарбазидов с дигалогенпропаном или β-галогенпропионовой кислотой

Реакции тиосемикарбазида в синтезе тиазепинов

Использование тиосемикарбазидов как исходных субстратов для получения тиазепинов не распространено и представлено в литературе единичными примерами.

Описан однореакторный синтез тиосемикарбазидов, ароматических альдегидов и дигалогенбутана с получением тиазепинов. Сгенерированные тиосемикарбазоны вступают в реакцию с дигалогенбутаном с образованием 1,3-тиазепинов аналогично образованию тиазинов с использованием галогенпроизводных пропана (Схема 19) [105].

Схема 19 — Взаимодействие тиосемикарбазонов ароматических альдегидов с дигалогенбутаном (one-pot)

В работе El-Bana [109] вводят производное 1,3-бензоксазинона в реакцию с тиосемикарбазидом с образованием пентациклического конденсированного соединения, содержащего тиазепиновый фрагмент (Схема 20).

Схема 20 — Взаимодействие тиосемикарбазида с производным 1,3-бензоксазинона

Согласно литературным данным, использование тиосемикарбазида приводит к образованию всех трех типов желаемых N,S-гетероциклов (Схема 21). В присутствии иминного фрагмента, тиосемикарбазид и его N^1 - производные приводят к образованию пяти-, шести-, семичленных N,S-гетероциклов посредством циклизации тиоамидным фрагментом $S=C^3-N^4$. Отсутствие иминофрагмента чаще всего приводит к генерации тиазолов за счет атаки тиольной группы и амино-группы во втором положении тиосемикарбазида ($N^2-C^3=S$). Циклизация тиазиновых и тиазепиновых циклов данным фрагментом осложняется многостадийностью процессов [110-112], что не отвечает поставленным в работе задачам и в текущем литературном обзоре не разбирается.

Схема 21 – Тиосемикарбазиды в синтезе тиазолов, тиазинов и тиазепинов

1.2.2 о-Аминотиофенол

Универсальным реагентом в синтезе пяти-, шести- и семичленных N,S- гетероциклов является o-аминотиофенол. Преимуществами использования данного бинуклеофила являются его доступность, высокая реакционная

способность, простота модификации и перспективность применения в стратегиях синтеза биологически активных соединений [113-115].

В качестве партнеров по реакции для o-аминотиофенола в синтезе всех трех типов N,S-гетероциклов в данной главе будут приводиться реагенты, содержащие электрофильные фрагменты гетарено[e]пиррол-2,3-дионов для нуклеофильных атак бинуклеофила.

Реакции о-аминотиофенола в синтезе тиазолов

Традиционные методы получения каркаса 2-замещенного бензотиазола включают реакции циклоконденсации *о*-аминотиофенолов с альдегидами, карбоновыми кислотами или их производными (Путь *a*, Схема 22). При этом разработано большое количество методов синтеза с использованием различных катализаторов, а также способы получения с использованием комбинированных ионных жидкостей в рамках концепции зеленой химии [116-118].

Удобными партнерами по реакции для o-аминотиофенола в синтезе бензотиазолов также являются дикарбонильные соединения — α -кетокислоты, β -дикетоны (Путь δ , Схема 22) [119-121]. Синтезы в мягких условиях с такими субстратами приводят к образованию бензотиазолов с высокой селективностью и хорошими выходами.

Схема 22 — Реакции *о*-аминотиофенола с электрофильными реагентами в синтезе бензотиазолов

Реакции о-аминотиофенола в синтезе тиазинов

Использование ДМАД (Путь a, Схема 23) [122,123] и малеинового ангидрида (Путь a, Схема 23) [124,125] как акцепторов Михаэля с активированной кратной связью в синтезе с a-аминотиофенолом приводит к образованию 2,3-дизамещенных 1,4-бензотиазнов.

В литературе описываются примеры использования 1,3-дикарбонильных соединений с o-аминотиофенолом, окислительная циклизация которых приводит к образованию 2,3-дизамещенных шестичленных N,S-гетероциклов (Путь δ , Схема 23) [126-128].

Схема 23 — Реакции *о*-аминотиофенола с электрофильными реагентами в синтезе бензотиазинов

Реакции о-аминотиофенола в синтезе тиазепинов

Нуклеофильное присоединение o-аминотиофенола к производным пропиоловой кислоты с активированной кратной связью (Путь a, Схема 24) [129-131] или α , β -ненасыщенному карбонильному соединению (Путь δ , Схема 24) [132,133] приводит к образованию 2,4-дизамещенных 1,5-бензотиазепинов.

$$R^1$$
 = COOEt R^2 = OAlk, Ar, HetAr, Alk R^2 = OAlk, Ar, HetAr, Alk

Схема 24 — Реакции *о*-аминотиофенола с электрофильными реагентами в синтезе бензотиазепинов

Литературные данные о превращениях тиосемикарбазида, его производных и *о*-аминотиофенола подтверждают целесообразность их использования в качестве субстратов для получения *N,S*-гетероциклических соединений. Проанализировав сведения, приведенные в литературном обзоре, мы можем выдвинуть несколько предположений о получении желаемых азот-, серосодержащих гетероциклов.

В реакциях гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и их производными мы ожидаем образование тиазолов **A** и **E**, тиадиазолов **B** и **C**, тиазинов **F** и тиазепинов **D** и **G** (Схема 25).

Схема 25 — Предполагаемые структуры N,S-гетероциклов в реакциях гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и их производными

Исходя из литературных данных, взаимодействие гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с o-аминотиофенолом предположительно может привести к образованию бензотиазолов **H** и **I**, бензотиазину **J** и бензотиазепинам **K** и **L** (Схема 26).

Схема 26 — Предполагаемые структуры N,S-гетероциклов в реакциях гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с o-аминотиофенолом

Таким образом, взаимодействие полиэлектрофильных гетарено[e]пиррол-2,3-дионов, содержащих несколько реакционноспособных фрагментов, с разнообразными нуклеофильными реагентами показывает себя как действенный и многофункциональный подход к получению различных типов конденсированных гетероциклических систем. С другой стороны, использование типичных N,S-бинуклеофилов позволяет синтезировать фармакофорные азот-, серосодержащие гетероциклы с различными функциональными группами, которые потенциально могут быть вовлечены в дальнейшие стратегии трансформаций.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез исходных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов — пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов

С учетом сформулированных в работе задач по исследованию реакций гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с N,S-бинуклеофильными реагентами, на первом этапе исследования были синтезированы соответствующие гетероциклические системы — высоко реакционноспособные пиррол-2,3-дионы, конденсированные бензоксазиновыми и хиноксалиновыми фрагментами.

2.1.1 Синтез **3**-ацил-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионов

На первом этапе конденсацией Кляйзена получали метиловые эфиры ацилпировиноградных кислот, которые затем вводили В реакцию аминофенолами, приводящую к образованию бензоксазин-2-онов 1а-п. На втором этапе соединения 1а-п обрабатывали оксалилхлоридом в соответствии с описанной получить литературе методикой, В что позволило серию пирролобензоксазинтрионов **2a-n** (Схема 27) [134]. Соединения **2j** и **2k** получены нами впервые.

Схема 27 – Синтез пирролобензоксазинтрионов

2.1.2 Синтез **3**-ацилпирроло[**1,2**-*a*]хиноксалин-**1,2,4**(**5***H*)-трионов

Взаимодействием метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с *о*фенилендиамином синтезировали хиноксалин-2-оны **3а-j**, которые затем кипятили в безводном хлороформе в присутствии оксалилхлорида с образованием пирролохиноксалинтрионов **4а-j** по общей описанной методике (Схема 28) [135-137]. Соединение **4j** получено нами впервые.

Схема 28 – Синтез пирролохиноксалинтрионов

2.1.3 Синтез N-замещенных 3-ароилпирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)- трионов

Взаимодействием N-фенил-o-фенилендиамина и метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот были получены N-фенилхиноксалин-2-оны **3k-o**. Действие оксалилхлорида на соединения **3k-o** приводит к синтезу N-фенилпирролохиноксалинтрионов **4k-o** по описанной методике (Схема 29) [138].

Схема 29 — Синтез *N*-фенилпирролохиноксалинтрионов

Поскольку прямое алкилирование хиноксалин-2-онов ранее изучалось только на примере их 3-алкоксикарбонильных производных [139], в рамках нашей работы интерес представляло изучение области алкилирования для хиноксалин-2-онов, содержащих ароильные заместители [140].

На примере модельной реакции метилирования хиноксалин-2-она **3a** были подобраны условия для селективного алкилирования енаминонов, содержащих ядро 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она с ароильным фрагментом (Схема 30).

Схема 30 – Модельная реакция алкилирования хиноксалин-2-онов

Как и ожидалось, в результате реакции были получены продукты 3р (метилирование по N^1) и **3ра** (двойное метилирование по N^1 и экзо-СН), при этом продукты метилирования по N^4 **3pb** не наблюдались (Таблица 1). Для подбора условий алкилирования использовали следующие параметры – небольшой избыток диметилформамид алкилирующего реагента, В качестве растворителя, перемешивание при комнатной температуре в течение суток (Опыт 1). Образования соединений **3р**, **3ра** и **3рb** обнаружено не было. Добавка прокаленного углекислого калия способствовала увеличению выхода целевого соединения **3р** (Опыты 2-5), при этом оптимальным являлось соотношение хиноксалин-2-она За и карбоната калия 1:2 соответственно (Опыт 5), трехкратный избыток снижал показатели выхода целевого продукта **3р** (Опыт 6). Метилиодид оказался более эффективным в качестве алкилирующего агента в сравнении с диметилсульфатом (Опыт 7), а использование большего избытка иодметана приводило к резкому смещению направления реакции в сторону образования продукта двойного метилирования **3ра** (Опыт 8).

Таблица 1 — Оптимизация условий реакции синтеза N-алкилированного хиноксалин-2-она $\mathbf{3p}^{\mathrm{a}}$

№	Условия проведения опыта	Выход 3р ^b (%)	Выход 3ра ^b (%)	Выход 3рb ^b (%)
1	MeI (1.1 экв)	_	_	_
2	MeI (1.1 экв), K_2CO_3 (0.5 экв)	15	_	_
3	MeI (1.1 экв), K_2CO_3 (1.0 экв)	48	следы	_
4	MeI (1.1 экв), K_2CO_3 (1.5 экв)	59	следы	_
5	MeI (1.1 экв), K ₂ CO ₃ (2.0 экв)	83	11	_
6	MeI (1.1 экв), K_2CO_3 (3.0 экв)	60	8	_
7	Me_2SO_4 (0.5 экв), K_2CO_3 (2.0 экв)	70	8	_
8	MeI (2.1 экв), K ₂ CO ₃ (2.0 экв)	8	80	

^а Условия реакции: 0.2 ммоль **3а**, к. т., 0.5 мл ДМФА, 24 ч.

Алкилирование хиноксалин-2-онов **3a,b,d** в среде ДМФА при комнатной температуре в течение суток под действием небольшого избытка алкилгалогенидов и двукратного избытка карбоната калия привело к образованию *N*-алкилхиноксалин-2-онов **3p-s**. Пирролохиноксалинтрионы **4p-s** синтезированы из соответствующих хиноксалин-2-онов **3p-s** взаимодействием с оксалилхлоридом (Схема 31) [141]. Соединения **4q-s** получены нами впервые.

Схема 31 — Синтез *N*-алкилпирролохиноксалинтрионов

<u>Таким образом</u>, нам удалось подобрать условия для селективного N^1 - алкилирования хиноксалин-2-онов с ароильным заместителем в третьем

^b Выход продукта по данным ВЭЖХ, внутренний стандарт – дифенил.

положении. Разработанная методика достаточно универсальна и предполагает возможность получения N-алкилзамещенных хиноксалин-2-онов в мягких условиях с использованием доступных реагентов.

В качестве ключевых исходных соединений и объектов исследования в данной работе использовали пирролобензоксазинтрионы **2a-n** и пирролохиноксалинтрионы **4a-s**.

2.2 Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и их производными

2.2.1 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и N^4 замещенными тиосемикарбазидами

Разработку методов получения N,S-гетероциклических соединений начали с изучения реакции пирролохиноксалинтриона $\mathbf{4a}$ с незамещенным тиосемикарбазидом $\mathbf{5a}$ [142].

На первом этапе исследования была осуществлена модельная реакция пирролохиноксалинтрионов и незамещенного тиосемикарбазида. Вопреки нашим ожиданиям, в результате перемешивания 3-бензоилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-триона 4a и тиосемикарбазида 5a в безводном ацетонитриле при нагревании в течение суток образовался пирролотиадиазол 6a с хорошим выходом (по данным ВЭЖХ). Тиосемикарбазид в данном случае выступает как 1,4-N,S-бинуклеофил. Исходя из структуры выделенного продукта, мы предположили возможный механизм реакции (Схема 32).

Образование соединений **6**, вероятно, происходит посредством первоначальной атаки первичной аминогруппы N^1H_2 незамещенного тиосемикарбазида по атому C^1 пиррольного цикла с разрывом связи C^1 - N^{10} (И1) и дальнейшей последовательной атаки этой же аминогруппы с замыканием пирролдионового цикла (И2) и группы SH тиолимидной формы тиосемикарбазида

по карбонильному углероду бензоильного фрагмента с образованием пирролотиадиазолов 6 (Схема 32).

Схема 32 — Предполагаемая схема образования конденсированных пирролотиадиазолов **6**

Условия модельной реакции были оптимизированы. Подбор условий осуществляли варьированием основных параметров - времени, температуры, полярности растворителя (Таблица 2). Стоит отметить, что в работе с пирролохиноксалинтрионами выделение аналитически чистых целевых соединений осложняется присутствием в реакционной массе хиноксалин-2-онов 3 [143],подборе наиболее содержание которых также учитывалось при благоприятных условий.

Зафиксировав температурный параметр (60 °C), изучали влияние растворителей (Опыты 1-8). В ходе оптимизации выявлено, что синтез в ледяной уксусной кислоте дает наилучшие результаты для образования пирролотиадиазола **6а** (Выход 82 %; Опыт 6). Кипячение в ледяной уксусной кислоте привело к схожим, полученным в опыте 6, результатам (Выход 81 %; Опыт 9), при этом время протекания реакции сократилось с 2 часов до 20 минут. Содержание хиноксалин-2-она **3а** не увеличилось. Таким образом, синтез соединений **6** было решено проводить при кипячении в ледяной уксусной кислоте в течение 20 минут.

Таблица 2 — Оптимизация условий реакции пирролохиноксалинтриона **4a** и тиосемикарбазида^a

No	Условия проведения опыта	Время (ч)	Выход 3а ^b (%)	Выход 6а ^b (%)
1	Ацетонитрил	4	10	68
2	Толуол	168	_	_
3	Хлороформ	168	_	_
4	Этилацетат	4	11	14
5	1,4-Диоксан	4	15	15
6	Уксусная кислота	2	11	82
7	ДМФА	4	13	21
8	ДМСО	4	13	23
<u>9°</u>	Уксусная кислота	<u> 20 мин</u>	<u>10</u>	<u>81</u>

^а Условия реакции: **4a** (0,15 ммоль), тиосемикарбазид (0,15 ммоль) в растворителе (1,0 мл) при нагревании $60 \, ^{\circ}\text{C}$.

Рассмотрены границы применимости метода синтеза пирролотиадиазолов $\bf 6$ с использованием пирролохиноксалинтрионов $\bf 4$ и тиосемикарбазидов $\bf 5$ (Схема $\bf 33$). Установлено, что помимо незамещенного тиосемикарбазида, аналогичным образом ведут себя N^4 -замещенные тиосемикарбазиды: алкил- (на примере $\bf 4$ -метил- ($\bf 5b$) и $\bf 4$ -этилтиосемикарбзида ($\bf 5c$)) и арилзамещенные тиосемикарбазиды (на примере $\bf 4$ -фенил- ($\bf 5d$) и $\bf 4$ -($\bf 2$ -фторфенил)тиосемикарбазида ($\bf 5e$)) также выступают в роли $\bf 1$,4- $\bf N$, $\bf S$ -бинуклеофилов с образованием конденсированных пирролотиадиазолов $\bf 6$. Синтез $\bf 4$ -метил-, $\bf 4$ -этил- и $\bf 4$ -фенилтиосемикарбазидов осуществляли по приведенной в литературе методике с использованием соответствующих изотиоцианатов и гидразин гидрата [$\bf 144$]. Корреляция между выходом целевых гетероциклических соединений $\bf 6$ и природой заместителей в исходных пирролохиноксалинтрионах и тиосемикарбазидах не установлена.

^b Выход продукта по данным ВЭЖХ, внутренний стандарт – дифенил.

 $^{^{\}rm c}$ Условия реакции: **4a** (0,15 ммоль), тиосемикарбазид (0,15 ммоль) в растворителе (1,0 мл) при кипячении.

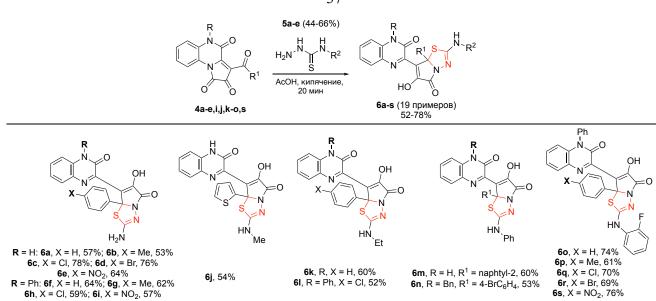


Схема 33 — Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и N^4 -замещенными тиосемикарбазидами — синтез тиадиазолов

В спектрах ЯМР 1 Н соединений **6а-s**, записанных в DMSO-d₆, присутствует синглет протона енольной ОН группы (13.64-14.23 м.д.) и синглет протона NH-группы фрагмента незамещенного хиноксалин-2-она (13.09-13.19 м.д.). Для соединений, содержащих фрагмент N^{4} -арилтиосемикарбазида, дополнительно наблюдается синглет NH-группы (9.75-10.08 м.д.). В спектрах ЯМР 13 С наиболее характерным является сигнал четвертичного атома углерода (79.2–90.4 м.д.).

Структура соединений **6** подтверждена данными РСА на примере соединения **6g** (Рисунок 3).

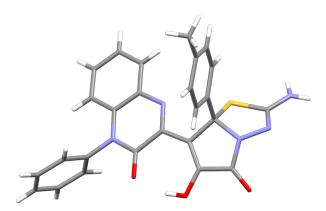


Рисунок 3 – Структура соединения 6g согласно данным РСА

Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазидом и его N^4 замещенными производными протекает неселективно с образованием смеси

продуктов. Попытки выделить и охарактеризовать индивидуальные соединения не увенчались успехом.

Подводя итог, можно отметить следующее: в результате изучения реакций N^4 пирролохиноксалинтрионов c незамещенным тиосемикарбазидом тиосемикарбазидами был замещенными предложен способ получения конденсированных пирролотиадиазолов. Преимуществом разработанной методики синтеза новых производных, содержащих конденсированную гетероциклическую систему, является простота исполнения, широкая возможность варьирования заместителей, а также проведение синтезов в отсутствии катализатора.

${f 2.2.2}$ Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами

Далее интересным представлялось исследование взаимодействия гетарено[e]пирро-2,3-дионов с замещенными в первом положении тиосемикарбазидами.

Изучение начали с модельной реакции пирролобензоксазинтриона **2b** с 1-фенилтиосемикарбазидом в эквимолярном соотношении, приводящей к образованию двух основных продуктов — тиазола **7a** и тиогидантоина **8a** (Схема **34**).

Схема 34 — Модельная реакция пирролобензоксазинтрионов с 4-фенилтиосемикарбазидом

Примечательно, что реакционные возможности 1-фенилтиосемикарбазида как N,S- и N,N-бинуклеофила схожи с двойственным поведением тиомочевины [20]. Опираясь на опыт наших коллег, мы воспроизвели подобранные условия для

пирролобензоксазинтрионов в региодивергентном синтезе тиазолов 7 и тиогидантоинов 8.

Продолжительное перемешивание при комнатной температуре в безводном этилацетате способствует образованию спиро-тиазолов 7 с высокими выходами. По-видимому, образование продуктов кинетического контроля – спиро-тиазолов 7 происходит вследствие первоначального присоединения тионной группы 1- C^{3a} фенилтиосемикарбазида атому пирролобензоксазинтриона (И3).Последующее образование фрагмента тиазола обеспечивается атакой аминогруппы тиосемикарбазида внутримолекулярной четвертом карбонильной положении лактонной углерод группы. C^4-O^5 является бензоксазинового связи классическим цикла ПО ДЛЯ пирролобензоксазинтрионов, 1-фенилтиосемикарбазид выступает в роли N,Sбинуклеофила (Схема 35).

Схема 35 — Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами — синтез тиазолов

Структура полученных соединений была подтверждена с помощью 1 Н и 13 С ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР 1 Н соединений **7а-g**, записанных в DMSO-d₆, помимо сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует уширенный синглет протона фенольной ОН-группы (10.44-11.22 м.д.), а также сигналы протонов N^{1} Н- и N^{2} Н-групп 1-фенилтиосемикарбазида (9.82-10.23 м.д. и 9.35-9.59 м.д.). В спектрах ЯМР 13 С соединений **7а-g** присутствуют характерные сигналы спиро-атома углерода (79.7-84.0 м.д.).

В качестве оптимальных условий для синтеза тиогидантоинов **VII** (см. п. 1.1.1) в работе Кобелева предлагается кипячение в течение 2-4 часов в среде безводного 1,4-диоксана [20], однако для получения наших тиогидантоинов **8** более эффективным оказалось кипячение в безводном ацетонитриле в течение 4 часов согласно данным ВЭЖХ (Схема 36).

Мы предполагаем, что образование продуктов термодинамического контроля – тиогидантоинов **8** происходит вследствие первоначального образования тиазолов **7** с последующим раскрытием фрагмента тиазола (И4) и атакой аминогруппы во втором положении 1-фенилтиосемикарбазида с замыканием тиогидантоинового цикла, 1-фенилтиосемикарбазид выступает в роли *N*,*N*-бинуклеофила (Схема **36**).

Схема 36 — Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами — синтез тиогидантоинов

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **8**, записанных в DMSO-d₆, наблюдается уширенный синглет протона фенольной ОН-группы (10.54-10.93 м.д.), а также синглеты протонов N¹Н- и N⁴Н-групп 1-фенилтиосемикарбазида (12.40-12.46 м.д. и 7.83-7.95 м.д.). В спектрах каждого соединения ряда **8** протон енольной группы невидим ввиду обменных процессов. Наиболее характерным сигналом в спектрах ЯМР ¹³С является сигнал спиро-атома углерода (82.6–82.7 м.д.).

Структура соединений **8** подтверждена данными РСА на примере соединения **8а** (Рисунок 4).

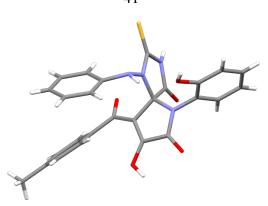


Рисунок 4 – Структура соединения 8а согласно данным РСА

Для подтверждения предполагаемого механизма тиазол **7b** подвергли кипячению в бутилацетате в течение 30 минут, в результате которого по данным ¹Н ЯМР-спектроскопии образуется тиогидантоин **8b**. Подтверждена способность тиазолов к перегруппировке с получением тиогидантоинов (Рисунок 5) [145].

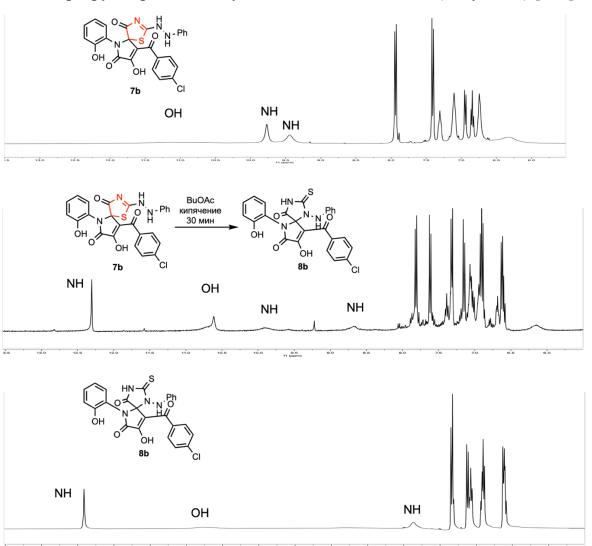


Рисунок 5 — Сравнение 1 Н ЯМР спектров тиазола **7b** и тиогидантоина **8b** в ДМСО- d_6

<u>Таким образом</u>, нами синтезированы новые производные тиогидантоинов и тиазолов простым и удобным региодивергентным способом получения на основе реакции пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами.

${f 2.2.3}$ Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами

Неожиданные результаты были получены при исследовании взаимодействия пирролохиноксалинтрионов 4 с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами на примере 1-фенилтиосемикарбазида. Обнаружено, что при кипячении 3-(4-метилбензоил)пирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)-триона 4b в присутствии 1-фенилтиосемикарбазида в среде безводного ацетонитрила с невысоким выходом образуется в качестве основного продукта реакции пиразол-3-карбоновая кислота 10a. Дополнительно мы зафиксировали образование хиноксалин-2она 3b и предполагаем образование продукта присоединения 9, который нам не удалось выделить (Схема 37).

Исходя из установленной структуры соединения **10a**, мы считаем, что аддукт **9** образуется в результате присоединения роданистоводородной кислоты к молекуле пирролохиноксалинтриона **4b** по атому C^{3a} . Вероятно, молекула HSCN образуется в результате гомолитического разрыва связи N^2 - C^3 1-фенилтиосемикарбазида в ходе реакции [146,147]. Данное предположение согласуется с результатами анализа реакционной массы методом ВЭЖХ-МС.

Схема 37 — Модельная реакция пирролохиноксалинтрионов 4 и 1-фенилтиосемикарбазида

Основываясь на структуре конечного продукта, мы предполагаем, что $N^{\rm l}$ -замещенного первоначально происходит атака тионного фрагмента тиосемикарбазида на электрофильный атом углерода в положении 3а исходного субстрата 4 (И5). Аддукт, содержащий фрагмент тиосемикарбазида, преобразуется с отщеплением фенилгидразина (Иб). Находящийся в реакционной смеси фенилгидразин действует как бинуклеофил и атакует \mathbb{C}^2 пирролохиноксалинтриона аминогруппой во втором положении (И7), а затем реализуется атака N^1H на карбонильную группу ароильного фрагмента. Далее мы предполагаем гидролиз с раскрытием пиррольного цикла и замыканием пиразольного (И8). Отщепление двух молекул воды от промежуточного продукта (И8) приводит к образованию пиразол-3-карбоновой кислоты 10 (Схема 38).

Схема 38 — Схема образования пиразол-3-карбоновых кислот

На примере модельной реакции осуществлены попытки оптимизации условий для синтеза пиразол-3-карбоновых кислот 10 (Таблица 3). Наилучший результат был зафиксирован в первоначальных условиях — кипячение в течение 4 часов в среде абсолютного ацетонитрила (Опыт 1). Использование набора растворителей разной полярности не привело к увеличению выходов желаемых гетероциклических соединений (Опыты 2-7). Ввиду того, что соединение 10а образуется в результате гидролиза, была предпринята неудачная попытка увеличения выхода реакции путем добавления 5 эквивалентов воды в реакционную массу после обесцвечивания исходного пирролохиноксалинтриона 4а (Опыт 8). В

стремлении усовершенствовать условия тестовой реакции, к смеси реагентов добавляли каталитические количества триэтиламина, уксусной, трифторуксусной и *пара*-толуолсульфоновой кислот (Опыты 9-12). Добавление к реакционной смеси триэтиламина ожидаемо уменьшило выход целевого продукта, при этом увеличив образование побочного хиноксалин-2-она **3b** (Опыт 9). Присутствие органических кислот различной силы существенно не сместило направление реакции в сторону образования пиразол-3-карбоновой кислоты **10a** (Опыты 10-12). Разбавление и концентрирование растворов реакционной смеси также не привели к положительным результатам (Опыты 13,14).

Таблица 3 — Оптимизация условий реакции пирролохиноксалинтриона **4b** и 1-фенилтиосемикарбазида^а

№	Условия проведения опыта	Катализатор (0.1 экв.)	Концентрация (ммоль/мл)	Время	Выход 3b ^b (%)	Выход 10a ^b (%)
1	Ацетонитрил		0.2	4 ч	11	34
2	Толуол		0.2	7д	43	16
3	Хлороформ		0.2	14 д	0	0
4	Этилацетат		0.2	1 д	30	27
5	1,4-Диоксан		0.2	4 ч	32	16
6	Уксусная кислота		0.2	4 ч	22	37
7	ДМФА		0.2	2 ч	59	9
8°	Ацетонитрил		0.2	4 ч	24	35
9	Ацетонитрил	Et_3N	0.2	4 ч	33	27
10	Ацетонитрил	CH ₃ COOH	0.2	4 ч	13	36
11	Ацетонитрил	CF ₃ COOH	0.2	4 ч	9	35
12	Ацетонитрил	TsOH	0.2	4 ч	24	38
13	Ацетонитрил	CF ₃ COOH	0.05	4 ч	11	25
14	Ацетонитрил	CF ₃ COOH	0.02	4 ч	8	36

^а Условия реакции: **4b** (0,1 ммоль), 1-фенилтиосемикарбазид (0,1 ммоль) в растворителе (0,5 мл) при кипячении.

^b Выход продукта по данным ВЭЖХ, внутренний стандарт – дифенил.

 $^{^{\}rm c}$ Условия реакции: **4b** (0,1 ммоль), 1-фенилтиосемикарбазид (0,1 ммоль) в растворителе (0,5 мл) при кипячении. Добавление 5 экв. $\rm H_2O$.

К сожалению, в ходе оптимизации модельной реакции нам не удалось значительно увеличить выход соединения **10a**. Синтез ряда пиразол-3-карбоновых кислот **10** осуществляли в первоначальных условиях — при кипячении в безводном ацетонитриле в течение 4 часов без добавления катализатора.

Осуществлен синтез пиразол-3-карбоновых кислот **10** с умеренными выходами (Схема 39).

Схема 39 — Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с 1-фенилтиосемикарбазидом — синтез пиразол-3-карбоновых кислот

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **10а-f**, записанных в DMSO-d₆, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, а также синглета протона гидроксильной группы СООН группы, присутствует уширенный синглет хиноксалинового NH протона (12.36-13.09 м.д.). В спектрах ЯМР ¹³С соединений **10а-f** присутствуют характерные сигналы карбоксильной группы группы (162.7-162.9 м.д.).

Структура полученных соединений подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **10a** (Рисунок 6).

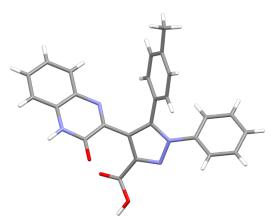


Рисунок 6 – Структура соединения 10а согласно данным РСА

<u>В результате исследований</u>, нами была предложена методика получения пиразол-3-карбоновых кислот, основанная на реакции пирролохиноксалинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами. Разработанный метод позволяет получать перспективные, потенциально биологически активные гетероциклические карбоновые кислоты из доступных реагентов без использования катализатора.

2.2.4 Взаимодействие с тиосемикарбазонами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов

На следующем этапе работы, в рамках исследования взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с производными тиосемикарбазидов, мы перешли к изучению реакций тиосемикарбазонов карбонильных соединений, полученных по известной методике [148].

Обнаружено, что в реакциях пирролобензоксазинтрионов **2** с тиосемикарбазонами ароматических и гетероароматических альдегидов **11** происходит образование спиро-тиазолов **12** (Схема 40). Оптимальными условиями для синтеза соединений **12a-i,n-x** является кипячение реагентов в эквимолярном соотношении в безводном ацетонитриле (Метод A, Схема 40), а для синтеза соединений **12j-m**, содержащих фрагмент никотинового альдегида, — нагревание в безводном 1,4-диоксане в течение суток (Метод Б, Схема 40). [149-155].

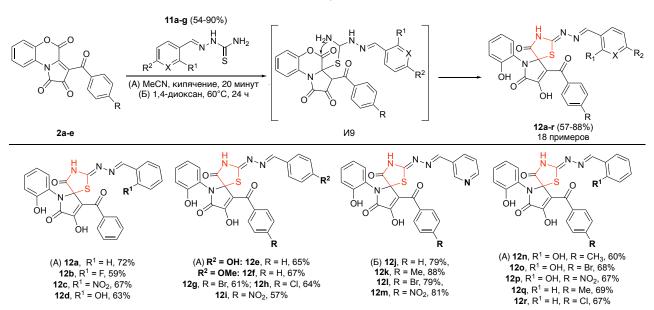


Схема 40 — Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазонами ароматических и гетероароматических альдегидов — синтез тиазолов

Образование соединений **12а-г** по-видимому, происходит в результате первоначального присоединения тионной группы тиосемикарбазона карбонильного соединения к атому C^{3a} пирролобензоксазинтриона **2** (И9) с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой N^4H_2 лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи C^4 - O^5 . Предполагаемая схема образования тиазолов **12** схожа с вышеописанной предполагаемой схемой образования тиазолов **7** (Схема **35**).

Дополнительно было исследовано взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазонами кетонов — изатина и 5-бромизатина **11h,i** с образованием спиро-тиазолов **12s-x** (Схема 41) [156].

Схема 41 — Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазонами кетонов — синтез тиазолов

Метод является достаточно общим по отношению к тиосемикарбазонам карбонильных соединений 11. Различные ароматические, гетероароматические альдегиды и кетоны были успешно введены в реакцию с пирролобензоксазинтрионами 2, в результате чего с хорошими и высокими выходами были получены спиро-тиазолы 12.

Заместители в ароильном фрагменте пирролобензоксазинтрионов, а также использование различных карбонильных соединений для синтеза тиосемикарбазонов не влияют на направление реакции и выходы получаемых спиро-пирролотиазолов 12.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **12**, записанных в DMSO-d₆, наблюдается синглет протона амидной NH-группы тиазольного фрагмента (9.69-9.78 м.д.), уширенный синглет протона фенольной OH-группы (12.31-12.96 м.д.), а также синглет метинового протона (8.20-8.81 м.д.) для соединений **12а-г**. В спектрах каждого соединения ряда **12** протон енольной группы невидим ввиду обменных процессов. В спектрах ЯМР ¹³С обнаруживается характерный сигнал спиро-атома углерода (77.1-78.0 м.д.).

Структура соединений **12** подтверждена данными РСА на примере соединения **12d** (Рисунок 7).

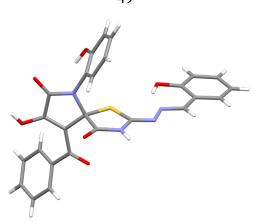


Рисунок 7 – Структура соединения **12d** согласно данным PCA (CCDC 1858287)

Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов и тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов обнаружено не было. Любые попытки оптимизации условий приводили к образованию исходных хиноксалин-2-онов 3.

<u>Подводя итог вышесказанного</u>, можно отметить следующее: нами был предложен метод синтеза новых производных спиро-тиазолов в ходе изучения реакций пирролобензоксазинтрионов и тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов. Данная методика позволяет синтезировать спиро-тиазолы с широким набором заместителей в простых условиях.

2.3 Взаимодействие гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с о-аминотиофенолом

2.3.1. Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с о-аминотиофенолом

Ранее в нашей лаборатории предпринимались попытки изучения взаимодействия пирролобензоксазинтрионов и *о*-аминотиофенола [17]. Исследование ограничено единственным примером, для продукта реакции предложена структура бензотиазина **II** (см. раздел 1.1.1), образующаяся в результате нетипичного раскрытия пиррольного цикла пирролобензоксазинтриона. Отсутствие данных РСА в этой работе побудило нас пересмотреть структуру и более детально изучить обсуждаемое взаимодействие.

Разработку метола начали повтора описанной c реакции пирролобензоксазинтрионов 2 о-аминотиофенола И на примере 3-(4метилбензоил)-1H-бензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-1,2,4-триона B реакции был выделен продукт ожидаемой результате спиро-структуры, содержащий бензотиазиновый фрагмент, аналогичный описанным [15,16].

На примере модельной реакции пирролобензоксазинтриона **2b** и *о*-аминотиофенола была осуществлена оптимизация условий данного синтеза. Ранее описанная методика получения в соотношении реагентов 1:1 не позволяет добиться полной конверсии соединения **13a** (необходимого обесцвечивания интенсивно окрашенного соединения **2b** не происходит). Полная конверсия не достигается ввиду образования димера *о*-аминотиофенола. Использование полуторакратного избытка бинуклеофила является оптимальным и приводит к наиболее высокому выходу продукта реакции.

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов **2** с *о*-аминотиофенолом в соотношении 1:1.5 при комнатной температуре в среде абсолютного ацетонитрила в течение 2-10 минут получены бензотиазины **13**, для которых ранее была предложена некорректная структура (Схема 42) [157-160].

Схема 42 — Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с *о*-аминотиофенолом — синтез бензотиазинов

Образование соединений **13а-j**, по-видимому, происходит в результате первоначального присоединения группы SH o-аминотиофенола к атому C^{3a}

пирролобензоксазинтрионов **3** (И10) с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH_2 фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксазинового цикла и его раскрытия по связи C^4 - O^5 с замыканием бензотиазинового цикла.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **13а-ј**, записанных в DMSO-d₆, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглет протона фенольной ОН группы (9.32-10.69 м.д.), синглет протона амидной NH группы бензотиазинового фрагмента (10.89-11.04 м.д.) и уширенный синглет енольной формы пиррола (11.66-12.27 м.д.), который не всегда обнаруживается в спектре. В спектрах ЯМР ¹³С наиболее характерным является сигнал спиро-атома С⁵ (68.7–70.2 м.д.).

Структура полученных соединений **13** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **13b** (Рисунок 8).

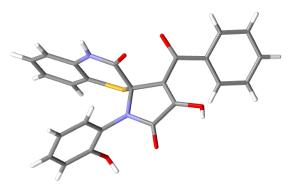


Рисунок 8 – Структура соединения **13b** согласно данным РСА (ССDC 2294799)

<u>В результате</u> нами показано, что реакция пирролобензоксазинтрионов с *о*-аминотиофенолом может быть использована как способ получения производных спиро-бензотиазинов с высокими выходами.

2.3.2. Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с о-аминотиофенолом

Проведение модельной реакции пирролохиноксалинтриона **4k** с *о*-аминотиофенолом при кипячении в бензоле привело к образованию смеси бензотиазепина **14a** и бензотиазола **15a** с низкими выходами (Схема 43) [157-160].

Структура бензотиазепина **14a** уже была предложена – соединение **XIII** (см. раздел 1.1.2) [27], тогда как бензотиазол **15a** был получен впервые (мы предполагаем, что он был описан ранее с неправильной структурой, соединение **XIV**, см. раздел 1.1.2).

Вероятный механизм образования N,S-гетероциклических соединений **14** и 15 был предложен ИЗ дивергентной природы взаимодействия исходя пирролохиноксалинтриона и о-аминотиофенола (Схема 43). Аддукт тиа-Михаэля – продукт кинетического контроля (И11) образуется сразу при любых условиях реакции (фиолетовая суспензия исходного субстрата 4к обесцвечивается в течение 1 минуты). Последующая атака аминогруппы на бензоильную карбонильную группу с образованием более стабильного продукта 14а может происходить (особенно при нагревании) в отсутствие основных добавок (Схема 43, Путь А). Несмотря на то, что атака менее нуклеофильного атома азота предпочтительна в меньшей степени (И12), она может вызвать почти необратимое раскрытие пиррольного цикла (И13). Дальнейшая последовательная атака групп NH (И14) и SH по карбонильному атому углерода бензоильного заместителя приводит к более стабильному соединению 15а. Вероятно, разложению И11 (ретро-реакция тиа-Михаэля) благоприятствуют более основные условия (Таблица 4), что в свою очередь приводит к протеканию реакции по пути Б (Схема 43).

Схема 43 – Предполагаемая схема образования соединений 14а и 15а

Зафиксировав температурный параметр (60 °C), изучали влияние растворителей (Таблица 4, Опыты 1-8). В ходе оптимизации выявлено, что синтез

в безводном 1,4-диоксане дает наилучшие результаты для бензотиазепина **14a** (Выход 47 %; Опыт 5), а в безводном ДМФА для бензотиазола **15a** (Выход 60 %; Опыт 2). Использование различных добавок не привело к существенному улучшению выхода **14a** (Опыты 9-13). Увеличение выхода соединения **14a** при изменении температуры не наблюдалось (Опыты 14,15). Для синтеза соединения **15a** использование различных добавок оказалось неэффективным (Опыты 16–20). Снижение температуры до комнатной повысило выход до 63 % (Опыт 22).

Таблица 4 – Оптимизация условий реакции синтеза соединений **14a** и **15a**^a

№	Условия	Катализатор	Выход 14a ^b (%)	Выход 15а ^b (%)
	проведения опыта	(0.1 экв.)		
1	ТГΦ	_	33	22
2	ДМФА	_	23	60
3	AcOH	_	4	19
4	MeCN	_	24	47
5	1,4-Диоксан	_	47	26
6	Толуол	_	4	16
7	Хлороформ	_	следы	следы
8	Этилацетат	_	31	31
9	1,4-Диоксан	Et_3N	10	59
10	1,4-Диоксан	Py	24	36
11	1,4-Диоксан	DBU	13	40
12	1,4-Диоксан	CH ₃ COOH	48	19
13	1,4-Диоксан	CF ₃ COOH	37	20
14 ^c	1,4-Диоксан	_	42	29
15 ^d	1,4-Диоксан	_	32	21
16	ДМФА	Et ₃ N	6	37
17	ДМФА	Py	6	7
18	ДМФА	DBU	9	22
19	ДМФА	CH ₃ COOH	7	34
20	ДМФА	CF ₃ COOH	20	41
21^{d}	ДМФА	_	10	33
22e	ДМФА	_	4	63

^а Условия реакции: **4k** $(0,3\,$ ммоль), *о*-аминотиофенол $(0,45\,$ ммоль) в растворителе $(1.0\,$ мл) при перемешивании и нагревании $60\,$ °C в течение $5\,$ часов.

^b Выход продукта по данным ВЭЖХ, внутренний стандарт – дифенил.

^с Условия реакции: **4k** (0,3 ммоль), *о*-аминотиофенол (0,45 ммоль) в растворителе (1.0 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 5 часов.

^d Условия реакции: **4k** (0,3) ммоль), *о*-аминотиофенол (0,45) ммоль) в растворителе (1.0) мл при перемешивании и нагревании 100 °C в течение 5 часов.

 $^{^{\}rm e}$ Условия реакции: **4k** (0,3 ммоль), *о*-аминотиофенол (0,45 ммоль) в ДМФА (1.0 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 часов.

Так, для синтеза соединений **14** в качестве оптимальных условий было выбрано перемешивание при 60 °C в безводном 1,4-диоксане, а для соединений **15** – перемешивание при комнатной температуре в безводном ДМФА. Рассмотрена область применения метода синтеза бензотиазолов **14** с использованием пирролохиноксалинтрионов **4** и *о*-аминотиофенола (Схема **44**). Заместители в соединениях **4** не влияли на выход, однако мы столкнулись с некоторыми трудностями при выделении аналитически чистых образцов методами колоночной хроматографии и кристаллизации из-за низкой растворимости соединений **4** с R = H, Me.

Схема 44 — Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с *о*-аминотиофенолом — синтез бензотиазепинов

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **14а-d**, записанных в DMSO-d₆, помимо сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует синглет протона NH-группы бензотиазепинового фрагмента (10.26-10.38 м.д.). В спектрах ЯМР ¹³С наиболее характерным является сигнал спиро-атома C^5 (67.2–67.9 м.д.).

Структура соединений **14** подтверждена данными РСА на примере соединения **14a** (Рисунок 9).

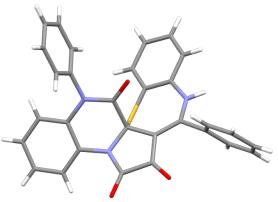


Рисунок 9 – Структура соединения **14a** согласно данным PCA (CCDC 2294798)

Изучена возможность применения метода синтеза бензотиазолов **15** с использованием пирролохиноксалинтрионов **4** и *о*-аминотиофенола (Схема **45**). Заместители в соединениях **4** не повлияли на выход: методика хорошо работала с широким диапазоном заместителей.

Схема 45 — Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с *о*-аминотиофенолом — синтез бензотиазолов

N/S-селективность *о*-аминотиофенола ПО отношению отдельным электрофильным центрам может быть объяснена принципом жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО). Согласно этому принципу, а, β-ненасыщенные карбонильный карбонильные соединения имеют углерод (жесткий электрофильный центр) β-углерод (мягкий электрофильный И центр). Следовательно, жесткий нуклеофил, такой как аминогруппа, предпочтительно атакует карбонильный углерод пиррольного цикла, приводит ЧТО

нуклеофильному присоединению к группе C=O. Мягкий нуклеофил, такой как тиоловая группа, атакует β-углерод, что приводит к сопряженному присоединению [161].

В спектрах ЯМР 1 Н соединений **15а-h**, записанных в пиридине- d_{5} , зачастую видны только сигналы протонов ароматических колец и связанных с ними групп. Сигналы протона енольной ОН-группы и протона NH-группы хиноксалинового цикла сильно уширены и находятся в области 5.0–8.0 м.д. В спектрах ЯМР 13 С наиболее характерным является сигнал атома C^{5} (76.3–82.7 м.д.).

Структура полученных соединений **15** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **15d** (Рисунок 10).

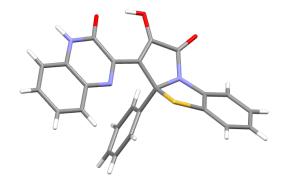


Рисунок 10 – Структура соединения **15d** согласно данным РСА (ССDC 2294800)

<u>Таким образом</u>, нам удалось разработать дивергентный метод синтеза труднодоступных бензотиазепинов и бензотиазолов на основе реакции пирролохиноксалинтрионов с *о*-аминотиофенолом. Изучены закономерности протекания гетероциклизации и границы применимости методики.

2.4 Взаимодействие гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с тиолами

2.4.1 Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиолами

Исходя из литературных данных о реакциях пирролобензоксазинтрионов и бинуклеофильных реагентов с образованием спиро-конденсированных 3-

гидроксипиррол-2-онов (см. п. 1.1.1), мы ввели в реакцию незамещенный цистеин в качестве 1,4-N,S-бинуклеофила. Предполагалась первоначввальная атака тиольной группы по атому C^{3a} с последующей атакой аминогруппы на атом C^4 с разрывом связи C^4 - O^5 и дальнейшей циклизацией с созданием тиазинового цикла (Схема 46). К сожалению, нам не удалось выделить желаемый продукт ввиду неселективного протекания реакции и образования большого количества продуктов взаимодействия полиэлектрофильных пирролобензоксазинтрионов и высоко реакционноспособной серосодержащей аминокислоты.

Схема 46 – Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с цистеином

Для достижения наших целей было принято решение о снижении реакционной способности аминогруппы путем ацетилирования. Ожидаемое поведение *N*-ацетилцистеина как 1,4-*N*,*S*-бинуклеофила не реализуется. В реакции с пирролобензоксазинтрионом **2a** *N*-замещенный цистеин выступил в роли *S*-мононуклеофила и при кратковременном перемешивании в безводном ацетонитриле при нагревании была выделена смесь диастереомеров **16a** и **16a'** (Схема 47) [162].

Проведенный контрольный эксперимент позволил выдвинуть нам предположение о механизме образования соединений 16а и 16а'. Вероятно, на первой стадии реакции SH-группа N-ацетилцистеина все же атакует атом C^{3a} пирролобензоксазинтриона 2а (И15) с последующим гидролизом лактона и бензоксазинового (И16).раскрытием цикла Затем происходит декарбоксилирование этого соединения, что приводит к образованию замещенного 3-гидроксипиррол-2-она 16а и 16а'. Наши попытки выделить интермедиаты И15 и И16 успехом, поскольку последующее не увенчались гидролиз И декарбоксилирование протекали слишком быстро (Схема 47).

Схема 47 — Предполагаемая схема взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с *N*-ацетилцистеином

В недавней работе Ріегсе и коллеги [163] обнаружили, что 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он является ценным антибактериальным каркасом, в том числе против метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Как и следовало ожидать, противомикробная активность 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов в большей степени зависит от введенных в структуру заместителей.

Анализ возможных заместителей для 3-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов показал, что их 5-тиозамещенные производные были достаточно плохо изучены (Рисунок 11). Наибольшее количество работ посвящено синтезу конформационно ограниченных 5-тиозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов: спиро-конденсированных по C^5 соединений типа A [15,16,20,21] или конденсированных по [e]-стороне тиогетероциклом соединений B [164,165]. Получение 5-тиозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов B, конденсированных по [d]-стороне, обсуждается лишь в одном исследовании [166].

Рисунок 11 — Литературные данные о 5-тиозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онах

Ввиду того, что 5-тиозамещенные производные 3-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов мало описаны в литературе, интересным представлялось разработать методику получения соединений типа Γ .

Поскольку соединения 16а и 16а' являются продуктом гидролиза, мы ожидали, что добавление воды в реакционную смесь после образования интермедиата (И15) может увеличить выход продукта (Таблица 5). Проверяя данное предположение на примере тиофенола, пирролобензоксазинтрион 2а и тиофенол кипятили в ацетонитриле до исчезновения фиолетового окрашивания пирролобензоксазинтриона, добавляли суспензии исходного затем эквивалентов H₂O. Выход соединения **16b** увеличился до 83 % (Опыт 3). Используя дополнительно набор растворителей, МЫ изучили влияние полярности растворителей на выход продукта реакции (Опыты 4-10) и обнаружили, что полученные эксперименте результаты, c ацетонитрилом, оптимальными.

Увеличение количества воды не повлияло на выход конечного продукта. Добавление воды одновременно с тиофенолом приводило к образованию аддукта воды к пирролобензоксазинтриону, что препятствовало образованию целевого продукта и снижало выход.

Таблица 5 – Оптимизация условий реакции пирролобензоксазинтриона **2a** с тиофенолом^а

No	Условия проведения опыта	Выход (%) ^b
1°	Ацетонитрил	26
2^{d}	Ацетонитрил	68
3	Ацетонитрил	83
4	Толуол	40
5	Хлороформ	19
6	Этилацетат	71
7	Ацетон	44
8	1,4-Диоксан	54
9	Уксусная кислота	29
10	ДМСО	62

^а Условия реакции: **2a** (0,15 ммоль), тиофенол (0,15 ммоль) в растворителе (1,0 мл) в течение 2 мин при кипячении с добавлением H_2O (5 экв.). Открытая виала на ночь.

^b Выход выделенного продукта.

^с Условия реакции: **2a** (0,15 ммоль), тиофенол (0,15 ммоль) в растворителе (1,0 мл) в течение 2 мин при комнатной температуре. Открытая виала на ночь.

^d Условия реакции: **2a** (0,15 ммоль), тиофенол (0,15 ммоль) в растворителе (1,0 мл) в течение 2 мин при кипячении. Открытая виала на ночь.

Найдено, что наилучшими условиями для синтеза соединений **16** является проведение реакции в безводном ацетонитриле при кратковременном кипячении с последующим добавлением воды после обесцвечивания раствора реагента. Данные условия были распространены на синтез серии различных 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов **16** (Схема 48) [167].

Схема 48 — Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиолами — синтез 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов

Варьирование заместителей в ацильном и бензоксазиновом фрагментах, а также использование различных тиолов показало, что метод носит общий характер для получения 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов. Соединения 16а-п были получены с хорошими и высокими выходами. Выходы снижались в случае R¹-заместителей до 53 и 65 % для 4-бромфенила (16d) и 2-фурила (16f) соответственно, а также для соединения, содержащего 2-меркаптоэтанольный фрагмент (16n).

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **16b-о**, помимо сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует характерный синглет метиновой группы С⁵Н пиррола (6.14-6.55 м.д.), синглет протона фенольной ОН группы (9.69-10.33 м.д.), уширенный синглет протона енольной ОН группы пиррольного цикла (11.51-12.27 м.д.), который не всегда обнаруживается в спектре ЯМР ¹Н. В спектрах ЯМР ¹³С наиболее характеристическим является сигнал метинового С⁵ пиррола (62.7–67.2 м.д.).

Структура полученных соединений **16** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **16b** (Рисунок 12).

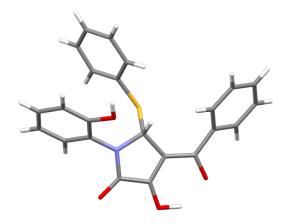


Рисунок 12 – Структура соединения **16b** согласно данным РСА (ССDC 2063343)

<u>В результате</u> нам удалось разработать метод получения 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов на основе взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с тиолами. Исследованы границы применимости метода. Показано, что метод носит общий характер для широкого круга субстратов и характеризуется хорошими и высокими выходами продуктов. К достоинствам метода можно отнести отсутствие использования катализаторов, быстроту протекания реакции, а также возможность успешного масштабирования загрузки субстратов.

2.4.2 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиолами

Реакции пирролохиноксалинтрионов **4a,b,q** с тиолами протекают в мягких условиях. Ожидаемая атака тиольной группы на атом С^{3a} осуществлялась без дальнейшей циклизации. Продукты присоединения **17a-с** образуются при кратковременном перемешивании смеси реагентов в сухом ацетонитриле при комнатной температуре (Схема 49) [167].

Схема 49 — Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиолами — синтез продуктов присоединения

Соединения 17 обладают низкой стабильностью в растворах, вероятно, из-за диссоциации на исходные вещества, осложненной гидролизом. Вследствие этого, мы решили не проводить дальнейшее исследование данной реакции.

Структура полученных соединений **17** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **17b** (Рисунок 13).

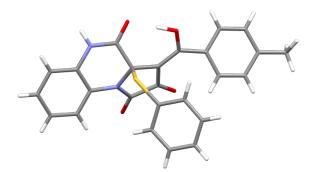


Рисунок 13 — Структура соединения **17b** согласно данным РСА (ССDC 2063342)

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Общие сведения

Спектры ¹H, ¹³С ЯМР и ¹⁹F регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD (при 101, 400 и 377 МГц соответственно) при 40 °C (313 K) или 30 °C (303K) в ДМСО-d₆ или пиридине-d₅ с использованием пика остаточного CHCl₃, растворителя (CHCl₃: $\delta_H = 7.26$ м. д., $\delta_C = 77.16$ м. д.; ДМСО-d₆: $\delta_H = 2.50$ м. д., $\delta_C =$ 39.52 м. д.; пиридин- d_5 : $\delta_H = 8.71$ м. д., $\delta_C = 149.84$ м. д.) в качестве внутренних стандартов. Элементный анализ проводили на анализаторе vario Micro cube. Анализы ВЭЖХ проводили на приборе Hitachi Chromaster, оснащенном детектором PDA Hitachi Chromaster 5430. Условия ВЭЖХ-УФ были следующими: длина волны 254 нм; растворитель А, Н₂О; растворитель В, ацетонитрил; Гравитационная колонка NUCLEODUR C18 3 мкм, 4×150 мм; температура колонки 35 °C; скорость потока 1,5 мл·мин-1; программа градиента: 0-8,0 мин, %B = 30-100 % градиент, 8,0-9,5 мин, %B = 100 %, 9,5-11,0 мин, %B = 100-30 % градиент, 11,0-11,7 мин, %B = 30 %. Рентгеноструктурный анализ был выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с использованием источника рентгеновского излучения Мо (МоКа 0,71073 Å), сканирование при 295(2) К. ССDC 1858287 (для соединения 12d), 2294799 (для соединения 13b), ССDС 2294798 (для соединения 14a), ССDС 2294800 (для соединения 15d), CCDC 2063343 (для соединения 16b), CCDC 2063342 (для соединения 17b) содержат дополнительные кристаллографические данные для исследований, обсуждаемых в этой работе. Данные были получены бесплатно из электронных ресурсов Кембриджского центра кристаллографических данных www.ccdc.cam.ac.uk/structures. Для через колоночной хроматографии использовался силикагель 0,035-0,070 мм, 60 Å (Acros). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена метолом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol и Merck Silica gel 60 F254, проявляли парами иода и УФ-лампой (254 нм). Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристальном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (МоК α -излучение, 295(2) K, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [168]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [169] и уточнена полноматричным МНК по F2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [169] с графическим интерфейсом OLEX2 [170] или WinGX [171]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*.

3.2 Синтез исходных реагентов

Все используемые в работе растворители, а также тиосемикарбазид, 1-фенилтиосемикарбазид, 4-(о-фторфенил)тиосемикарбазид, о-аминотиофенол, L-цистеин, N-ацетил-L-цистеин и тиолы были приобретены у коммерческих орагнизаций и использовались в том виде, в котором были получены. Ацетонитрил и N,N-диметилформамид были высушены над активированными молекулярными ситами 4Å. Безводный 1,4-диоксан был получен путем кипячения с обратным холодильником над натрием и последующей перегонкой.

Синтез исходных соединений осуществлялся с использованием коммерчески доступных химических реактивов квалификации "ч" и "хч". Все реакции проводили с использованием свежеперегнанных и сухих растворителей. Подготовка реагентов, очистка и осушка растворителей производились по общепринятым методикам [172].

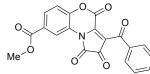
3.2.1 Общая методика получения пирролобензоксазинтрионов 2

Раствор (Z)-3-(2-оксо-2-R-этилиден)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-она **1** (3 ммоль) и оксалилхлорида (4.5 ммоль) кипятили с обратным холодильником в безводном хлороформе (15 мл) в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем и высушивали с получением пирролобензоксазинтриона **2**.

$$O_2N$$

3-Бензоил-8-нитро-1H-бензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-1,2,4-трион (2j).

Фиолетовое кристаллическое вещество (0.732 г, 64%); т.пл. 198-200 °C (хлороформ); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.11 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 8.18 (дд, J = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 8.13 (дд, J = 7.9, 1.3 Гц, 2H), 7.75 – 7.69 (м, 1H), 7.62 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.56 (т, J = 7.7 Гц, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.4, 178.3, 153.6, 152.0, 144.6, 144.1, 143.4, 136.0, 134.5, 129.4 (2C), 128.7 (2C), 121.3, 121.1, 118.4, 113.7, 110.3. Найдено, %: C, 59.09; H, 2.24; N, 7.74. $C_{18}H_8N_2O_7$. Вычислено, %: C, 59.35; H, 2.21; N, 7.69.



Метил 3-бензоил-1,2,4-триоксо-2,4-дигидро-1H- бензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-8-карбоксилат (2k).

Фиолетовое кристаллическое вещество (0.96 г, 85 %); т.пл. 203-205 °C (хлороформ); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.94 (д, J = 2.0 Гц, 1Н), 8.20 – 8.07 (м, 2Н), 7.89 (дд, J = 8.5, 2.1 Гц, 1Н), 7.71 (т, J = 7.3 Гц, 1Н), 7.56 (т, J = 7.7 Гц, 2Н), 7.49 (д, J = 8.6 Гц, 1Н), 3.93 (с, 3Н). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.5, 178.7, 164.8, 153.6, 152.4, 144.3, 143.4, 136.1, 134.4, 129.4 (2C), 128.6 (2C), 126.8, 126.7, 121.1, 117.8, 116.0, 113.3, 52.5. Найдено, %: C, 63.39; H, 2.97; N, 3.75. С₂₀Н₁₁NO₇. Вычислено, %: C, 63.67; H, 2.94; N, 3.71.

3.2.2 Общая методика получения хиноксалин-2-онов 3р-ѕ

Смесь (Z)-3-(2-арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она **3** (1.0 ммоль), К₂СО₃ (2.0 ммоль, 276 мг), алкилгалогенида (1.1 ммоль) и ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем смесь 20 мл дистиллированной воды и продукт экстрагировали выливали дихлорметаном (20 мл, затем трижды по 10 мл). Объединенные органические фракции сушили над CaCl₂ (около 5 г). Неорганическую соль отфильтровывали, раствор выпаривали досуха В вакууме. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 5 мл толуола (если осадок не образовывался, к раствору добавляли соответствующее количество гексана) для получения желаемого хиноксалин-2-она **3р-s**.

ме (Z)-1-Метил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3,4дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он (3p).

Оранжевое кристаллическое вещество (0.24 г, 86 %); т.пл. 186-187 °C (толуол); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.85 (уш.с, 1Н), 7.99 (м, 2Н), 7.60–7.52 (м, 4Н), 7.43 (м, 1Н), 7.28–7.22 (м, 2Н), 6.87 (с, 1Н), 3.61 (с, 3Н). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 155.3, 144.7, 138.5, 131.8, 128.7 (2С), 128.3, 126.9 (2С), 124.6, 124.2, 124.0, 116.9, 115.0, 89.5, 29.7. Найдено, %: С 73.56; Н 5.09; N 10.31. С₁₇Н₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 73.37; Н 5.07; N 10.07.

(Z)-1-Бензил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3,4дигидрохиноксалин-2(1H)-он (3q).

Оранжевое кристаллическое вещество (0.29 г, 83 %); т.пл. 181-183 °C (толуол); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14.07 (уш.с, 1Н), 8.07 (м, 2Н), 7.55–7.46 (м, 3Н), 7.37–7.23 (м, 6Н), 7.17–7.04 (м, 4Н), 5.47 (с, 2Н). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 190.1, 156.7, 144.6, 138.9, 135.3, 131.9, 129.0 (2С), 128.5 (2С), 127.7 (2С), 127.5 (2С), 126.7 (2С), 125.6, 124.4, 123.9, 116.9, 115.3, 91.4, 46.6. Найдено, %: С 77.57; Н 5.03; N 7.93. С₂₃Н₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

(Z)-1-Бензил-3-(2-оксо-2-(n-толил)этилиден)-3,4дигидрохиноксалин-2(1H)-он (3r).

Оранжевое кристаллическое вещество (0.30 г, 81 %); т.пл. 208ме 210 °C (толуол); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8 13.96 (уш.с, 1Н), 7.97 (м, 2Н), 7.37–7.03 (м, 12Н), 5.48 (с, 2Н), 2.43 (с, 3Н). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): 8 190.0, 156.8, 144.3, 142.5, 136.4, 135.3, 129.2 (2С), 128.9 (2С), 128.2, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8 (2С), 125.7, 124.3, 123.7, 116.8, 115.3, 91.4, 46.5, 21.5. Найдено, %: С 78.49; Н 5.47; N 7.71. С₂₄Н₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.47; N 7.60.

(Z)-1-Бензил-3-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден)-3,4дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он (3s).

Оранжевое кристаллическое вещество (0.35 г, 80 %); т.пл. 192-194 °C (толуол); ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14.06 (с, 1H), 7.93 – 7.89 (м, 2H), 7.62 – 7.59 (м, 2H), 7.35 – 7.31 (м, 3H), 7.30 – 7.25 (м, 4H), 7.16 – 7.12 (м, 2H), 7.04 (с, 1H), 5.47 (с, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 188.8, 156.7, 145.1, 137.9, 135.4, 132.0 (2C), 131.9, 131.8, 129.2 (2C), 128.7, 128.4, 127.9, 126.9 (2C), 125.6, 124.6, 124.4, 117.2, 115.5, 91.2, 46.8. Найдено, %: C, 63.59; H, 3.99; N, 6.52. С₂₃Н₁₇ВгN₂O₂. Вычислено, %: C, 63.75; H, 3.95; N, 6.47.

3.2.3 Общая методика получения пирролохиноксалинтрионов 4

Раствор (Z)-3-(2-оксо-2-R-этилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она **3** (3 ммоль) и оксалилхлорида (4.5 ммоль) кипятили с обратным холодильником в безводном хлороформе (15 мл) в течение 2 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем и высушивали с получением пирролохиноксалинтриона **4**.

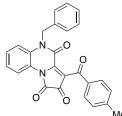
Темно-фиолетовое кристаллическое вещество (0.795 г, 72 %); т.пл. 274-276 °C (хлороформ); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.74 (c, 1H), 8.82 (д,

J = 1.7 Гц, 1H), 8.48 – 8.40 (м, 1H), 8.09 (дд, J = 8.7, 1.7 Гц, 1H), 8.06 – 7.99 (м, 3H), 7.68 (ддд, J = 8.2, 6.8, 1.4 Гц, 1H), 7.61 (ддд, J = 8.2, 6.9, 1.3 Гц, 1H), 7.27 – 7.20 (м, 2H), 7.18 – 7.14 (м, 1H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.5, 179.2, 155.5, 153.5, 151.2, 135.3, 134.7, 132.2 (2C), 129.4, 128.8, 128.1, 127.7, 126.8, 126.1, 125.2, 124.2, 123.5, 122.1, 116.5, 115.2, 110.8. Найдено, %: C, 71.50; H, 3.30; N, 7.65. С₂₂H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C, 71.74; H, 3.28; N, 7.61.

N O O

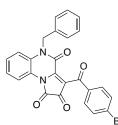
3-Бензоил-5-бензилпирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)-трион (4q).

Темно-фиолетовое кристаллическое вещество (0.882 г, 72 %); т.пл. 199-201 °C (хлороформ); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (дд, *J* = 8.5, 1.4 Гц, 1H), 8.15 – 8.08 (м, 2H), 7.68 – 7.62 (м, 1H), 7.52 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.36 – 7.32 (м, 1H), 7.32 – 7.29 (м, 1H), 7.29 – 7.26 (м, 3H), 7.26 – 7.23 (м, 2H), 7.22 – 7.17 (м, 1H), 5.28 (с, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.6, 178.8, 155.2, 153.9, 150.2, 137.2, 135.1, 133.6, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 126.5 (2C), 126.4, 125.1, 124.7, 123.2, 116.5, 115.3, 110.7, 44.8. Найдено, %: C, 73.28; H, 3.99; N, 6.92. С₂₅Н₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C, 73.52; H, 3.95; N, 6.86.



5-Бензил-3-(4-метилбензоил)пирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)-трион (4r).

Темно-фиолетовое кристаллическое вещество (1.026 г, 81 %); т.пл. 192-194 °C (хлороформ); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (дд, J = 8.5, 1.5 Гц, 1H), 8.05 – 7.98 (м, 2H), 7.34 – 7.31 (м, 4H), 7.29 – 7.25 (м, 5H), 7.21 – 7.17 (м, 1H), 5.28 (с, 2H), 2.39 (с, 3H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 179.0, 155.2, 153.9, 149.9, 144.2, 135.1, 134.8, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.3, 126.5 (2C), 126.4, 125.0, 124.6, 123.2, 116.5, 115.3, 110.9, 44.8, 21.1. Найдено, %: C, 73.48; H, 4.53; N, 6.67. С₂₆Н₁₈N₂O₄. Вычислено, %: C, 73.92; H, 4.30; N, 6.63.



5-Бензил-3-(4-бромбензоил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трион (4s).

Темно-фиолетовое кристаллическое вещество (1.125 г, 77 %); т.пл. 202-203 °C (хлороформ); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.54 – 8.48 (м, 1H), 8.07 – 8.01 (м, 2H), 7.75 – 7.70 (м, 2H), 7.35 – 7.30 (м, 2H), 7.29 – 7.24

(M, 4H), 7.23 - 7.17 (M, 2H), 5.28 (c, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.8, 178.5, 155.2, 153.9, 150.5, 136.4, 135.0, 131.6 (2C), 130.8 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 127.3, 126.5 (2C), 126.4, 125.2, 124.7, 123.1, 116.5, 115.3, 110.0, 44.9. Найдено, %: C, 61.62; H, 3.10; N, 5.75. $C_{25}H_{15}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C, 61.39; H, 3.13; N, 5.80.

3.2.4 Общая методика получения N^4 -замещенных тиосемикарбазидов 5

К раствору производных изотиоцианата (5 ммоль) в 10 мл этанола добавляли при постоянном перемешивании в течение 2 ч по каплям раствор суспензии гидразин моногидрата (5 ммоль) в 5 мл этанола, охлажденного на ледяной бане при 0 °С (Схема 50). Полученные тиосемикарбазиды выдерживали в холодильнике в течение ночи и после образования кристаллов отфильтровывали, промывали холодным этанолом и высушивали.

$$R_{N} \subset S$$
 + $H_{2}N-NH_{2}$, $H_{2}O$ EtOH, $0^{\circ}C$, $2^{\circ}A$ $H_{2}N$ $H_{2}N$ R S **5b-d** (44-66%)

Схема 50 — Синтез N^4 -замещенных тиосемикарбазидов **5**

Синтезировано 3 соединения: 4-метилтиосемикарбазид (**5b**, выход 44 %), 4этилтиосемикарбазид (**5c**, выход 52 %), 4-фенилтиосемикарбазид (**5d**, выход 66 %).

3.2.5 Общая методика получения тиосемикарбазонов карбонильных соединений 11

К горячему раствору тиосемикарбазида (0.91 г, 10 ммоль) в 30 мл этанола добавляли по каплям раствор соответствующего карбонильного соединения (10 ммоль) в 15 мл этанола в течение 30 минут (Схема 51). Смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов, отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме.

Схема 51 – Синтез тиосемикарбазонов карбонильных соединений 11

Синтезировано 9 соединений: тиосемикарбазон бензальдегида (**11a**, выход 78 %), тиосемикарбазон *о*-фторбензальдегида (**11b**, выход 73 %), тиосемикарбазон *о*-нитробензальдегида (**11c**, выход 70 %), тиосемикарбазон салицилового альдегида (**11d**, выход 83 %), тиосемикарбазон *п*-гидроксибензальдегида (**11e**, выход 90 %), тиосемикарбазон анисового альдегида (**11f**, выход 76 %), тиосемикарбазон никотинового альдегида (**11g**, выход 67 %), тиосемикарбазон изатина (**11h**, выход 60 %), тиосемикарбазон 5-бромизатина (**11i**, выход 53 %).

3.3 Синтез *N,S*-гетероциклических соединений

3.3.1 Общая методика получения пирролотиадиазолов 6

Смесь 0.3 ммоль пирролохиноксалинтриона **4** (**4а-е,i,j,k-о,s**) и 0.3 ммоль тиосемикарбазида или его N^4 -замещенного производного в 2 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 20 минут, затем охлаждали. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем.

2-Амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7aH)-он (6a).

Красное кристаллическое вещество (0.067 г, 57 %); т.пл. 287-289 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.05 (c, 1H), 13.10 (c, 1H), 7.75 – 7.69 (c, 2H), 7.67 (дд, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.45 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 7.35 (дд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 7.33 – 7.26 (м, 3H), 7.25 – 7.20 (м, 1H), 7.15 (c, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.5, 163.5, 161.1, 156.1, 145.4, 140.3, 130.1, 129.3, 128.7, 128.0, 127.6 (2C), 126.4 (2C), 125.0 (2C), 117.9, 116.0, 82.9.

Найдено, % C, 58.31; H, 3.35; N, 17.89; S, 8.19. С₁₉Н₁₃N₅O₃S. Вычислено, % C, 58.52; H, 3.33; N, 17.82; S, 8.22.

2-Амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-(*n*-толил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6b).

Красное кристаллическое вещество (0.064 г, 53 %); т.пл. 274-

 $^{\text{H}_2\text{N}}$ 276 °C (уксусная кислота); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.01 (c, 1H), 13.10 (c, 1H), 7.66 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.45 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 7.38 – 7.28 (м, 2H), 7.13 (c, 2H), 7.08 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 2.20 (c, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.7, 161.1, 160.7, 156.2, 145.4, 137.5, 137.4, 130.2, 129.4, 128.7, 128.2 (2C), 126.3 (2C), 125.1 (2C), 118.1, 116.0, 82.8, 20.4. Найдено, % C, 59.25; H, 3.73; N, 17.27; S, 7.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_{5}\text{O}_{3}\text{S}$. Вычислено, % C, 59.02; H, 3.75; N, 17.30; S, 7.88.

2-Амино-7а-(4-хлорфенил)-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6c).

Красное кристаллическое вещество (0.100 г, 78 %); т.пл. 290-292 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.12 (c, 1H), 13.10 (c, 1H), 7.76 – 7.70 (м, 2H), 7.68 (дд, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.46 (ддд, J = 8.4, 7.3, 1.4 Гц, 1H), 7.38 – 7.27 (м, 4H), 7.19 (c, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.4, 161.2, 160.8, 156.1, 145.4, 139.5, 132.6, 130.1, 129.4, 128.7, 128.5 (2C), 127.5 (2C), 125.0 (2C), 117.5, 116.0, 82.4. Найдено, % C, 53.59; H, 2.84; N, 16.45; S, 7.53. С₁₉H₁₂ClN₅O₃S. Вычислено, % C, 53.31; H, 2.86; N, 16.53; S, 7.49.

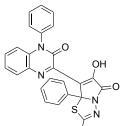
2-Амино-7а-(4-бромфенил)-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6d).

Красное кристаллическое вещество (0.107 г, 76 %); т.пл. 294-296 °C (уксусная кислота); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.13 (c, 1H), 13.14 (c, 1H), 7.71 – 7.64 (м, 3H), 7.51 – 7.43 (м, 3H), 7.37 – 7.30 (м, 2H), 7.20 (c, 2H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.4, 161.2, 160.8, 156.1, 145.3, 140.0, 139.9, 130.5 (2C), 130.1, 129.4, 128.8 (2C), 125.0 (2C), 121.2, 117.4, 116.1, 82.5. Найдено, % C, 48.52; H,

2.57; N, 14.89; S, 6.82. С₁₉H₁₂BrN₅O₃S. Вычислено, % С, 48.27; H, 2.59; N, 14.94; S, 6.80.

2-Амино-6-гидрокси-7а-(4-нитрофенил)-7-(3-оксо-3,4дигидрохиноксалин-2-ил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6e).

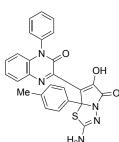
Красное кристаллическое вещество (0.084 г, 64 %); т.пл. 289-291 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.22 (c, 1H), 13.13 (c, 1H), 8.18 – 8.12 (м, 2H), 8.05 – 7.99 (м, 2H), 7.75 – 7.70 (м, 1H), 7.46 (ддд, J = 8.4, 7.3, 1.4 Гц, 1H), 7.38 – 7.23 (м, 4H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.3, 161.4, 156.2, 147.8, 147.2, 145.3, 130.0, 129.5, 128.8, 128.7, 128.2 (2C), 125.1, 125.0, 123.9, 122.8 (2C), 116.1, 82.4. Найдено, % C, 52.29; H, 2.77; N, 19.26; S, 7.35. С₁₉H₁₂N₆O₅S. Вычислено, % C, 52.01; H, 2.74; N, 19.33; S, 7.39.



2-Амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6f).

Красное кристаллическое вещество (0.090 г, 64 %); т.пл. 279-

 $^{\text{H}_2\text{N}^{\dagger}}$ 281 °C (уксусная кислота); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.74 (c, 1H), 9.00 (c, 1H), 7.82 – 7.78 (м, 1H), 7.78 – 7.73 (м, 2H), 7.68 – 7.64 (м, 2H), 7.51 – 7.44 (м, 3H), 7.40 – 7.38 (м, 3H), 7.17 (c, 2H), 6.51 (ддд, J = 8.0, 6.7, 1.8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.5, 160.9, 155.9, 145.2, 139.4, 135.2, 132.1, 131.4, 130.5, 130.1 (2C), 129.6, 129.2, 128.1, 128.0 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 126.5 (2C), 125.6, 125.1, 115.7, 83.1. Найдено, % C, 64.06; H, 3.70; N, 14.93; S, 6.90. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, % C, 64.23; H, 3.67; N, 14.98; S, 6.86.



2-Амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-(*n*-толил)пирроло[2,1*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6g).

Красное кристаллическое вещество (0.090 г, 62 %); т.пл. 266- $^{\text{H}_2\text{N}}$ 268 °C (уксусная кислота); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.73 (c, 1H), 8.96 (c, 1H), 7.68 – 7.58 (м, 6H), 7.48 (д, J = 7.6 Гц, 3H), 7.44 – 7.36 (м, 2H),

7.11 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 6.54 – 6.47 (м, 1H), 2.27 (с, 3H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-

 d_6) δ 162.1, 155.9, 153.0, 147.0, 136.3, 135.2, 132.1, 131.3, 130.1 (2C), 129.6, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 126.8, 126.4, 125.0, 118.3, 115.7, 90.4, 20.6. Найдено, % C, 64.85; H, 3.98; N, 14.54; S, 6.66. $C_{26}H_{19}N_5O_3S$. Вычислено, % C, 65.07; H, 3.95; N, 14.51; S, 6.69.

OH CI S N H₂N 2-Амино-7а-(4-хлорфенил)-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6h).

Красное кристаллическое вещество (0.089 г, 59 %); т.пл. 271-

 $^{\text{H}_2\text{N}}$ 273 °C (уксусная кислота); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.69 (c, 1H), 7.86 – 7.74 (м, 3H), 7.69 – 7.56 (м, 3H), 7.50 – 7.33 (м, 6H), 7.21 (с, 2H), 6.51 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.3, 161.0, 155.7, 145.2, 139.4, 135.2, 132.6, 131.4, 130.5, 130.1, 130.0, 129.6, 129.3, 128.5 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 127.5 (2C), 125.6, 125.1, 117.7, 115.8, 82.6. Найдено, % C, 59.82; H, 3.21; N, 13.95; S, 6.39. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClN}_{5}\text{O}_{3}\text{S}$. Вычислено, % C, 60.01; H, 3.19; N, 13.99; S, 6.36.

 O_2N O_2N

2-Амино-6-гидрокси-7а-(4-нитрофенил)-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7аH)-он (6i).

Красное кристаллическое вещество (0.088 г, 57%); т.пл. 268-

 $^{\text{H}_2\text{N}^{'}}$ 270 °C (уксусная кислота); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.92 (c, 1H), 9.15 (c, 1H), 8.15 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.87 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.70 – 7.58 (м, 3H), 7.56 – 7.44 (м, 2H), 7.43 – 7.32 (м, 3H), 6.88 (c, 1H), 6.52 (дд, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 183.2, 161.9, 158.8, 155.8, 151.9, 146.7, 146.6, 135.1, 131.7, 131.3, 130.2 (2C), 130.1, 129.6, 128.3, 127.9, 127.8, 127.5, 125.0, 122.4 (2C), 120.1, 117.3, 115.7, 89.5. Найдено, % C, 58.59; H, 3.15; N, 16.40; S, 6.26. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_{6}\text{O}_{5}\text{S}$. Вычислено, % 58.73; H, 3.13; N, 16.44; S, 6.29.

H O OH S S S N N

6-Гидрокси-2-(метиламино)-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-(тиофен-2-ил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6j).

 $^{\text{HN}}_{\text{Me}}$ Красное кристаллическое вещество (0.067 г, 54 %); т.пл. 240-242 °C (уксусная кислота); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.05 (c, 1H), 13.12 (c,

1H), 7.68 (дд, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.53 (кв, J = 4.7 Гц, 1H), 7.47 (тд, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 7.39 – 7.32 (м, 3H), 7.21 (дд, J = 3.6, 1.4 Гц, 1H), 6.88 (дд, J = 5.1, 3.6 Гц, 1H), 2.86 (д, J = 4.7 Гц, 3H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.1, 159.7, 155.9, 146.9, 144.9, 129.3, 128.9, 128.7, 126.4, 126.1, 126.0, 124.9, 124.2, 123.6, 116.0 (2C), 79.2, 30.3. Найдено, % C, 52.35; H, 3.16; N, 16.98; S, 15.54. $C_{18}H_{13}N_5O_3S_2$. Вычислено, % C, 52.54; H, 3.18; N, 17.02; S, 15.58.

2-(Этиламино)-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6k).

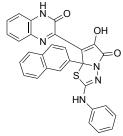
Красное кристаллическое вещество (0.075 г, 60%); т.пл. 246-

 $^{\text{HN}}$ Et 248 °C (уксусная кислота); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.07 (c, 1H), 13.09 (c, 1H), 7.74 – 7.69 (м, 2H), 7.67 (дд, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.51 (т, J = 5.3 Гц, 1H), 7.47 – 7.42 (м, 1H), 7.36 – 7.33 (м, 1H), 7.32 – 7.27 (м, 3H), 7.25 – 7.20 (м, 1H), 3.22 (кв.т, J = 7.6, 5.7 Гц, 2H), 1.11 (т, J = 7.2 Гц, 3H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.5, 160.9, 156.1, 145.2, 140.3, 130.0, 129.2, 128.7, 128.5, 128.0, 127.7, 127.6 (2C), 126.3 (2C), 124.9, 124.8, 116.0, 82.4, 38.6, 14.0. Найдено, % C, 59.96; H, 4.12; N, 16.75; S, 7.60. С2₁Н₁₇N₅O₃S. Вычислено, % C, 60.13; H, 4.09; N, 16.70; S, 7.64.

N O OH OH N N HN

7а-(4-Хлорфенил)-2-(этиламино)-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6l).

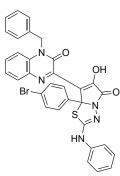
Красное кристаллическое вещество (0.083 г, 52 %); т.пл. 271- $_{\text{HN}}^{\text{N}}$ 273 °C (уксусная кислота); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.69 (с, 1H), 7.83 – 7.79 (м, 1H), 7.78 – 7.74 (м, 2H), 7.67 – 7.59 (м, 3H), 7.58 – 7.53 (м, 1H), 7.46 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.44 – 7.35 (м, 5H), 6.52 – 6.49 (м, 1H), 3.24 – 3.19 (м, 2H), 1.11 (т, J = 7.2 Гц, 3H). Не удалось получить данные 13 С ЯМР спектра для соединения **61** ввиду его плохой растворимости. Найдено, % C, 61.00; H, 3.83; N, 13.25; S, 6.09. С₂₇H₂₀ClN₅O₃S. Вычислено, % C, 61.19; H, 3.80; N, 13.21; S, 6.05.



6-Гидрокси-7а-(нафтален-2-ил)-7-(3-оксо-3,4дигидрохиноксалин-2-ил)-2-(фениламино)пирроло[2,1b][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6m).

Красное кристаллическое вещество (0.093 г, 60%); т.пл. 256-

258 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.23 (с, 1H), 13.19 (с, 1H), 10.06 (с, 1H), 8.43 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.94 (м, 1H), 7.87 – 7.80 (м, 3H), 7.79 – 7.76 (м, 1H), 7.60 – 7.56 (м, 2H), 7.51 – 7.44 (м, 3H), 7.40 – 7.35 (м, 1H), 7.34 – 7.28 (м, 3H), 7.03 – 6.98 (м, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 161.7, 158.8, 156.3, 145.8, 139.6, 137.2, 132.5, 131.9, 130.5, 129.6, 128.9, 128.8 (2C), 128.1, 127.3, 127.1, 126.5, 126.3, 126.3, 125.4, 125.1, 125.0, 123.8, 122.6, 118.5, 118.3 (2C), 116.1, 81.6. Найдено, % С, 67.11; H, 3.73; N, 13.58; S, 6.15. С₂₉Н₁₉N₅O₃S.

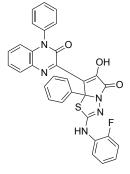


Вычислено, % C, 67.30; H, 3.70; N, 13.53; S, 6.19.

7-(4-Бензил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-(фениламино)пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6n).

260 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.77 (c, 1H), 10.08 (c, 1H), 7.78 (дд, J = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 7.76 – 7.72 (м, 2H), 7.61 – 7.56 (м, 2H), 7.53 – 7.49 (м, 2H), 7.46 (дд, J = 6.5, 1.6 Гц, 2H), 7.45 – 7.37 (м, 1H), 7.36 – 7.30 (м, 2H), 7.30 – 7.26 (м, 3H), 7.25 – 7.21 (м, 2H), 7.05 – 7.00 (м, 1H), 5.56 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 5.37 (д, J = 16.0 Гц, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 160.9, 159.0, 155.6, 144.2, 139.7, 139.6, 134.8, 130.7 (2C), 129.8, 129.4, 129.2, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.4, 127.1, 126.8 (2C), 125.2, 125.0, 122.6, 121.4, 118.4 (2C), 116.4, 115.7, 81.5, 46.0. Найдено, % C, 60.17; H, 3.46; N, 10.96; S, 5.00. С₃₂H₂₂BrN₅O₃S. Вычислено, % C, 60.38; H, 3.48; N, 11.00; S, 5.04.

Красное кристаллическое вещество (0.101 г, 53 %); т.пл. 259-



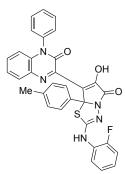
2-((2-Фторфенил)амино)-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6о).

Красное кристаллическое вещество (0.125 г, 74%); т.пл. 266-

268 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.69 (c, 1H), 9.85 (c, 1H), 8.15 – 8.06 (м, 1H), 7.85 – 7.81 (м, 3H), 7.68 – 7.58 (м, 3H), 7.49 – 7.45 (м, 1H), 7.42 (дд, J = 7.6, 1.7 Гц, 2H), 7.40 – 7.32 (м, 3H), 7.29 – 7.24 (м, 2H), 7.22 – 7.16 (м, 1H), 7.13 – 7.07 (м, 1H), 6.53 (дд, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 161.5, 159.8, 159.4, 155.7, 152.5 (д, J = 245.8 Гц), 145.6, 139.9, 135.1, 131.5, 130.7, 130.1 (д, J = 7.0 Гц, 2С), 129.6 (2С), 128.2, 127.9 (2С), 127.8 (2С), 127.3 (д, J = 11.3 Гц), 126.4 (2С), 126.0, 125.2, 124.5 (д, J = 3.5 Гц),

MГц, DMSO-d₆) δ -128.59. Найдено, % C, 66.09; H, 3.61; N, 12.51; S, 5.74. $C_{31}H_{20}FN_5O_3S$. Вычислено, % C, 66.30; H, 3.59; N, 12.47; S, 5.71.

124.2 (д, J = 7.4 Гц), 122.3, 118.8, 115.9, 115.3 (д, J = 18.9 Гц), 81.8. ¹⁹F ЯМР (377



2--((2-Фторфенил)амино)-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-(n-толил)-пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7аH)-он (6р).

Кирпично-красное кристаллическое вещество (0.105 г, 61 %); т.пл.

252-254 °C (уксусная кислота); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

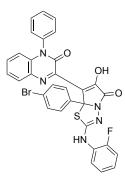
13.64 (c, 1H), 9.81 (c, 1H), 8.08 (тд, J = 8.3, 1.7 Γ ц, 1H), 7.82 (дд, J = 7.6, 1.9 Γ ц, 1H), 7.72 – 7.67 (м, 2H), 7.65 – 7.60 (м, 2H), 7.51 – 7.45 (м, 2H), 7.45 – 7.38 (м, 3H), 7.28 – 7.22 (м, 1H), 7.22 – 7.17 (м, 1H), 7.16 – 7.07 (м, 3H), 6.53 (дд, J = 7.9, 1.8 Γ ц, 1H), 2.23 (c, 3H). ¹³C ЯМР (101 М Γ ц, DMSO-d_o) δ 161.5, 159.8, 159.0, 155.7, 152.5 (д, J = 245.4 Γ ц), 145.7, 137.6, 137.0, 135.1, 131.5, 130.9, 130.1 (д, J = 6.9 Γ ц, 2C), 129.6 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.3 (д, J = 11.1 Γ ц), 126.3 (2C), 126.1, 125.2, 124.5 (д, J = 3.7 Γ ц), 124.2 (д, J = 7.3 Γ ц), 122.2, 119.0, 115.9, 115.2 (д, J = 18.8 Γ ц), 81.7, 20.3. ¹⁹F ЯМР (377 М Γ ц, DMSO-d_o) δ -128.57. Найдено, % C, 66.58; H, 3.88; N, 12.22; S, 5.61. Γ 32422 Γ 7503S. Вычислено, % C, 66.77; H, 3.85; N, 12.17; S, 5.57.

7а-(4-Хлорфенил)-2-((2-фторфенил)амино)-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7аH)-он (6q).

Кирпично-красное кристаллическое вещество (0.125 г, 70 %); т.пл.

256-258 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.70 (c, 1H), 9.80 (c, 1H), 8.13 (тд, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.89 – 7.82 (м, 1H), 7.79 – 7.73 (м, 2H), 7.65 – 7.55 (м, 3H), 7.52 – 7.48 (м, 2H), 7.45 – 7.37 (м, 4H), 7.30 – 7.19 (м, 2H), 7.13 – 7.05 (м, 1H), 6.52 – 6.48 (м, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 161.6, 159.4, 159.1, 155.4, 152.3 (д, J = 245.5 Гц), 145.9, 139.4, 135.0, 131.7, 130.4, 130.2 (2C), 130.0 (д, J = 7.4 Гц, 2C), 129.5 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.4 (д, J = 11.1 Гц), 126.2, 125.4, 124.7 (д, J = 3.5 Гц), 124.5 (д, J = 7.2 Гц), 122.6, 121.6, 118.1, 115.7, 115.1 (д, J = 18.8 Гц), 81.3. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -

128.46. Найдено, % С, 62.21; H, 3.24; N, 11.80; S, 5.42. С₃₁H₁₉ClFN₅O₃S. Вычислено,



% C, 62.47; H, 3.21; N, 11.75; S, 5.38.

7a-(4-Бромфенил)-2-((2-фторфенил)амино)-6-гидрокси-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7aH)-он (6r).

Кирпично-красное кристаллическое вещество (0.132 г, 69 %); т.пл.

266-268 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.75 (c, 1H), 9.86 (c, 1H), 8.09 (тд, J = 8.2, 1.7 Гц, 1H), 7.87 – 7.83 (м, 1H), 7.81 – 7.76 (м, 2H), 7.69 – 7.58 (м, 3H), 7.56 – 7.52 (м, 2H), 7.49 – 7.38 (м, 4H), 7.30 – 7.17 (м, 2H), 7.14 – 7.07 (м, 1H), 6.56 – 6.52 (м, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 161.6, 159.6, 159.4, 155.7, 152.5 (д, J = 245.4 Гц), 145.6, 139.5, 135.1, 131.6, 130.7, 130.6 (2C), 130.1 (д, J = 7.3 Гц, 2C), 129.6 (2C), 128.8 (2C), 127.9 (2C), 127.2 (д, J = 11.1 Гц), 126.0, 125.2, 124.5 (д, J = 3.6 Гц), 124.3 (д, J = 7.4 Гц), 122.3, 121.5, 118.3, 115.9, 115.3 (д, J = 18.8 Гц), 81.4. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ - 128.53. Найдено, % C, 57.97; H, 3.01; N, 10.98; S, 5.05. C₃₁H₁₉BrFN₅O₃S. Вычислено, % C, 58.13; H, 2.99; N, 10.93; S, 5.01.

2-((2-Фторфенил)амино)-6-гидрокси-7а-(4-нитрофенил)-7-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-он (6s).

Кирпично-красное кристаллическое вещество (0.138 г, 76 %); т.пл.

257-259 °C (уксусная кислота); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.99 (c, 1H), 9.75 (c, 1H), 8.24 – 8.12 (м, 2H), 8.04 – 7.89 (м, 2H), 7.72 – 7.59 (м, 4H), 7.48 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.44 – 7.33 (м, 3H), 7.28 – 7.15 (м, 2H), 7.13 – 7.06 (м, 2H), 6.53 (д, J = 8.0 Гц, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 161.8, 159.6, 159.5, 155.8, 152.7 (д, J = 245.5 Гц), 145.6, 135.1, 135.0, 131.7, 130.5, 130.2 (д, J = 7.1 Гц, 2C), 129.7 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.2 (д, J = 11.0 Гц), 125.9, 125.3, 124.5 (д, J = 3.7 Гц), 124.3 (д, J = 7.3 Гц), 123.0 (2C), 122.4, 120.3, 117.8, 116.0, 115.4 (д, J = 19.0 Гц), 81.4. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -128.61. Найдено, % C, 61.13; H, 3.18; N, 13.89; S, 5.32. C₃₁H₁₉FN₆O₅S. Вычислено, % C, 61.38; H, 3.16; N, 13.85; S, 5.29.

3.3.2 Общая методика получения тиазолов 7

Смесь 0.3 ммоль 1-фенилтиосемикарбазида и 0.3 ммоль пирролобензоксазинтриона **2** (**2a-e,i,n**) в безводном этилацетате (1.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали с получением спиро-тиазолов **7a-g**.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-2-(2-фенилгидразинил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7а).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.123 г, 82 %); т.пл. 179-181 °C (этилацетат). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.60 (уш.с, 1H), 9.82 (с, 1H), 9.36 (с, 1H), 7.89 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 7.38 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 7.24 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.16 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.01 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.89 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.82 (с, 2H), 6.51 (уш.с, 2H), 2.38 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н

ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 184.1, 169.7, 167.1, 163.5, 154.8, 144.8, 141.0, 135.9, 130.7, 130.2, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 128.0, 120.9, 120.8, 119.3, 117.0, 113.0 (2C), 112.6, 79.7, 21.1. Один сигнал углерода невидим в спектре. Найдено, %: C, 62.59; H, 3.99; N, 11.14; S, 6.36. $C_{26}H_{20}N_4O_5S$. Вычислено, %: C, 62.39; H, 4.03; N, 11.19; S, 6.41.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(2-фенилгидразинил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7b).

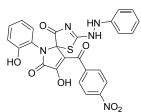
Светло-желтое кристаллическое вещество (0.107 г, 73 %); т.пл. 178-180 °C (этилацетат). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.91 (уш.с, 2H), 9.84 (с, 1H), 9.43 (с, 1H), 8.01 – 7.92 (м, 2H), 7.54 – 7.47 (м, 1H), 7.46 – 7.39 (м, 2H), 7.40 – 7.35 (м, 1H), 7.21 – 7.14 (м, 2H), 7.02 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.90 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.83 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 6.64 (уш.с, 2H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 183.9, 169.8, 167.2, 154.8, 144.7, 140.5, 138.7, 130.8, 130.7, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.3 (2C), 124.7, 123.0, 121.0, 119.3, 117.0, 116.2, 115.6, 113.0 (2C), 80.0. Найдено, %: C, 61.49; H, 3.75; N, 11.56; S, 6.64. C₂₅H₁₈N₄O₅S. Вычислено, %: C, 61.72; H, 3.73; N, 11.52; S, 6.59.

9-(4-Хлорбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(2-фенилгидразинил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7c).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.136 г, 87 %); т.пл. 198-199 °C (этилацетат). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (уш.с, 2H), 9.84 (с, 1H), 9.51 (с, 1H), 8.00 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.41 – 7.34 (м, 1H), 7.17 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 7.01 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.91 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.80 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 6.40 (уш.с, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 181.9, 170.0, 167.2, 165.7, 154.8, 144.5, 143.3, 137.6, 135.3, 130.6, 130.5 (2C), 128.9 (2C), 127.4 (2C), 121.1, 121.0, 119.3, 119.2, 117.0, 113.0, 112.7, 80.4. Один сигнал углерода невидим в спектре. Найдено, %: C, 57.43; H, 3.31; N, 10.79; S, 6.18. С25H₁₇ClN₄O₅S. Вычислено, %: C, 57.64; H, 3.29; N, 10.76; S, 6.15.

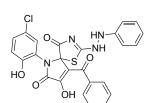
9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(2-фенилгидразинил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7d).

Вг Светло-желтое кристаллическое вещество (0.115 г, 68 %); т.пл. 202-204 °C (этилацетат). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.02 (уш.с, 2H), 9.83 (с, 1H), 9.52 (с, 1H), 7.97 – 7.89 (м, 2H), 7.66 – 7.59 (м, 2H), 7.43 – 7.34 (м, 1H), 7.17 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 7.01 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.91 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.81 (д, J = 6.5 Гц, 2H), 6.40 (уш.с, 2H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 182.0, 170.0, 167.2, 165.8, 154.8, 144.4, 137.9, 130.7 (2C), 130.6 (2C), 130.3 (2C), 130.1, 128.9 (2C), 124.2, 121.1, 121.0, 119.3, 117.0, 116.9, 113.0, 107.4, 80.4. Найдено, %: C, 53.11; H, 3.03; N, 9.91; S, 5.67. С₂₅Н₁₇ВгN₄О₅S. Вычислено, %: C, 53.11; H, 3.03; N, 9.91; S, 5.67.



8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-нитробензоил)-2-(2-фенилгидразинил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7e).

 NO_2 Светло-желтое кристаллическое вещество (0.107 г, 67 %); т.пл. 203-204 °C (этилацетат). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.21 (уш.с, 2H), 9.85 (с, 1H), 9.59 (с, 1H), 8.26 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 8.08 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.37 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.18 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.02 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 6.81 (д, J = 6.8 Гц, 2H), 6.36 (уш.с, 2H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 180.7, 170.1, 167.6, 167.1, 154.7, 148.2, 145.0, 144.3, 130.7, 130.0, 129.7 (2C), 129.0 (2C), 122.5 (2C), 121.2, 121.0, 119.4, 117.1, 116.9, 113.0, 112.5, 80.3. Один сигнал углерода невидим в спектре. Найдено, %: C, 59.04; H, 4.78; N, 12.06; S, 6.91. C_{25} H₁₇N₅O₇S. Вычислено, %: C, 56.50; H, 3.22; N, 13.18; S, 6.03.



9-(4-Хлорбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(2-фенилгидразинил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7f).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.144 г, 92 %); т.пл. 159-160 °C (этилацетат). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.22 (уш.с, 1H), 10.23 (с, 1H), 9.49 (с, 1H), 8.00 – 7.91 (м, 2H), 7.52 – 7.47 (м, 1H), 7.47 – 7.44 (м, 2H), 7.44 – 7.40 (м, 2H), 7.20 – 7.15 (м, 2H), 7.06 (т, J = 9.5 Гц, 1H), 6.93 – 6.86 (м, 1H), 6.48

(уш.с, 2H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 184.1, 169.6, 167.3, 162.2, 154.2, 144.7, 138.7, 130.9, 130.8, 129.9, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 127.4 (2C), 122.2, 122.0, 120.8, 118.6, 112.6, 112.5, 80.1. Один сигнал углерода невидим в спектре 13 С ЯМР. Найдено, %: C, 57.41; H, 3.32; N, 10.80; S, 6.18. $C_{25}H_{17}$ ClN₄O₅S. Вычислено, %: C, 57.64; H, 3.29; N, 10.76; S, 6.15.

8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(2-фенилгидразинил)-9пивалоил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-4,7-дион (7g).

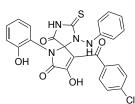
Светло-желтое кристаллическое вещество (0.109 г, 81 %); т.пл. 189-190 °C (этилацетат). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.44 (уш.с, 1H), 9.83 (с, 1H), 9.35 (с, 1H), 7.36 (т, J = 8.5 Гц, 1H), 7.18 – 7.08 (м, 2H), 6.88 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 6.81 – 6.67 (м, 2H), 6.37 (уш.с, 2H), 1.24 (с, 9H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 196.7, 169.9, 167.3, 154.8, 146.2, 144.7, 130.6, 130.4, 128.8 (2C), 128.4, 120.9 (2C), 119.3, 117.0, 112.9 (2C), 84.0, 41.3, 25.0 (3C). Один сигнал углерода невидим в спектре 13 С ЯМР. Найдено, %: C, 59.04; H, 4.78; N, 12.06; S, 6.91. C_{23} H₂₂N₄O₅S. Вычислено, %: C, 59.22; H, 4.75; N, 12.01; S, 6.87.

3.3.3 Общая методика получения тиогидантоинов 8

Смесь 0.3 ммоль 1-фенилтиосемикарбазида и 0.3 ммоль пирролобензоксазинтриона **2** (**2b**,**d**,**g**,**i**) в безводном ацетонитриле (1.5 мл) кипятили в виале в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали, а полученный остаток затирали толуолом (5-7 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила, получая тиогидантоины **8a-d**.

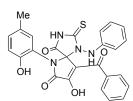
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)- 9-(4-метилбензоил)- 1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7дион (8a).

Ме Желтое кристаллическое вещество (0.070 г, 47 %); т.пл. 205-207 °C (ацетонитрил). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.40 (c, 1H), 10.73 (уш.с, 1H), 7.84 (c, 1H), 7.33 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.11 – 7.01 (м, 6H), 6.94 – 6.84 (м, 3H), 6.64 – 6.55 (м, 3H), 2.31 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.7, 183.2, 168.4, 164.4, 154.9, 153.9, 145.6, 142.2, 134.6, 130.8, 129.4, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 120.1, 119.9, 119.5, 117.0, 113.4 (2C), 112.2, 82.7, 21.0. Найдено, %: C, 62.56; H, 4.00; N, 11.13; S, 6.37. C₂₆H₂₀N₄O₅S. Вычислено, %: C, 62.39; H, 4.03; N, 11.19; S, 6.41.



9-(4-Хлорбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7дион (8b).

Желтое кристаллическое вещество (0.076 г, 49 %); т.пл. 204-207 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.40 (c, 1H), 10.74 (уш.с, 1H), 7.86 (c, 1H), 7.36 – 7.29 (м, 3H), 7.11 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.09 – 7.03 (м, 3H), 6.93 – 6.86 (м, 3H), 6.64 – 6.57 (м, 3H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.7, 183.1, 168.4, 164.3, 156.2, 153.9, 145.7, 136.7, 136.0, 130.9, 130.0 (2C), 129.4, 128.6 (2C), 127.6 (2C), 120.2, 119.9, 119.5, 117.0, 113.6 (2C), 111.3, 82.6. Найдено, %: C, 57.85; H, 3.26; N, 10.81; S, 6.19. C_{25} H₁₇ClN₄O₅S. Вычислено, %: C, 57.64; H, 3.29; N, 10.76; S, 6.15.



9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7дион (8c).

Желтое кристаллическое вещество (0.071 г, 47 %); т.пл. 204-206 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.41 (c, 1H), 10.54 (c, 1H), 7.83 (c, 1H), 7.51 – 7.42 (м, 1H), 7.26 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.13 (тд, J = 9.0, 1.8 Гц, 3H), 6.96 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.93 – 6.82 (м, 3H), 6.64 – 6.55 (м, 3H), 2.21 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.0, 183.2, 168.5, 164.3, 155.4, 151.4, 145.6, 137.3, 131.9, 131.3, 129.4, 128.8, 128.5 (2C), 128.2

(2C), 127.4 (2C), 120.1, 119.2, 116.7, 113.5 (2C), 111.8, 82.7, 19.8. Найдено, %: C, 62.22; H, 4.05; N, 11.23; S, 6.44. С₂₆H₂₀N₄O₅S. Вычислено, %: C, 62.39; H, 4.03; N, 11.19; S, 6.41.

9-Бензоил-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)-8-гидрокси-1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7дион (8d).

Желтое кристаллическое вещество (0.075 г, 48 %); т.пл. 215-217 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.46 (c, 1H), 10.93 (уш.с, 1H), 7.95 (c, 1H), 7.48 – 7.44 (м, 1H), 7.39 (дд, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 7.30 – 7.23 (м, 2H), 7.18 – 7.14 (м, 2H), 7.11 (дд, J = 4.8, 2.2 Гц, 1H), 7.06 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 6.91 – 6.85 (м, 2H), 6.65 – 6.61 (м, 2H), 6.60 – 6.55 (м, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.0, 183.1, 168.2, 164.3, 155.6, 153.2, 145.6, 137.3, 131.9, 130.6, 128.7, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.4 (2C), 122.5, 120.8, 120.1, 118.4, 113.5 (2C), 111.7, 82.7. Найдено, %: C, 57.83; H, 3.27; N, 10.80; S, 6.18. С2 5 Н 17 СlN 4 О 5 S. Вычислено, %: C, 57.64; H, 3.29; N, 10.76; S, 6.15.

3.3.4 Общая методика получения пиразол-3-карбоновых кислот 10.

Раствор 0.5 ммоль соединения **4** (**4а-с,f,k,s**) и 0.5 ммоль 1-фенил-3-тиосемикарбазида в стеклянной колбе в 10 мл безводного ацетонитрила кипятили при перемешивании в течение 4 ч, затем охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем. Очищали с помощью перекристаллизации смесью ацетонитрила и этилацетата.

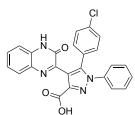
4-(3-Оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-1-фенил-5-(n-толил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (10a).

Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.076 г, 36 %); т.пл. 276-277 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.36 (уш.с, 1H), 7.70 (дд, J = 8.1, 1.3 Гц, 1H), 7.51 (ддд, J = 8.4, 7.2, 1.4 Гц, 1H), 7.46 – 7.40 (м, 3H), 7.37 – 7.33 (м, 2H), 7.32 – 7.25 (м, 2H), 7.19 – 7.15 (м, 2H), 7.09 – 7.05

(м, 2H), 2.20 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 H ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.8, 154.6, 153.0, 143.8, 143.0, 139.0, 138.5, 132.0, 131.6, 130.3, 129.9 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 128.4, 125.5 (2C), 125.2, 123.2, 119.0, 115.2, 20.6. Найдено, %: C, 71.33; H, 4.27; N, 13.20. $C_{25}H_{18}N_4O_3$. Вычислено, %: C, 71.08; H, 4.30; N, 13.26.

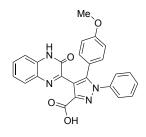
4-(3-Оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-1,5-дифенил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (10b).

Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.069 г, 34 %); т.пл. 266-268 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.37 (уш.с, 1H), 7.68 (дд, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.51 (ддд, J = 8.4, 7.2, 1.4 Гц, 1H), 7.45 – 7.39 (м, 3H), 7.36 – 7.33 (м, 2H), 7.32 – 7.30 (м, 1H), 7.30 – 7.29 (м, 1H), 7.29 – 7.26 (м, 5H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.8, 154.6, 152.9, 143.9, 143.0, 138.9, 132.0, 131.6, 130.4, 130.0 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.6, 128.4, 128.2 (2C), 128.1, 125.5 (2C), 123.2, 119.1, 115.3. Найдено, %: C, 70.31; H, 3.99; N, 13.80. C₂₄H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: C, 70.58; H, 3.95; N, 13.72.



5-(4-Хлорфенил)-4-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-1-фенил-1*H*-пиразол-3 карбоновая кислота (10с).

Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.053 г, 40 %); т.пл. 278-280 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.38 (c, 1H), 7.69 (дд, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (ддд, J = 8.5, 7.2, 1.5 Гц, 1H), 7.48 – 7.41 (м, 3H), 7.39 – 7.35 (м, 3H), 7.34 – 7.26 (м, 5H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.7, 154.5, 152.5, 144.1, 141.8, 138.6, 133.9, 132.0, 131.9 (2C), 131.6, 130.4, 129.2 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 127.0, 125.6 (2C), 123.3, 119.2, 115.3. Найдено, %: C, 65.42; H, 3.38; N, 12.59. С₂₄Н₁₅СlN₄О₃. Вычислено, %: C, 65.09; H, 3.41; N, 12.65.



5-(4-Метоксифенил)-4-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-1-фенил-1*H*-пиразол-3 карбоновая кислота (10d).

Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.047 г, 36 %); т.пл. 271-273 °С (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

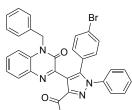
12.85 (c, 1H), 12.35 (c, 1H), 7.72 (дд, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (ддд, J = 8.4, 7.2, 1.4 Гц, 1H), 7.47 – 7.40 (м, 3H), 7.37 – 7.34 (м, 2H), 7.32 – 7.26 (м, 2H), 7.24 – 7.20 (м, 2H), 6.86 – 6.80 (м, 2H), 3.67 (с, 3H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.8, 159.5, 154.5, 153.0, 143.8, 142.8, 139.0, 132.0, 131.6, 131.4 (2C), 130.3, 129.0 (2C), 128.6, 128.3, 125.5 (2C), 123.2, 120.1, 118.8, 115.2, 113.7 (2C), 55.0. Найдено, %: C, 68.30; H, 4.17; N, 12.84. С₂₅H₁₈N₄O₄. Вычислено, %: C, 68.49; H, 4.14; N, 12.78.

N O N OH

4-(3-Оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-1,5дифенил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (10e).

Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.059 г. 41 %);

т.пл. 287-289 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.99 (c, 1H), 7.79 (дд, J = 7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.68 – 7.63 (м, 2H), 7.61 – 7.57 (м, 1H), 7.47 – 7.42 (м, 2H), 7.42 – 7.39 (м, 4H), 7.37 – 7.34 (м, 3H), 7.34 – 7.30 (м, 5H), 6.59 (дд, J = 8.4, 1.3 Гц, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.9, 153.8, 151.9, 144.2, 143.1, 138.8, 135.6, 133.8, 131.8, 130.4, 130.3 (2C), 130.1 (2C), 129.3, 129.2, 129.0, 129.0 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 125.5 (2C), 123.6, 118.8, 115.0. Найдено, %: C, 74.09; H, 4.19; N, 11.62. C₃₀H₂₀N₄O₃. Вычислено, %: C, 74.37; H, 4.16; N, 11.56.



4-(4-Бензил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-5-(4бромфенил)-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (10f).

Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.064 г, 37 %); т.пл. 233-235 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.09 (c, 1H), 7.77 (дд, J = 7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.55 – 7.48 (м, 3H), 7.48 – 7.43 (м, 3H), 7.43 – 7.38 (м, 3H), 7.36 – 7.30 (м, 3H), 7.29 – 7.26 (м, 3H), 7.26 – 7.22 (м, 2H), 5.50 (с, 2H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.8, 154.2, 151.1, 144.0, 141.9, 138.6, 135.6, 132.2, 132.1, 132.0 (2C), 131.3 (2C), 130.7, 130.2, 129.6, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 127.3, 127.3, 126.6 (2C), 125.6 (2C), 123.6, 122.6, 119.5, 115.0, 44.8. Найдено, %: C, 64.27; H, 3.70; N, 9.77. С₃₁Н₂₁ВгN₄О₃. Вычислено, %: C, 64.48; H, 3.67; N, 9.70.

3.3.5 Общая методика получения спиро-пирролотиазолов 12

Методика А. Смесь 0.5 ммоль пирролобензоксазинтрионов **2** (**2a-e**) и 0.5 ммоль тиосемикарбазона карбонильного соединения в стеклянной колбе в 4 мл безводного ацетонитрила кипятили при перемешивании в течение 20 минут, затем охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем.

Методика В. Смесь 0.5 ммоль пирролобензоксазинтрионов **2** (**2а-е**) и 0.5 ммоль тиосемикарбазона никотинового альдегида в стеклянной колбе в 8 мл безводного 1,4-диоксана перемешивали при 60 °C (температура масляной бани) в течение 24 часов, затем охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем.

(*Z*)-9-Бензоил-2-(((*E*)-бензилиден)гидразинилиден)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12a).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество $(0.180\,\Gamma,72\,\%)$; т.пл. 190-192 °C (ацетонитрил). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.49 (уш.с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.34 (с, 1H), 7.84 – 7.77 (м, 2H), 7.70 – 7.60 (м, 3H), 7.53 (т, $J=7.7\,\Gamma$ ц, 2H), 7.46 – 7.37 (м, 3H), 7.32 – 7.26 (м, 1H), 7.03 (дд, J=7.9, 1.7 Γ ц, 1H), 6.97 (дд, J=8.2, 1.4 Γ ц, 1H), 6.88 (тд, J=7.6, 1.4 Γ ц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 М Γ ц, DMSO-d₆) δ 188.3, 171.9, 164.7, 157.3, 154.9, 153.3, 137.5, 133.6, 132.8, 130.8, 130.7, 128.9, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 120.3, 119.3, 117.8, 117.1, 117.0, 77.3. Найдено, %: C 62.48; H 3.66; N 11.27; S 6.40. C₂₆H₁₈N₄O₅S. Вычислено, %: C, 62.64; H, 3.64; N, 11.24; S, 6.43.

(*Z*)-9-Бензоил-2-(((*E*)-2-фторбензилиден)гидразинилиден)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12b).

Синтезировано по методике А. Светло-желтое кристаллическое вещество (0.152 г, 59 %), т.пл. 188-190 °С (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.59 (уш.с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.84 – 7.81 (м, 1H),

7.80 (дд, J = 2.0, 1.5 Гц, 1H), 7.76 (тд, J = 7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.66 – 7.61 (м, 1H), 7.56 – 7.51 (м, 2H), 7.50 – 7.46 (м, 1H), 7.32 – 7.27 (м, 1H), 7.26 – 7.21 (м, 2H), 7.03 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.97 (дд, J = 8.2, 1.3 Гц, 1H), 6.90 – 6.86 (м, 1H). Один сигнал ОНгруппы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.3, 172.0, 164.7, 160.8 (д, J = 252.4 Гц), 154.9, 153.4, 150.3, 137.5, 132.9, 132.8 (д, J = 8.9 Гц), 130.8, 128.9, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 127.4 (д, J = 2.6 Гц), 124.8 (д, J = 3.4 Гц), 121.1 (д, J = 10.0 Гц), 120.3, 119.3, 117.8, 117.1, 116.9, 116.0 (д, J = 20.8 Гц), 77.3. Найдено, %: С 60.64; Н 3.30; N 10.80; S 6.25. С₂₆H₁₇FN₄O₅S. Вычислено, %: С 60.46; Н 3.32; N 10.85; S 6.21.

(*Z*)-9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((*E*)-2нитробензилиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12c).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество $(0.182\ \Gamma, 67\ \%)$, т.пл. $203\text{-}205\ ^{\circ}\text{C}$ (ацетонитрил). ^{1}H ЯМР $(400\ \text{М}\Gamma\text{ц}, \text{DMSO-d}_{6})\ \delta$ 12.80 (уш.с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.03 (дд, J=8.2, $1.2\ \Gamma\text{ц}$, 1H), 7.88 (дд, J=7.7, $1.5\ \Gamma\text{ц}$, 1H), 7.83-7.79 (м, 2H), 7.77-7.72 (м, 1H), 7.70-7.62 (м, 2H), 7.57-7.51 (м, 2H), 7.30 (ддд, J=8.2, 7.3, $1.7\ \Gamma\text{ц}$, 1H), 7.03 (дд, J=7.9, $1.7\ \Gamma\text{ц}$, 1H), 6.97 (дд, J=8.3, $1.3\ \Gamma\text{ц}$ 1H), 6.88 (ддд, J=7.8, 7.3, $1.4\ \Gamma\text{ц}$, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ^{1}H ЯМР. ^{13}C ЯМР ($101\ \text{M}\Gamma\text{ц}$, DMSO-d₆) δ 188.2, 172.1, 164.7, 156.1, 154.9, 153.5, 148.2, 137.4, 133.5, 132.9, 131.3, 130.8, 128.9, 128.8 (3C), 128.2 (2C), 127.9, 124.5, 120.2, 119.4, 117.8, 117.1, 116.8, 77.4. Найдено, %: 57.61; H, 3.12; N, 12.94; S, 5.88. $C_{26}\text{H}_{17}\text{N}_{5}\text{O}_{7}\text{S}$. Вычислено, %: 57.46; H, 3.15; N, 12.89; S, 5.90.

(Z)-9-Бензоил-8-гидрокси-2-(((E)-2гидроксибензилиден)гидразинилиден)-6-(2-

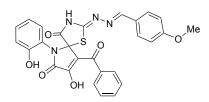
гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7дион (12d).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.162 г, 63 %), т.пл. 208-210 °C (ацетонитрил). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.59 (уш.с, 1H), 10.49 (с, 1H), 9.75 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.83 – 7.79 (м, 2H), 7.65 – 7.61 (м, 1H), 7.56 – 7.50 (м, 3H), 7.33 – 7.27 (м, 2H), 7.03 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.97

(дд, J = 8.2, 1.4 Гц, 1H), 6.91 – 6.85 (м, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 171.7, 164.8, 157.7, 157.6, 154.9, 153.8, 137.5, 136.7, 132.8, 132.3, 130.8, 129.8, 129.0, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 120.2, 119.4, 119.3, 118.4, 117.1, 116.5, 116.2, 77.8. Найдено, %: C, 60.58; H, 3.55; N, 10.94; S, 6.26. С₂₆H₁₈N₄O₆S. Вычислено, %: C, 60.70; H, 3.53; N, 10.89; S, 6.23.

(Z)-9-Бензоил-8-гидрокси-2-(((E)-4-гидроксибензилиден)гидразинилиден)-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12e).

Синтезировано по методике А. Желтое кристаллическое вещество (0.167 г, 65 %), т.пл. 190-191 °C (ацетонитрил). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.34 (уш.с, 1H), 9.93 (c, 1H), 9.70 (c, 1H), 8.20 (c, 1H), 7.85 – 7.74 (м, 2H), 7.67 – 7.60 (м, 1H), 7.56 – 7.46 (м, 4H), 7.32 – 7.25 (м, 1H), 7.02 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.96 (дд, J = 8.2, 1.3 Гц, 1H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.82 – 6.75 (м, 2H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 172.0, 164.8, 160.1, 157.0, 154.8, 153.4, 137.6, 132.8, 130.7, 129.6 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 124.7, 120.4, 119.3, 117.8, 117.0, 116.9, 115.6 (2C), 77.2. Найдено, %: С 60.51; H 3.55; N 10.91; S 6.25. C₂₆H₁₈N₄O₆S. Вычислено, %: С 60.70; H 3.53; N 10.89; S 6.23.

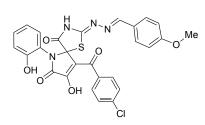


(*Z*)-9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2- (((*E*)-4-метоксибензилиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12f).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.177 г, 67 %), т.пл. 197-199 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.42 (уш.с, 1H), 9.72 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 7.85 – 7.77 (м, 2H), 7.67 – 7.58 (м, 3H), 7.57 – 7.49 (м, 2H), 7.34 – 7.25 (м, 1H), 7.03 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 7.00 – 6.93 (м, 3H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.3 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.3, 171.9, 164.7, 161.4, 159.3, 156.8, 154.9, 153.3, 137.5, 132.8, 130.7, 129.4 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 126.2, 120.4, 119.3, 117.8, 117.0, 114.2 (2C), 77.2, 55.3. Найдено, %: С 61.54; Н 3.80; N 10.63; S 6.05.C₂₇H₂₀N₄O₆S. Вычислено, %: С 61.36; Н 3.81; N 10.60; S 6.07.

(Z)-9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((E)-4-метоксибензилиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12g).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.185 г, 61 %); т.пл. 228-230 °C (ацетонитрил). 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.39 (уш.с, 1H), 9.70 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 7.77 – 7.75 (м, 2H), 7.74 – 7.72 (м, 2H), 7.69 (тд, J = 6.1, 1.4 Гц, 1H), 7.62 – 7.58 (м, 2H), 7.31 – 7.21 (м, 1H), 7.02 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.98 – 6.95 (м, 1H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.80 (тд, J = 7.6, 1.3 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 H ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.2, 172.2, 164.6, 161.4, 156.8, 154.8, 154.7, 154.0, 136.7, 136.6, 131.3, 131.1, 130.7 (2C), 129.4, 128.9, 126.7, 126.4, 126.2, 120.3, 119.3, 119.1, 117.0, 116.7, 114.2, 77.6, 55.3. Найдено, %: C, 53.23; H, 3.18; N, 9.18; S, 5.24. $C_{27}H_{19}$ BrN₄O₆S. Вычислено, %: C, 53.39; H, 3.15; N, 9.22; S, 5.28.



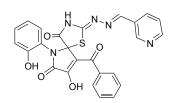
(Z)-9-(4-Хлорбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((E)-4-метоксибензилилен)гилразинилилен)-1-тиа-3.6-

метоксибензилиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12h).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество $(0.180\,\Gamma, 64\,\%)$; т.пл. $212\text{-}214\,^{\circ}\text{C}$ (ацетонитрил). ^1H ЯМР $(400\,\text{M}\Gamma\text{ц}, \text{DMSO-d}_6)\,\delta$ $12.37\,$ (уш.с, 1H), $9.69\,$ (с, 1H), $8.26\,$ (с, 1H), $7.82-7.78\,$ (м, 2H), $7.63-7.58\,$ (м, 4H), $7.28\,$ (ддд, $J=8.2,\,7.3,\,1.7\,$ Гц, 1H), $7.01\,$ (дд, $J=7.9,\,1.7\,$ Гц, 1H), $6.99-6.95\,$ (м, 3H), $6.86\,$ (тд, $J=7.6,\,1.4\,$ Гц, 1H), $3.78\,$ (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ^1H ЯМР. $^1\text{3}\text{C}$ ЯМР ($101\,\text{M}\Gamma\text{ц},\,\text{DMSO-d}_6$) δ $186.8,\,173.4,\,164.7,\,161.4,\,160.3,\,156.8,\,154.8,\,154.4,\,137.1,\,136.3,\,130.6\,$ (2C), $129.4\,$ (2C), $128.9,\,128.3\,$ (2C), $126.2,\,120.4,\,119.3,\,117.1,\,117.0,\,116.4,\,114.2\,$ (2C), $78.0,\,55.2.\,$ Найдено, $\%:\,$ C, $57.44;\,$ H, $3.43;\,$ N, $9.90;\,$ S, $5.64.\,$ С $_{27}\text{H}_{19}\text{CIN}_4\text{O}_6\text{S}.\,$ Вычислено, $\%:\,$ C, $57.60;\,$ H, $3.40;\,$ N, $9.95;\,$ S, $5.69.\,$

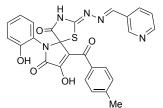
(Z)-8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((E)-4-метоксибензилиден)гидразинилиден)-9-(4-нитробензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12i).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество $(0.163 \, \Gamma, 57 \, \%)$; т.пл. 223-224 °C (ацетонитрил). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.41 (уш.с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.37 – 8.33 (м, 2H), 8.27 (с, 1H), 8.00 – 7.96 (м, 2H), 7.64 – 7.60 (м, 2H), 7.29 (ддд, J = 8.2, 7.3, 1.7 Гц, 1H), 7.03 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 7.00 – 6.96 (м, 3H), 6.90 – 6.85 (м, 1H), 3.78 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.4, 171.9, 164.6, 161.4, 159.9, 156.8, 156.3, 154.8, 149.4, 143.1, 130.7, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 129.1, 128.9, 126.2, 123.3 (2C), 120.4, 119.3, 117.0, 115.7, 114.3, 77.1, 55.3. Найдено, %: C, 56.38; H, 3.36; N, 12.25; S, 5.63. C_{27} H₁₉N₅O₈S. Вычислено, %: C, 56.54; H, 3.34; N, 12.21; S, 5.59.



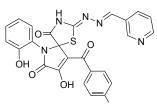
(*Z*)-9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((*E*)-пиридин-3-илметилен)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (12j).

Синтезировано по методике В. Кристаллическое вещество цвета слоновой кости $(0.197\ \Gamma, 79\ \%)$, т.пл. $208-210\ ^{\circ}\text{C}$ (1,4-диоксан). ^{1}H ЯМР $(400\ \text{М}\Gamma\text{ц}, \text{DMSO-d}_{6})\ \delta$ $12.51\ (уш.с. 1H), 9.75\ (с. 1H), 8.81\ (д. <math>J=2.2\ \Gamma\text{ц}, 1H), 8.65-8.57\ (\text{м}, 1H), 8.41\ (с. 1H), 8.13-8.02\ (\text{м}, 1H), 7.80\ (д. <math>J=7.1\ \Gamma\text{ц}, 2H), 7.67-7.59\ (\text{м}, 1H), 7.55-7.43\ (\text{м}, 3H), 7.28\ (тд. <math>J=7.8, 1.8\ \Gamma\text{ц}, 1H), 7.03\ (дд. <math>J=7.9, 1.7\ \Gamma\text{ц}, 1H), 6.99-6.94\ (\text{м}, 1H), 6.87\ (тд. <math>J=7.6, 1.4\ \Gamma\text{ц}, 1H)$. Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ^{1}H ЯМР. $^{13}\text{С}$ ЯМР $(101\ \text{М}\Gamma\text{ц}, \text{DMSO-d}_{6})\ \delta$ $188.0, 172.1, 165.0, 162.2, 154.9, 154.7, 154.2, 150.9, 148.8, 137.7, 134.5, 132.7, 130.7, 129.7, 129.0, 128.8\ (2C), 128.1\ (2C), 124.0, 120.4, 119.4, 117.1, 116.5, 77.5.$ Найдено, %: C 60.28; H 3.41; N 14.06; S $6.40.\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_{5}\text{O}_{5}\text{S}$. Вычислено, %: C 60.11; H 3.43; N 14.02; S 6.42.



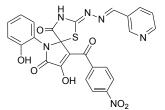
(Z)-8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-2-(((E)-пиридин-3-илметилен)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12k).

Синтезировано по методике В. Кристаллическое вещество цвета слоновой кости (0.226 г, 88 %), т.пл. 206-208 °C (1,4-диоксан). 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.54 (уш.с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.81 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 8.64 – 8.57 (м, 1H), 8.40 (с, 1H), 8.04 (дт, J = 8.0, 1.9 Гц, 1H), 7.75 – 7.70 (м, 2H), 7.47 – 7.42 (м, 1H), 7.36 – 7.25 (м, 3H), 7.02 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.96 (дд, J = 8.3, 1.4 Гц, 1H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 H ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.7, 172.0, 164.9, 162.1, 154.9, 154.8, 153.3, 151.0, 148.9, 143.3, 134.9, 134.4, 130.7, 129.6, 129.0 (2C), 128.9, 128.7 (2C), 123.9, 120.4, 119.3, 117.1, 116.9, 77.4, 21.1. Найдено, %: C 60.28; H 3.41; N 14.06; S 6.40.C₂₆H₁₉N₅O₅S. Вычислено, %: C 60.81; H 3.73; N 13.64; S 6.24.



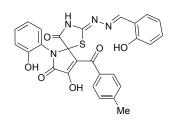
(Z)-9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2- (((E)-пиридин-3-илметилен)гидразинилиден)-1-тиа-3,6- диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (121).

вг Синтезировано по методике В. Кристаллическое вещество цвета слоновой кости (0.228 г, 79 %), т.пл. 214-216 °C (1,4-диоксан). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (уш.с, 1Н), 9.70 (с, 1Н), 8.82 (д, J = 2.3 Гц, 1Н), 8.62 (дд, J = 4.8, 1.6 Гц, 1Н), 8.41 (с, 1Н), 8.08 (дт, J = 8.1, 1.9 Гц, 1Н), 7.73 (с, 4Н), 7.51 – 7.46 (м, 1Н), 7.31 – 7.25 (м, 1Н), 7.01 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1Н), 6.96 (дд, J = 8.2, 1.3 Гц, 1Н), 6.89 – 6.83 (м, 1Н). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.7, 172.0, 164.9, 162.3, 155.2, 154.8, 154.6, 150.6, 148.5, 136.8, 134.7, 131.2 (2C), 130.7 (2C), 130.7, 129.8, 128.9, 126.4, 124.1, 120.4, 119.3, 117.0, 115.7, 77.4. Найдено, %: С 51.78; Н 2.80; N 12.07; S 5.56. С25Н₁₆ВгN₅О₅S. Вычислено, %: С 51.92; Н 2.79; N 12.11; S 5.54.



(*Z*)-8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-нитробензоил)-2-(((*E*)-пиридин-3-илметилен)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12m).

No₂ Синтезировано по методике В. Кристаллическое вещество цвета слоновой кости (0.221 г, 81 %), т.пл. 224-225 °C (1,4-диоксан). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.45 (уш.с, 1H), 9.72 (c, 1H), 8.85 (м, 1H), 8.66 (д, J = 5.0 Гц, 1H), 8.44 (c, 1H), 8.32 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 8.20 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.98 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.58 (дд, J = 8.0, 5.0 Гц, 1H), 7.27 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 6.99 (дд, J = 26.5, 7.9 Гц, 2H), 6.86 (т, J = 7.7 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 185.4, 172.4, 170.3, 165.1, 158.5, 154.8, 154.0, 149.3, 149.1, 147.3, 143.7, 136.0, 130.6, 130.4, 129.8 (2C), 128.9, 124.6, 123.1 (2C), 120.7, 119.3, 117.0, 114.3, 77.7. Найдено, %: C, 55.34; H, 2.93; N, 15.38; S, 5.84. С₂₅H₁₆N₆O₇S. Вычислено, %: C, 55.15; H, 2.96; N, 15.43; S, 5.89.



(Z)-8-Гидрокси-2-(((E)-2-

гидроксибензилиден)гидразинилиден)-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12n).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.158 г, 60 %), т.пл. 229-231 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.55 (уш.с, 1H), 10.49 (с, 1H), 9.76 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.75 – 7.71 (м, 2H), 7.52 (дд, J = 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.35 – 7.31 (м, 2H), 7.31 – 7.26 (м, 2H), 7.04 – 6.95 (м, 2H), 6.91 – 6.84 (м, 3H), 2.39 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.8, 171.9, 164.9, 163.4, 157.7, 154.9, 153.2, 143.3, 141.7, 136.3, 134.9, 132.3, 130.8, 129.8, 129.0 (2C), 128.7 (2C), 120.2, 119.4, 119.3, 118.4, 117.0, 116.8, 116.2, 77.8, 21.1. Найдено, %: C, 61.16; H, 3.84; N, 10.66; S, 6.11. С2 $_{7}$ Н $_{20}$ N4O₆S. Вычислено, %: C, 61.36; H, 3.81; N, 10.60; S, 6.07.

(Z)-9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-2-(((E)-2-гидроксибензилиден)гидразинилиден)-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (120).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.202 г, 68 %), т.пл. 213-215 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.59 (уш.с, 1H), 10.48 (с, 1H), 9.72 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.78 – 7.70 (м, 4H), 7.52 (дд, J = 8.1, 1.7 Гц, 1H), 7.34 – 7.26 (м, 2H), 7.02 (дд, J = 7.8, 1.7 Гц, 1H), 6.96 (дд, J = 8.3, 1.4 Гц, 1H), 6.91 – 6.85 (м, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.0, 171.8, 164.7, 160.1, 157.7, 154.9, 154.6, 136.6, 132.4, 131.3 (2C), 130.8, 130.7 (2C), 129.8, 128.9, 126.7, 120.1, 119.4, 119.3, 118.4, 117.2, 117.1, 116.2, 116.1, 77.7. Найдено, %: С, 52.76; H, 2.91; N, 9.41; S, 5.43. C_{26} H₁₇BrN₄O₆S. Вычислено, %: С, 52.63; H, 2.89; N, 9.44; S, 5.40.

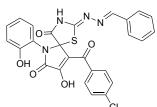
(Z)-8-Гидрокси-2-(((E)-2-

гидроксибензилиден)гидразинилиден)-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-нитробензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12n).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.187 г, 67 %), т.пл. 212-215 °C (ацетонитрил). 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.94 (уш.с, 1H), 10.51 (с, 1H), 9.75 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.38 – 8.30 (м, 2H), 8.04 – 7.96 (м, 2H), 7.53 (дд, J = 8.0, 1.8 Гц, 1H), 7.36 – 7.26 (м, 2H), 7.00 (ддд, J = 22.8, 8.1, 1.5 Гц, 2H), 6.92 – 6.85 (м, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 H ЯМР. 13 C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.1, 171.9, 164.7, 160.3, 157.7, 157.0, 154.8, 149.4, 143.2, 132.4, 130.8, 129.9, 129.8 (2C), 128.9, 128.5, 123.3 (2C), 120.2, 119.4, 119.3, 118.4, 117.0, 116.3, 115.1, 77.7. Найдено, %: C, 55.62; H, 3.04; N, 12.57; S, 5.76. C_{26} H₁₇N₅O₈S. Вычислено, %: C, 55.81; H, 3.06; N, 12.52; S, 5.73.

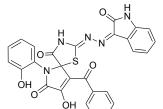
(*Z*)-2-(((*E*)-Бензилиден)гидразинилиден)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12q).

Ме Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.177 г, 69 %); т.пл. 211-213 °C (ацетонитрил). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.46 (уш.с, 1H), 9.72 (с, 1H), 8.33 (с, 1H), 7.76 – 7.69 (м, 2H), 7.68 – 7.62 (м, 2H), 7.46 – 7.37 (м, 3H), 7.36 – 7.32 (м, 2H), 7.31 – 7.26 (м, 1H), 7.02 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.96 (дд, J = 8.2, 1.3 Гц, 1H), 6.91 – 6.85 (м, 1H), 2.40 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.9, 171.8, 164.8, 157.2, 154.9, 152.7, 143.4, 134.9, 133.6, 130.8, 130.7, 129.0 (2C), 128.9, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.7 (2C), 120.3, 119.3, 117.8, 117.3, 117.0, 77.3, 21.1. Найдено, %: С, 63.03; H, 3.96; N, 10.98; S, 6.30. C_{27} H₂₀N₄O₅S. Вычислено, %: С, 63.27; H, 3.93; N, 10.93; S, 6.26.



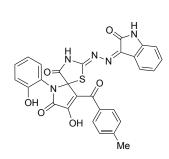
(*Z*)-2-(((*E*)-Бензилиден)гидразинилиден)-9-(4хлорбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12r).

Синтезировано по методике А. Светло-коричневое кристаллическое вещество (0.178 г, 67 %); т.пл. 212-213 °C (ацетонитрил). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.53 (уш.с, 1H), 9.71 (с, 1H), 8.34 (с, 1H), 7.84 – 7.78 (м, 2H), 7.70 – 7.64 (м, 2H), 7.62 – 7.58 (м, 2H), 7.44 – 7.37 (м, 3H), 7.32 – 7.26 (м, 1H), 7.03 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.97 (дд, J = 8.2, 1.4 Гц, 1H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.0, 171.9, 164.6, 160.9, 157.3, 154.9, 154.0, 137.7, 136.2, 133.6, 130.8, 130.8, 130.6 (2C), 128.9, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.7 (2C), 120.3, 119.3, 117.1, 116.6, 77.2. Найдено, %: C, 58.43; H, 3.20; N, 10.55; S, 6.06. C₂₆H₁₇ClN₄O₅S. Вычислено, %: C, 58.60; H, 3.22; N, 10.51; S, 6.02.



(Z)-9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12s).

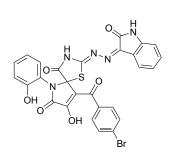
Синтезировано по методике А. Желтое кристаллическое вещество (0.197 г, 73 %), т.пл. 261 °C (ацетонитрил). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (уш.с, 1H), 10.68 (c, 1H), 9.78 (c, 1H), 7.81 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 7.63 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.54 (кв, J = 8.7 Гц, 2H), 7.38 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.35 – 7.24 (м, 2H), 7.06 – 6.93 (м, 3H), 6.91 – 6.77 (м, 2H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 173.4, 164.9, 159.0, 154.9, 153.8, 145.7, 143.4, 137.5, 132.9, 132.6, 130.9, 129.0, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 127.2, 121.9, 121.5, 120.3, 120.1, 119.5, 117.1, 116.7, 110.5, 77.8. Найдено, %: C, 59.96; H, 3.21; N, 13.03; S, 5.90. $C_{27}H_{17}N_5O_6S$. Вычислено, %: C, 60.11; H, 3.18; N, 12.98; S, 5.94.



(Z)-8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-метилбензоил)-2-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (12t).

Синтезировано по методике А. Оранжевое кристаллическое вещество (0.249 г, 90 %), т.пл. 240-243 °С (ацетонитрил). 1 Н

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.96 (уш.с, 1H), 10.67 (с, 1H), 9.75 (с, 1H), 7.76 – 7.68 (м, 2H), 7.41 – 7.36 (м, 1H), 7.35 – 7.26 (м, 4H), 7.01 (дд, J = 7.9, 1.7 Гц, 1H), 6.99 – 6.93 (м, 2H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.81 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.8, 164.9, 158.9, 154.8, 153.0, 145.6, 143.4, 143.3, 134.8, 132.6, 130.8, 129.0, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 121.9, 121.4, 120.2, 120.1, 119.4, 117.1, 117.0, 116.8, 116.3, 110.4, 77.9, 21.1. Найдено, %: С 60.98; Н 3.44; N 12.68; S 5.82. $C_{28}H_{19}N_5O_6S$. Вычислено, %: С 60.75; Н 3.46; N 12.65; S 5.79.



(Z)-9-(4-Бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2- (((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (12u).

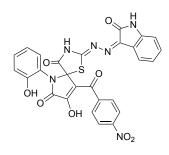
Синтезировано по методике А. Оранжевое кристаллическое вещество (0.229 г, 74 %), т.пл. 241-243 °С (ацетонитрил). 1 Н

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.75 (уш.с, 1H), 10.67 (с, 1H), 9.73 (с, 1H), 7.77 – 7.71 (м, 4H), 7.38 (дд, J = 7.6, 1.3 Гц, 1H), 7.35 – 7.26 (м, 2H), 7.02 – 6.93 (м, 3H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.81 (д, J = 7.8 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.9, 173.1, 164.7, 158.9, 154.8, 154.6, 145.6, 143.4, 136.6, 135.6, 132.6, 131.3 (2C), 130.8, 130.7 (2C), 128.9, 126.7, 121.8, 121.4, 120.2, 120.1, 119.4, 117.1, 116.1, 110.4, 77.7. Найдено, %: C, 52.26; H, 2.63; N, 11.27; S, 5.23. $C_{27}H_{16}BrN_5O_6S$. Вычислено, %: C, 52.44; H, 2.61; N, 11.32; S, 5.18.

(Z)-9-(4-Хлорбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6диазаспиро[4,4]нон-8-ен-4,7-дион (12v).

Синтезировано по методике А. Оранжевое кристаллическое вещество (0.209 г, 73 %), т.пл. 243 °C (ацетонитрил). ¹Н ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.75 (уш.с, 1H), 10.67 (с, 1H), 9.73 (с, 1H), 7.81 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.60 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.38 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.30 (дт, J = 15.2, 7.4 Гц, 2H), 7.03 – 6.92 (м, 3H), 6.87 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 6.81 (д, J = 7.8 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.7, 164.7, 158.9, 154.8, 154.6, 149.2, 143.4, 137.6, 136.2, 132.6, 130.8, 130.6 (2C), 128.9, 128.3 (2C), 127.7, 123.6, 121.8, 121.4, 120.2, 120.1, 119.4, 117.1, 116.1, 110.4. 77.7. Найдено, %: C, 56.31; H, 2.84; N, 12.25; S, 5.54. С₂₇H₁₆ClN₅O₆S. Вычислено, %: C, 56.50; H, 2.81; N, 12.20; S, 5.59.



(Z)-8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-нитробензоил)-2-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинилиден)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12w).

Синтезировано по методике А. Оранжевое кристаллическое вещество (0.204 г, 70 %), т.пл. 238-240 °С (ацетонитрил). 1 Н

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.77 (уш.с, 1H), 10.68 (с, 1H), 9.75 (с, 1H), 8.37 – 8.31 (м, 2H), 8.02 – 7.96 (м, 2H), 7.39 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.35 – 7.25 (м, 2H), 7.05 – 6.94 (м, 3H), 6.91 – 6.85 (м, 1H), 6.81 (д, J = 7.8 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 185.9, 173.7, 164.8, 159.0, 157.2,

154.7, 149.3, 145.6, 143.4, 143.2, 132.6, 130.7, 129.8 (2C), 128.9, 123.2 (2C), 121.9, 121.4, 120.3, 120.1, 119.4, 117.0, 116.9, 115.0, 110.4. 77.7. Найдено, %: C, 55.29; H, 2.74; N, 14.43; S, 5.51. С₂₇H₁₆N₆O₈S. Вычислено, %: C, 55.48; H, 2.76; N, 14.38; S, 5.48.

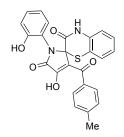
(Z)-2-(((Z)-5-Бромо-2-оксоиндолин-3-

илиден)гидразинилиден)-9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дион (12x).

Синтезировано по методике А. Оранжевое кристаллическое вещество (0.192 г, 55 %), т.пл. 244-246 °C (ацетонитрил). 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.31 (уш.с, 1H), 10.77 (с, 1H), 9.76 (с, 1H), 7.73 (с, 4H), 7.48 (дд, J = 8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 7.28 (ддд, J = 8.6, 7.4, 1.8 Гц, 1H), 7.02 – 6.95 (м, 2H), 6.87 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.78 (д, J = 8.3 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 H ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.7, 173.0, 164.8, 158.3, 155.1, 154.8, 148.0, 144.7, 142.4, 136.7, 135.5, 134.6, 131.2 (2C), 130.8 (2C), 128.9, 126.5, 123.4, 122.4, 120.3, 119.4, 117.1, 115.7, 113.4, 112.4, 77.6. Найдено, %: C 46.66; H 2.19; N 10.00; S 4.62. C_{27} H₁₅Br₂N₅O₆S. Вычислено, %: C 46.51; H 2.17; N 10.04; S 4.60.

3.3.6 Общая методика получения спиро-пирролобензотиазинов 13

Раствор пирролобензоксазинтрионов **2** (**2a-e,g,i-l**) (0.3 ммоль) и *о*-аминотиофенола (0.45 ммоль) перемешивали в безводном ацетонитриле (3 мл) в течение 10 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок соединений **12a-j** отфильтровывали, промывали ацетонитрилом.

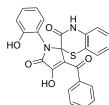


4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-3'-(4-

метилбензоил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион (13a).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.096 г, 70 %); т.пл. 232-233 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.27 (уш.с,

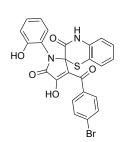
1H), 10.91 (c, 1H), 9.60 (c, 1H), 7.65 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7.31 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.09 - 7.01 (м, 2H), 6.98 - 6.88 (м, 2H), 6.80 - 6.72 (м, 3H), 6.61 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 2.39 (c, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.9, 164.3, 161.5, 154.7, 152.1, 142.9, 135.6, 134.8, 130.1, 129.3, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 125.9, 125.2, 122.6, 120.9, 119.0, 118.6, 116.6, 116.3, 116.2, 70.1, 21.1. Найдено, %: C, 65.28; H, 3.97; N, 6.14; S, 6.75. С25H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: C, 65.49; H, 3.96; N, 6.11; S, 6.99.



3'-Бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-

гидроксифенил)спиро[бензо[b][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'H,4H)-дион (13b).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.105 г, 79 %); т.пл. 234-235 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.27 (уш.с, 1H), 10.92 (с, 1H), 9.60 (с, 1H), 7.74 (д, J = 6.9 Гц, 2H), 7.61 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.51 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.05 (дд, J = 8.2, 6.4 Гц, 2H), 6.97 – 6.88 (м, 2H), 6.76 (д, J = 8.0 Гц, 3H), 6.63 – 6.59 (м, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 164.2, 161.4, 154.7, 152.7, 138.2, 134.8, 132.4, 130.2, 129.3, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 125.9, 125.2, 122.6, 120.8, 118.7, 118.5, 116.6, 116.3, 116.2, 70.0. Найдено, %: C, 64.67; H, 3.64; N, 6.14; S, 7.19. С₂₄Н₁₆N₂O₅S. Вычислено, %: C, 64.86; H, 3.63; N, 6.30; S, 7.21.



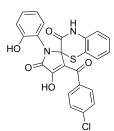
3'-(4-Бромбензоил)-4'-гидрокси-1'-(2-

гидроксифенил)спиро[бензо[b][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'H,4H)-дион (13c).

Желтое кристаллическое вещество (0.108 г, 69 %); т.пл. 241-242 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (c, 1H), 9.58 (c,

1H), 7.73 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.66 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.06 – 6.99 (м, 2H), 6.97 – 6.89 (м, 2H), 6.79 – 6.70 (м, 3H), 6.59 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 H ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.1, 164.1, 161.2,

154.6, 153.5, 137.3, 134.8, 131.2 (2С), 130.5 (2С), 130.2, 129.3, 126.3, 125.9, 125.2, 122.6, 120.7, 118.5, 118.1, 116.5, 116.2, 116.2, 69.9. Найдено, %: С, 55.19; H, 2.92; N, 5.32; S, 6.09. С₂₄H₁₅BrN₂O₅S. Вычислено, %: С, 55.08; H, 2.89; N, 5.35; S, 6.13.

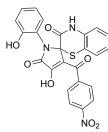


3'-(4-Хлорбензоил)-4'-гидрокси-1'-(2-

гидроксифенил)спиро[бензо[b][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'H,4H)-дион (13d).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.105 г, 73 %); т.пл. 235-

237 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (c, 1H), 9.59 (c, 1H), 7.74 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.58 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.06 – 6.98 (м, 2H), 6.98 – 6.88 (м, 2H), 6.79 – 6.69 (м, 3H), 6.59 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H). Один сигнал ОНгруппы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 186.9, 164.1, 161.3, 154.7, 153.4, 137.2, 136.9, 134.8, 130.4 (2C), 130.2, 129.3, 128.3 (2C), 125.9, 125.2, 122.6, 120.8, 118.5, 118.1, 116.6, 116.2, 116.2, 69.9. Найдено, %: C, 59.95; H, 3.02; N, 5.85; S, 6.66. С₂₄Н₁₅СlN₂О₅S. Вычислено, %: C, 60.19; H, 3.16; N, 5.85; S, 6.69.



4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-3'-(4нитробензоил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион (13e).

Желтое кристаллическое вещество (0.103 г, 70 %); т.пл. 236-238 °C

(ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.94 (c, 1H), 9.59 (c, 1H), 8.41 – 8.18 (м, 2H), 7.97 – 7.74 (м, 2H), 7.06 – 6.95 (м, 3H), 6.91 (тд, J = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 6.80 – 6.69 (м, 3H), 6.57 (тд, J = 7.7, 1.4 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.1, 164.5, 161.6, 156.0, 155.2, 149.8, 144.4, 135.8, 135.4, 131.6, 130.8, 130.1, 129.9, 126.5, 125.7, 123.9, 123.2, 121.2, 119.0, 117.7, 117.2, 116.8, 115.5, 70.2. Найдено, %: C, 59.07; H, 3.07; N, 8.63; S, 6.52. $C_{24}H_{15}N_3O_7S$. Вычислено, %: C, 58.89; H, 3.09; N, 8.59; S, 6.55.

3'-Бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидрокси-5-метилфенил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион (13f).

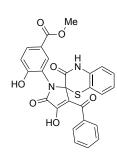
Желтое кристаллическое вещество (0.119 г, 87 %); т.пл. 224-225 °C

(ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (c, 1H), 9.32 (c, 1H), 7.78 – 7.69 (м, 2H), 7.63 – 7.57 (м, 1H), 7.54 – 7.48 (м, 2H), 6.99 – 6.90 (м, 2H), 6.86 – 6.79 (м, 2H), 6.78 – 6.73 (м, 2H) 6.63 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 2.03 (c, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 164.1, 161.4, 152.9, 152.2, 138.3, 134.9, 132.4, 130.5, 129.5, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 125.9, 125.2, 122.6, 120.4, 118.3, 116.7, 116.1, 115.9, 69.9, 19.7. Найдено, %: C, 65.27; H, 3.98; N, 6.14; S, 7.03. C₂₅H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: C, 65.49; H, 3.96; N, 6.11; S, 6.99.

HO N S O

3'-Бензоил-1'-(5-хлор-2-гидроксифенил)-4'гидроксиспиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)дион (13g).

Желтое кристаллическое вещество (0.109 г, 76 %); т.пл. 233-234 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.17 (уш.с, 1H), 11.04 (с, 1H), 10.01 (с, 1H), 7.77 – 7.67 (м, 2H), 7.65 – 7.57 (м, 1H), 7.51 (дд, J = 8.2, 6.8 Гц, 2H), 7.14 – 7.02 (м, 2H), 7.02 – 6.93 (м, 2H), 6.85 – 6.74 (м, 3H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 164.2, 161.3, 153.9, 152.6, 138.2, 134.9, 132.5, 129.9, 129.0, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 126.2, 125.4, 122.8, 121.9, 121.5, 118.5, 117.6, 116.5, 116.3, 69.8. Найдено, %: C, 59.98; H, 3.17; N, 5.98; S, 7.02. C_{24} H₁₅ClN₂O₅S. Вычислено, %: C, 60.19; H, 3.16; N, 5.85; S, 6.69.



Метил-3-(3'-бензоил-4'-гидрокси-3,5'-диоксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-1'(5'H)-ил)-4-гидроксибензоат (13h).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.104 г, 69 %); т.пл. 193-195 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.02 (c, 1H),

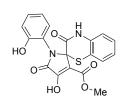
10.69 (c, 1H), 7.80 - 7.68 (м, 3H), 7.68 - 7.57 (м, 2H), 7.51 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 6.98 - 6.82 (м, 3H), 6.73 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 3.78 (с, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим

в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 165.1, 164.3, 161.2, 159.2, 152.8, 138.3, 134.9, 132.4, 131.6, 131.5, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 126.1, 125.4, 122.6, 120.9, 120.1, 118.3, 116.5, 116.2 (2C), 69.7, 51.7. Найдено, %: C, 62.29; H, 3.58; N, 5.60; S, 6.43. С₂₆Н₁₈N₂O₇S. Вычислено, %: C, 62.15; H, 3.61; N, 5.57; S, 6.38.

HO N S O

3'-(Фуран-2-карбонил)-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион (13i).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.101 г, 78 %); т.пл. 224-226 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.89 (c, 1H), 9.62 (c, 1H), 7.99 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (д, J = 3.6 Гц, 1H), 7.08 – 6.85 (м, 4H), 6.83 – 6.70 (м, 4H), 6.60 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 173.5, 164.1, 161.4, 154.6, 151.9, 151.6, 147.7, 134.8, 130.1, 129.3, 125.8, 125.1, 122.6, 120.8, 119.7, 118.5, 118.3, 116.7, 116.2, 116.2, 112.2, 70.1. Найдено, %: C, 60.98; H, 3.23; N, 6.49; S, 7.42. C_{22} Н₁₄N₂O₆S. Вычислено, %: C, 60.83; H, 3.25; N, 6.45; S, 7.38.



Метил 4'-гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-3,5'-диоксо-1',3,4,5'-тетрагидроспиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3'-карбоксилат (13j).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.090 г, 75 %); т.пл. 208-210 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.66 (уш.с, 1H), 10.90 (с, 1H), 9.59 (с, 1H), 7.01 – 6.87 (м, 4H), 6.77 (тд, J = 7.5, 1.3 Гц, 1H), 6.70 – 6.65 (м, 2H), 6.51 (тд, J = 7.6, 1.3 Гц, 1H), 3.66 (с, 3H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 163.3, 161.5, 160.6, 155.0, 154.6, 134.8, 130.1, 129.6, 125.9, 125.2, 122.7, 120.7, 118.3, 116.9, 116.1, 116.0, 110.7, 68.7, 51.2. Найдено, %: C, 57.11; H, 3.52; N, 7.07; S, 8.10. $C_{19}H_{14}N_{2}O_{6}S$. Вычислено, %: C, 57.28; H, 3.54; N, 7.03; S, 8.05.

3.3.7 Общая методика получения бензотиазепинов 14

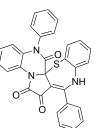
Раствор пирролохиноксалинтрионов **4** (**4k**,**m**,**q**,**r**) (0.3 ммоль) и *о*-аминотиофенола (0.45 ммоль) перемешивали в безводном 1,4-диоксане (1.5 мл) в течение 5 часов при 65 °C. Растворитель удаляли из реакционной массы, остаток растворяли в ДХМ для выделения соединений **14a-d** методом колоночной хроматографии (градиент растворителя толуол – толуол/этилацетат 3:1 + 1% муравьиной кислоты).



8,16-Дифенил-6*H*-

бензо[2',3'][1,4]тиазепино[7',6':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-6,7,15(9*H*,16*H*)-трион (14a).

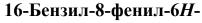
© Желтое кристаллическое вещество (0.069 г, 46 %); т.пл. 243-245 °C; Rf = 0.43 (Толуол/Этилацетат + 1 % муравьиной кислоты). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.35 (c, 1H), 7.95 − 7.90 (м, 1H), 7.58 − 7.48 (м, 5H), 7.47 − 7.35 (м, 6H), 7.27 − 7.19 (м, 3H), 7.01 (уш.с, 2H), 6.45 − 6.40 (м, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 174.1, 159.5, 159.4, 156.6, 143.5, 136.9, 136.1, 134.4, 133.3, 129.7 (3C), 129.6, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 126.7, 125.2, 124.1, 123.2, 121.7, 121.6, 120.1, 117.8, 116.3, 105.8, 67.9. Найдено, %: C, 72.19; H, 3.60; N, 8.05; S, 6.03. С₃₀Н₁₀N₃O₃S. Вычислено, %: C, 71.84; H, 3.82; N, 8.38; S, 6.39.

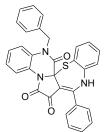


8-(4-Хлорфенил)-16-фенил-6*H*-

бензо[2',3'][1,4]тиазепино[7',6':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-6,7,15(9*H*,16*H*)-трион (14b).

Желтое кристаллическое вещество (0.071 г, 44 %); т.пл. 186-188 °C; R_f = 0.43 (Толуол/Этилацетат + 1 % муравьиной кислоты). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.38 (c, 1H), 7.98 – 7.87 (м, 1H), 7.58 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.52 – 7.36 (м, 8H), 7.29 – 7.20 (м, 3H), 7.01 (уш.с, 2H), 6.46 – 6.37 (м, 1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 174.3, 159.4, 159.3, 155.2, 143.5, 136.9, 134.8, 134.5, 134.4, 133.3, 130.8 (2C, уш.) 129.7 (3C), 128.8 (2C), 128.6, 128.2 (2C), 126.8, 125.4, 124.1, 123.3, 121.7, 121.6, 120.1, 116.3, 105.9, 67.9. Найдено, %: 67.42; H, 3.42; N, 7.80; S, 5.95. С₃₀Н₁₈СlN₃О₃S. Вычислено, %: C, 67.23; H, 3.39; N, 7.84; S, 5.98.



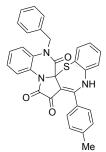


бензо[2',3'][1,4]тиазепино[7',6':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-6,7,15 (9*H*,16*H*)-трион (14c).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.069 г, 45 %); т.пл. 205-208 °C; R_f = 0.45 (Толуол/Этилацетат + 1 % муравьиной кислоты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.35 (c, 1H), 7.86 (дд, J = 7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.61 – 7.45 (м, 6H), 7.37 – 7.19 (м, 7H), 7.16 – 7.06 (м, 4H), 5.30 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 4.62 (д, J =

(м, 6H), 7.37 - 7.19 (м, 7H), 7.16 - 7.06 (м, 4H), 5.30 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 4.62 (д, J = 16.5 Гц, 1H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 173.8, 160.4, 159.5, 156.9, 142.9, 136.1, 136.1, 134.3, 132.1, 129.9, 129.2 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.1, 127.0, 126.2 (2C), 124.9, 124.0, 123.3, 121.8 (2C), 119.6, 115.8, 115.7, 106.5, 67.2, 46.3. Найдено, %: C, 72.45; H, 4.30; N, 8.12; S, 6.01. $C_{31}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 72.22; H, 4.11; N, 8.15; S, 6.22.

16-Бензил-8-(*n***-толил**)-6*H*-



бензо[2',3'][1,4]тиазепино[7',6':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-6,7,15(9*H*,16*H*)-трион (14d).

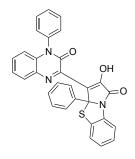
Светло-желтое кристаллическое вещество (0.065 г, 41 %); т.пл. 263-

 1 264 °C; R_f = 0.42 (Толуол/Этилацетат + 1 % муравьиной кислоты). 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.26 (c, 1H), 7.87 (д, J= 7.7 Гц, 1H), 7.59 (д, J= 8.2 Гц, 1H), 7.31 (ткв, J= 18.3, 7.3 Гц, 11H), 7.10 (дд, J= 23.4, 7.6 Гц, 4H), 5.30 (д, J= 16.6 Гц, 1H), 4.62 (д, J= 16.5 Гц, 1H), 2.44 (c, 3H). 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 173.6, 160.4, 159.6, 157.1, 142.9, 139.7, 136.0, 134.2, 133.3, 132.0, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 127.0, 126.2 (2C), 124.8, 124.0, 123.3, 121.8 (2C), 121.8, 119.5, 115.7, 106.5, 67.2, 46.3, 20.9. Найдено, %: C, 72.90; H, 4.59; N, 7.70; S, 5.71. С₃₂Н₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: C, 72.57; H, 4.38; N, 7.93; S, 6.05.

3.3.8 Общая методика получения пирролобензотиазолов 15

Раствор пирролохиноксалинтрионов **4** (**4a**,**b**,**d**,**f**-**h**,**k**,**p**,**q**) (0.3 ммоль) и *о*-аминотиофенола (0.45 ммоль) перемешивали в безводном ДМФА (2 мл) в течение

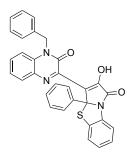
24 часов при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем.



2-Гидрокси-3-(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-3а-фенилбензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(3аH)-он (15а).

Желтое кристаллическое вещество (0.093 г, 62 %); т.пл. 288-289 °C (ДМФА); сольват ДМФА; ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.24 (дд, J = 7.9, 1.9 Гц, 2H), 8.09 - 8.04 (м, 1H), 7.79 (дд, J = 4.6,

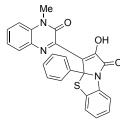
1.7 Гц, 1H), 7.64 - 7.50 (м, 3H), 7.48 - 7.39 (м, 3H), 7.36 - 7.29 (м, 1H), 7.26 (т, J = 7.8Γ ц, 2H), 7.18 - 7.06 (м, 4H), 6.62 (дд, J = 8.4, 1.2Γ ц, 1H). Сигнал одного протона значительно уширен (обнаружен в области 5.0-7.0 м.д.). ¹³С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.3, 156.8, 154.9, 147.8, 141.2, 135.6, 135.3, 134.9, 133.4, 132.2, 130.9, 130.6, 130.5, 130.1, 128.9, 128.6, 128.2 (3C), 128.2, 127.7 (2C), 126.8, 125.9, 125.8, 124.3, 123.1, 118.9, 116.5, 82.6. Найдено, %: С, 69.72; Н, 4.50; N, 9.65; S, 5.59. С₃₀Н₁₉N₃O₃S·0.7 ДМФА. Вычислено, %: С, 69.75; H, 4.36; N, 9.38; S, 5.80.



3-(4-Бензил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-2-гидрокси-3а-фенилбензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(3aH)-он (15b).

Желтое кристаллическое вещество (0.107 г, 69 %); т.пл. 218-220 °С (ДМФА); ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.23 (дд, J = 8.5, $1.4 \Gamma \mu$, 2H), 8.05 - 7.99 (M, 1H), 7.83 - 7.78 (M, 1H), 7.46 - 7.35 (M, 1H)4H), 7.28 - 7.22 (M, 7H), 7.17 - 7.04 (M, 3H), 5.60 (μ , J = 15.8 μ , 1H), 5.40 (μ , J = 15.9

 Γ ц, 1H), 5.25 (уш.с, 1H). ¹³С ЯМР (101 М Γ ц, Pyridine-d₅) δ 165.3, 156.9, 155.2, 147.2, 141.3, 135.0, 135.0, 133.6, 131.1, 130.7, 129.3, 129.3 (3C), 128.6, 128.2 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 127.3 (2C), 126.8, 125.8, 125.7, 123.4, 122.9, 119.0, 115.8, 82.7, 47.2. Найдено, %: C, 72.17; H, 4.12; N, 8.02; S, 6.46. C₃₁H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: C, 72.22; H, 4.11; N, 8.15; S, 6.22.



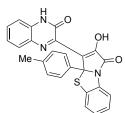
2-Гидрокси-3-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-3а-фенилбензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(3аH)-он (15с).

Желтое кристаллическое вещество (0.094 г, 71 %); т.пл. 218-220 °C (ДМФА); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13.70 (c, 1H), 7.82 – 7.76 (м, 2H), 7.59 - 7.50 (м, 2H), 7.46 - 7.40 (м, 1H), 7.31 (дд, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.26 -7.22 (м, 1H), 7.21 - 7.15 (м, 2H), 7.11 - 7.04 (м, 2H), 7.02 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 3.71 (с, 3H). 13 C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 156.5, 153.8, 146.0, 138.07, 138.01, 137.6, 134.9, 134.4, 131.0, 130.8, 129.2, 128.6 (2C), 128.4, 127.2 (2C), 126.4, 125.7, 125.6, 125.5, 122.6, 118.8, 114.4, 82.1, 30.2. Найдено, %: C, 68.10; H, 3.93; N, 9.60; S, 7.32. C₂₅H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: C, 68.32; H, 3.90; N, 9.56; S, 7.29.

2-Гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-3а-фенилбензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(3аH)-он (15d).

Оранжевое кристаллическое вещество (0.099 г, 78 %); т.пл. 205-

208 °C (ДМФА); сольват ДМФА; ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.30 – 8.24 (м, 2H), 8.01 (дд, J = 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.84 – 7.78 (м, 1H), 7.49 – 7.36 (м, 3H), 7.33 – 7.26 (м, 3H), 7.19 – 7.13 (м, 1H), 7.12 – 7.05 (м, 2H). Сигналы двух протонов значительно уширены (обнаружены в области 8.0-6.0 м.д.). ¹³С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.8, 157.9, 154.1, 148.3, 141.5, 135.4, 135.1, 133.6, 130.9, 130.3, 128.8, 128.6, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 126.7, 125.8, 125.5, 124.9, 123.1, 118.9, 116.4, 82.4. Найдено, %: C, 65.73; H, 4.61; N, 11.25; S, 6.40. C₂₄H₁₅N₃O₃S·0.8 DMF. Вычислено, %: C, 65.52; H, 4.29; N, 11.00; S, 6.62.

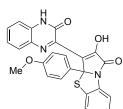


2-Гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-3а-(n-толил)бензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(3аH)-он (15e).

Желтое кристаллическое вещество (0.065 г, 49 %); т.пл. 309-310 °C (ДМФА); ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.19 – 8.09 (м, 2H), 8.03 (дд, J = 7.9, 1.6 Гц, 1H), 7.89 – 7.80 (м, 1H), 7.49 – 7.38 (м, 3H), 7.31 (дд, J = 7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.14 – 7.06 (м, 4H), 2.07 (с, 3H). Сигналы двух протонов значительно уширены (обнаружены в области 7.5-6.5 м.д.). ¹³С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.8, 158.0, 154.0, 148.3, 138.5, 138.2, 135.6, 135.1, 133.6, 131.0, 130.3, 128.8, 128.8 (2C), 127.7 (2C), 126.7, 125.8, 125.5, 125.0, 123.1, 119.0, 116.4, 82.4, 20.7. Найдено, %: C, 68.13; H, 3.82; N, 9.57; S, 7.43. С₂₅H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: C, 68.32; H, 3.90; N, 9.56; S, 7.29.

3a-(4-Бромфенил)-2-гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[d]пирроло[2,1-b]тиазол-1(3aH)-он (15f).

Желтое кристаллическое вещество (0.101 г, 67 %); т.пл. 316-318 °C (ДМФА); сольват ДМФА; ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.14 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 8.01 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.87 – 7.81 (м, 1H), 7.51 – 7.39 (м, 5H), 7.35 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.19 – 7.07 (м, 2H). Сигналы двух протонов значительно уширены (обнаружены в области 8.0-6.0 м.д.). ¹³С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.7, 158.0, 154.3, 148.2, 140.9, 135.1, 134.9, 133.5, 131.2 (2C), 131.1, 130.4, 129.9 (2C), 128.7, 126.9, 126.0, 125.6, 124.4, 123.2, 122.5, 119.1, 116.4, 81.9. Найдено, %: C, 56.38; H, 3.37; N, 9.46; S, 5.78. С₂₄Н₁₄ВгN₃О₃S·0.6 ДМФА. Вычислено, %: C, 56.53; H, 3.35; N, 9.20; S, 5.85.



2-Гидрокси-3а-(4-метоксифенил)-3-(3-оксо-3,4дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(3а*H*)-он (15g).

Желтое кристаллическое вещество (0.083 г, 61 %); т.пл. 282-284 °C (ДМФА); сольват ДМФА; ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.19 – 8.16 (м, 2H), 8.09 – 8.02 (м, 1H), 7.86 (дд, J = 7.3, 1.6 Гц, 1H), 7.50 – 7.38 (м, 3H), 7.33 (дд, J = 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.15 – 7.08 (м, 2H), 6.91 – 6.85 (м, 2H), 3.53 (с, 3H). Сигналы двух протонов значительно уширены (обнаружены в области 7.6-5.6 м.д.). ¹³С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.7, 160.0, 158.0, 153.9, 148.4, 135.6, 135.1, 133.6, 133.2, 131.0, 130.4, 129.1 (2C), 128.8, 126.7, 125.8, 125.5, 125.0, 123.2, 119.0, 116.4, 113.6 (2C), 82.2, 55.1. Найдено, %: C, 64.47; H, 4.43; N, 9.99; S, 6.51. $C_{25}H_{17}N_3O_4S\cdot0.5$ ДМФА. Вычислено, %: C, 64.69; H, 4.20; N, 9.96; S, 6.52.

H O OH S

3а-(4-Фторфенил)-2-гидрокси-3-(3-оксо-3,4дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(3а*H*)-он (15h).

Желтое кристаллическое вещество (0.101 г, 76 %); т.пл. 327-328 °C (ДМФА); ¹Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 8.27 – 8.19 (м, 2H), 8.02 (дд, J = 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.86 – 7.81 (м, 1H), 7.51 – 7.40 (м, 3H), 7.34 (дд, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H), 7.12 (тт,

J=7.5, 5.8 Гц, 2H), 7.07 — 7.01 (м, 2H). Сигналы двух протонов значительно уширены (обнаружены в области 8.0-6.0 м.д.). ¹³С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.8, 162.8 (д, J=246.6 Гц), 158.0, 154.1, 148.3, 137.4 (д, J=3.0 Гц), 135.0, 133.6, 131.0, 130.4, 130.0 (д, J=8.2 Гц, 2С), 128.8, 126.9, 126.0, 125.6, 124.7, 124.0, 123.2, 119.1, 116.4, 114.8 (д, J=21.6 Гц, 2С), 81.9. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, Pyridine- d_5) δ -116.75. Найдено, %: C, 65.19; H, 3.15; N, 9.52; S, 7.18. С₂₄H₁₄FN₃O₃S. Вычислено, %: С, 65.00; H, 3.18; N, 9.48; S, 7.23.

3а-(Фуран-2-ил)-2-гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(3а*H*)-он (15i).

Желтое кристаллическое вещество (0.091 г, 73 %); т.пл. 332-333 °C (ДМФА); 1 Н ЯМР (400 МГц, Pyridine-d₅) δ 7.90 – 7.86 (м, 1H), 7.83 – 7.78 (м, 1H), 7.48 – 7.42 (м, 2H), 7.40 – 7.34 (м, 3H), 7.16 – 7.11 (м, 2H), 7.04 (дд, J = 3.4, 0.9 Гц, 1H), 6.28 (дд, J = 3.4, 1.8 Гц, 1H), 5.62 (уш.с, 2H). 13 С ЯМР (101 МГц, Pyridine-d₅) δ 165.3, 157.8, 156.0, 153.7, 148.3, 143.2, 135.5, 135.3, 134.8, 133.2, 130.8, 130.3, 128.4, 126.6, 125.8, 125.4, 122.9, 118.7, 116.3, 111.2, 111.2, 76.3. Найдено, %: C, 63.79; H, 3.12; N, 10.09; S, 7.74. $C_{22}H_{13}N_3O_4S$. Вычислено, %: C, 63.61; H, 3.15; N, 10.12; S, 7.72.

3.3.9 Общая методика получения 3-гидроксипиррол-2-онов 16

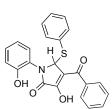
В стеклянную завинчивающейся крышкой загружали виалу пирролобензоксазинтрионы 2 (2a-c,e,g,h,j,l-n)(0.15)ммоль), безводный ацетонитрил (1 мл) и коммерчески доступные тиолы (0.15 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1-10 мин при 82 °C (в предварительно нагретом алюминиевом блоке) в закрытом флаконе. Раствор охлаждали до комнатной температуры и к реакционной смеси добавляли дистиллированную воду (5 экв.), затем оставляли на ночь В открытой виале. Образовавшийся осалок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом.

N-Ацетил-S-((S)-3-бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-*L*-цистеин (16a).

N-Ацетил-S-((R)-3-бензоил-4-гидрокси-1-(2-

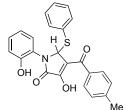
гидроксифенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-*L*-цистеин (16a').

Смесь диастереомеров. Желтое кристаллическое вещество (0.093 г, 68 %); т.пл. 172-173 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.66 (уш.с, 2H, 16a + 16a'), 9.98 (с, 2H, 16a + 16a'), 8.01 (т, J = 8.0 Гц, 2H, 16a + 16a'), 7.86 (тд, J = 7.5, 1.4 Гц, 4H, 16a + 16a'), 7.68 – 7.62 (м, 2H, 16a + 16a'), 7.57 – 7.50 (м, 4H, 16a + 16a'), 7.33 (дд, J = 7.8, 1.7 Гц, 1H, 16a), 7.28 (дд, J = 7.8, 1.7 Гц, 1H, 16a'), 7.23 (тт, J = 7.6, 2.0 Гц, 2H, 16a + 16a'), 7.03 – 6.98 (м, 2H, 16a), 6.95 – 6.88 (м, 2H, 16a'), 6.95 – 6.88 (м, 2H, 16a), 6.17 (д, J = 8.8 Гц, 2H, 16a'), 4.16 (тд, J = 8.0, 5.3 Гц, 1H, 16a), 4.03 (тд, J = 8.2, 5.4 Гц, 1H, 16a'), 2.67 (дд, J = 12.7, 5.4 Гц, 2H, 16a), 2.59 (дт, J = 12.8, 8.6 Гц, 2H, 16a'), 1.77 (с, 3H, 16a), 1.71 (с, 3H, 16a'). 13 C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 16a + 16a' 188.6, 188.5, 171.6, 171.5, 170.1, 169.3, 169.1, 169.0, 163.5, 163.4, 153.1 (2C), 151.1 (2C), 137.6 (2C), 132.9 (2C), 129.2, 129.0 (2C), 128.9, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 122.1, 122.0, 119.1, 119.0, 116.70, 116.67, 116.63, 116.58, 62.9, 62.8, 52.4, 52.2, 28.6, 28.2, 22.2, 22.1. Найдено, %: C, 57.70; H, 4.45; N, 6.18; S, 7.06. C₂₂H₂₀N₂O₇S. Вычислено, %: C, 57.89; H, 4.42; N, 6.14; S, 7.02.



4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16b).

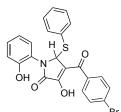
Желтое кристаллическое вещество (0.050 г, 83 %); т.пл. 176-178 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.67 (уш.с, 1Н), 9.97 (с, 1Н), 7.63 – 7.56 (м, 1Н), 7.56 – 7.51 (м, 2Н), 7.48 – 7.39 (м, 3Н), 7.38 – 7.32 (м, 1Н), 7.28 – 7.20 (м, 3Н), 7.16 – 7.11 (м, 2Н), 7.00 – 6.92 (м, 2Н), 6.47 (с, 1Н); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 163.4, 152.8, 151.2, 137.5, 134.4 (2С), 132.6, 130.1, 129.1, 128.9 (2С), 128.8 (3С), 128.7, 127.9 (2С), 122.1, 119.0, 116.7, 116.3, 66.3. Найдено, %: С, 68.40; Н, 4.37; N, 3.59; S, 7.84. С₂₃Н₁₇NO₄S. Вычислено, %: С, 68.47; Н, 4.25; N, 3.47; S, 7.95.



3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-4-(4-метилбензоил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16c).

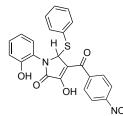
Желтое кристаллическое вещество (0.056 г, 90%); т.пл. 192-

ме 194 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.69 (уш.с, 1H), 9.95 (с, 1H), 7.47 – 7.44 (м, 2H), 7.39 (дд, *J* = 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.37 – 7.32 (м, 1H), 7.29 – 7.22 (м, 5H), 7.14 – 7.12 (м, 1H), 7.12 – 7.10 (м, 1H), 6.98 – 6.92 (м, 2H), 6.45 (с, 1H), 2.38 (с, 3H); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 187.8, 163.4, 152.7, 150.7, 143.1, 134.9, 134.4 (2C), 130.0, 129.1 (3C), 128.8 (2C), 128.7, 128.7, 128.5 (2C), 122.1, 118.9, 116.6, 116.6, 66.3, 21.1. Найдено, %: C, 69.31; H, 4.52; N, 3.54; S, 7.71. С₂₄H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C, 69.05; H, 4.59; N, 3.36; S, 7.68.



4-(4-Бромбензоил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16d).

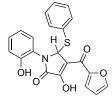
Желтое кристаллическое вещество (0.038 г, 53 %); т.пл. 195-197 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8 11.99 (уш.с, 1Н), 9.97 (с, 1Н), 7.73 – 7.61 (м, 2Н), 7.46 – 7.32 (м, 4Н), 7.31 – 7.20 (м, 3Н), 7.18 – 7.09 (м, 2Н), 7.02 – 6.90 (м, 2Н), 6.44 (с, 1Н); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) 8 187.0, 163.2, 152.7, 151.9, 136.5, 134.5 (2С), 131.0 (2С), 130.7 (2С), 130.0, 129.0, 128.9 (2С), 128.8 (2С), 126.5, 122.1, 119.0, 116.7, 115.8, 66.2. Найдено, %: С, 57.11; Н, 3.28; N, 2.99; S, 6.67. С₂₃Н₁₆ВгNO₄S. Вычислено, %: С, 57.27; Н, 3.34; N, 2.90; S, 6.65.



3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-4-(4-нитрофенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16e).

Желтое кристаллическое вещество (0.047 г, 70 %); т.пл. 202-

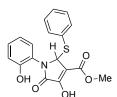
NO₂ 204 °C (ацетонитрил); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.71 (уш.с, 1H), 8.26 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H), 8.15 (дд, *J* = 9.1, 2.8 Гц, 1H), 7.66 – 7.60 (м, 3H), 7.53 – 7.44 (м, 2H), 7.36 – 7.31 (м, 1H), 7.27 – 7.22 (м, 2H), 7.15 – 7.10 (м, 3H), 6.55 (с, 1H). МГц. Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 163.5, 159.3, 150.9, 139.1, 137.4, 134.1 (2C), 132.8, 130.0, 128.9 (4C), 128.8, 128.1 (2C), 124.9, 124.9, 122.3, 116.8, 116.7, 66.4. Найдено, %: C, 61.91; H, 3.48; N, 6.34; S, 6.98. C₂₃H₁₆N₂O₆S. Вычислено, %: C, 61.60; H, 3.60; N, 6.25; S, 7.15.



4-(Фуран-2-карбонил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16f).

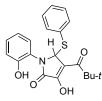
Оранжевое кристаллическое вещество (0.038 г, 65 %); т.пл. 185-

 OH $^{\circ}$ С (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.95 (c, 1H), 8.02 (дд, J = 1.7, 0.8 Гц, 1H), 7.34 - 7.28 (м, 3H), 7.25 - 7.19 (м, 3H), 7.10 - 7.05 (м, 2H), 6.97 - 6.89 (м, 2H), 6.74 (дд, J = 3.6, 1.7 Гц, 1H), 6.49 (с, 1H). Один сигнал ОНгруппы невидим в спектре 1 Н ЯМР. 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 173.9, 163.2, 152.7, 151.6, 150.9, 147.9, 134.6 (2C), 129.6, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6 (2C), 122.0, 120.0, 118.9, 116.6, 116.0, 112.3, 66.0. Найдено, %: C, 64.47; H, 3.72; N, 3.62; S, 8.27. С2 $_{11}$ Н $_{15}$ NO $_{5}$ S. Вычислено, %: C, 64.11; H, 3.84; N, 3.56; S, 8.15.



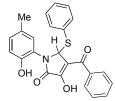
Метил 4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-оксо-2-(фенилтио)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (16g).

Желтое кристаллическое вещество (0.028 г, 52 %); т.пл. 165-167 °С (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.72 (уш.с, 1Н), 9.89 (с, 1Н), 7.35 – 7.18 (м, 5Н), 7.15 – 7.11 (м, 2Н), 6.97 – 6.87 (м, 2Н), 6.14 (с, 1Н), 3.78 (с, 3Н); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 162.8, 162.0, 153.4, 152.7, 134.8 (2С), 129.6, 129.1, 128.8, 128.71, 128.66 (2С), 121.9, 118.8, 116.6, 108.7, 65.9, 51.2. Найдено, %: С, 60.72; Н, 4.01; N, 4.03; S, 8.73. С₁₈Н₁₅NO₅S. Вычислено, %: С, 60.50; Н, 4.23; N, 3.92; S, 8.97.



3-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-4-пивалоил-1,5дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16h).

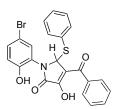
Он Вы-г Желтое кристаллическое вещество (0.038 г, 66 %); т.пл. 187-189 °С (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.27 (уш.с, 1Н), 9.86 (с, 1Н), 7.30 – 7.16 (м, 5Н), 7.13 – 7.09 (м, 2Н), 6.93 – 6.86 (м, 2Н), 6.21 (с, 1Н), 1.17 (с, 9Н); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 200.0, 163.6, 152.8, 147.9, 133.9 (2С), 130.9, 129.1, 128.7, 128.6 (2С), 128.3, 122.1, 118.8, 116.5, 116.3, 67.2, 42.8, 24.8 (3С). Найдено, %: С, 65.92; Н, 5.49; N, 3.58; S, 8.23. С₂₁Н₂₁NO₄S. Вычислено, %: С, 65.78; Н, 5.52; N, 3.65; S, 8.36.



4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16i).

Светло-желтое кристаллическое вещество (0.033 г, 53 %); т.пл. 165-

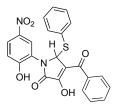
167 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.69 (c, 1H), 7.59 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.53 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 7.44 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.35 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.26 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 7.19 – 7.11 (м, 3H), 7.03 (дд, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.44 (c, 1H), 2.28 (c, 3H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹Н ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 163.3, 151.3, 150.4, 137.5, 134.4 (2C), 132.6, 130.2, 129.2, 129.2, 128.8 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 127.9 (2C), 127.7, 121.8, 116.5, 116.3, 66.2, 19.9. Найдено, %: C, 69.31; H, 4.48; N, 3.14; S, 7.37. С₂₄Н₁₉NO₄S. Вычислено, %: C, 69.05; H, 4.59; N, 3.36; S, 7.68.



4-Бензоил-1-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-гидрокси-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16j).

Желтое кристаллическое вещество (0.057 г, 79 %); т.пл. 191-193 °C

ОН (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.68 (уш.с, 1Н), 10.33 (с, 1Н), 7.63 – 7.54 (м, 3Н), 7.52 (д, J = 2.5 Гц, 1Н), 7.49 – 7.42 (м, 2Н), 7.41 – 7.33 (м, 2Н), 7.29 – 7.23 (м, 2Н), 7.16 – 7.11 (м, 2Н), 6.93 (д, J = 8.7 Гц, 1Н), 6.48 (с, 1Н); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.1, 163.3, 152.4, 151.0, 137.5, 134.2 (2С), 132.7, 131.4, 131.1, 130.1, 128.9 (4С), 128.8, 128.0 (2С), 123.7, 118.5, 116.5, 109.2, 66.3. Найдено, %: C, 57.20; H, 3.46; N, 2.98; S, 6.47. С₂₃Н₁₆ВгNO₄S. Вычислено, %: C, 57.27; H, 3.34; N, 2.90; S, 6.65.

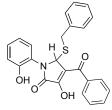


4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16k).

Желтое кристаллическое вещество (0.047 г, 70 %); т.пл. 202-204 °C

(ацетонитрил); ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.71 (c, 1H), 8.26 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 8.15 (дд, J = 9.1, 2.8 Гц, 1H), 7.66 – 7.60 (м, 3H), 7.53 – 7.44 (м, 2H), 7.36 – 7.31 (м, 1H), 7.27 – 7.22 (м, 2H), 7.15 – 7.10 (м, 3H), 6.55 (с, 1H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³C NMR (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.2, 163.5, 159.3, 150.9, 139.1, 137.4, 134.1 (2C), 132.8, 130.0, 128.9 (4C), 128.8, 128.1

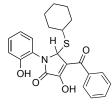
(2C), 124.9, 124.9, 122.3, 116.8, 116.7, 66.4. Найдено, %: C, 61.91; H, 3.48; N, 6.34; S, 6.98. С₂₃H₁₆N₂O₆S. Вычислено, %: C, 61.60; H, 3.60; N, 6.25; S, 7.15.



4-Бензоил-5-(бензилтио)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1,5дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16l).

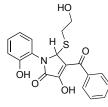
Бесцветное кристаллическое вещество (0.050 г, 80 %); т.пл. 190-

191 °C (ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.51 (уш.с, 1H), 9.98 (c, 1H), 7.78 (д, J = 7.0, 1.4 Гц, 2H), 7.63 (т, J = 7.4 Гц, 1H), 7.51 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 7.32 – 7.23 (м, 2H), 7.21 – 7.15 (м, 3H), 7.06 – 7.01 (м, 3H), 6.96 – 6.90 (м, 1H), 6.19 (c, 1H), 3.58 (дд, J = 12.5 Гц, 2H); ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.6, 163.4, 153.1, 150.8, 137.6, 136.9, 132.8, 129.1, 128.96, 128.87 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 126.8, 122.2, 119.0, 117.1, 116.6, 63.1, 31.8. Найдено, %: C, 69.17; H, 4.40; N, 3.21; S, 7.56. С₂₄Н₁₉NO₄S. Вычислено, %: C, 69.05; H, 4.59; N, 3.36; S, 7.68.



4-Бензоил-5-(циклогексилтио)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16m).

Желтое кристаллическое вещество (0.045 г, 73 %); т.пл. 187-189 °С (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.68 (уш.с, 1H), 9.92 (с, 1H), 7.87 – 7.80 (м, 2H), 7.67 – 7.59 (м, 1H), 7.54 (ддт, J = 8.1, 6.5, 1.1 Гц, 2H), 7.29 – 7.20 (м, 2H), 7.00 (дд, J = 8.2, 1.3 Гц, 1H), 6.91 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.19 (с, 1H), 2.46 (дт, J = 8.7, 3.1 Гц, 1H), 1.76 – 1.68 (м, 1H), 1.57 – 1.48 (м, 1H), 1.43 (тд, J = 12.6, 11.4, 5.4 Гц, 3H), 1.20 – 1.10 (м, 1H), 1.14 – 0.99 (м, 3H), 1.02 – 0.88 (м, 1H); 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.6, 163.4, 153.2, 150.3, 137.6, 132.8, 129.6, 129.0, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 122.4, 118.9, 117.6, 116.5, 62.8, 42.1, 33.8, 33.7, 25.2, 25.1, 24.8. Найдено, %: C, 67.68; H, 5.68; N, 3.49; S, 7.65. C₂₃H₂₃NO₄S. Вычислено, %: C, 67.46; H, 5.66; N, 3.42; S, 7.83.



4-Бензоил-3-гидрокси-5-[(2-гидроксиэтил)тио]-1-(2-гидроксифенил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16n).

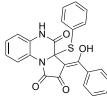
(дд, J = 7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 7.00 (дд, J = 8.2, 1.4 Гц, 1H), 6.92 (тд, J = 7.6, 1.4 Гц, 1H), 6.16 (с, 1H), 3.36 – 3.24 (м, 2H), 2.38 (тд, J = 6.9, 2.2 Гц, 2H). Один сигнал ОН-группы невидим в спектре ¹H ЯМР. ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.6, 163.5, 153.1, 150.7, 137.5, 132.9, 129.1, 128.9 (2C), 128.9, 128.3 (2C), 122.2, 119.0, 117.2, 116.6, 62.7, 60.6, 29.9. Найдено, %: C, 61.38; H, 4.54; N, 3.89; S, 8.56. С₁₉H₁₇NO₅S. Вычислено, %: C, 61.44; H, 4.61; N, 3.77; S, 8.63.

4-Бензоил-5-(этилтио)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1,5дигидро-2*H*-пиррол-2-он (16о).

 $^{\circ}$ Он $^{\circ}$ Желтое кристаллическое вещество (0.040 г, 74 %); т.пл. 164-166 $^{\circ}$ С (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.54 (уш.с, 1H), 9.93 (с, 1H), 7.88 – 7.83 (м, 2H), 7.67 – 7.61 (м, 1H), 7.57 – 7.51 (м, 2H), 7.31 (дд, J = 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 7.00 (дд, J = 8.2, 1.3 Гц, 1H), 6.94 – 6.89 (м, 1H), 6.15 (с, 1H), 2.39 – 2.25 (м, 2H), 0.96 (т, J = 7.5 Гц, 3H); 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 188.7, 163.5, 153.1, 150.4, 137.5, 132.9, 129.1, 128.9 (3C), 128.3 (2C), 122.3, 119.0, 117.4, 116.6, 62.9, 21.7, 14.2. Найдено, %: С, 63.87; H, 4.74; N, 4.11; S, 9.05. С₁₉Н₁₇NO₄S. Вычислено, %: С, 64.21; H, 4.82; N, 3.94; S, 9.02.

3.3.10 Общая методика получения аддуктов 17

В стеклянную виалу с завинчивающейся крышкой загружали пирролохиноксалинтрионы **4** (**4a**,**b**,**p**) (0.15 ммоль), безводный ацетонитрил (1 мл) и тиофенол (0.15 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре в закрытой виале. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем.



(*Z*)-3-(Гидрокси(фенил)метилен)-3а-(фенилтио)-3,3адигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трион (17а).

Желтое кристаллическое вещество (0.053 г, 82 %); т.пл. 185-187 °C (ацетонитрил); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.35 (уш.с, 1H), 11.07 (с, 1H), 7.90 – 7.77 (м, 3H), 7.67 – 7.55 (м, 1H), 7.54 – 7.39 (м, 3H), 7.39 – 7.32

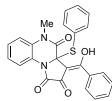
(м, 4H), 7.31 - 7.22 (м, 2H), 7.13 (дд, J = 7.7, 1.7 Гц, 1H); 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 189.8, 161.6, 160.9, 149.6, 137.6, 137.3 (2C), 132.7, 130.4, 130.1, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 128.1 (2C), 126.5, 125.9, 123.1, 121.3, 120.5, 115.9, 113.8, 73.9. Найдено, %: C, 67.42; H, 3.79; N, 6.59; S, 7.42. $C_{24}H_{16}N_{2}O_{4}S$. Вычислено, %: C, 67.28; H, 3.76; N, 6.54; S, 7.48.

H O O O O O

(*Z*)-3-[Гидрокси(*n*-толил)метилен]-3а-(фенилтио)-3,3адигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трион (17b).

Желтое кристаллическое вещество (0.049 г, 74 %); т.пл. 189-

 $^{\circ}$ Ме 191 °C (ацетонитрил); 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.24 (уш.с, 1H), 11.03 (с, 1H), 7.77 (дд, J=13.9, 8.0 Гц, 3H), 7.45 – 7.40 (м, 1H), 7.34 (д, J=4.4 Гц, 4H), 7.30 – 7.21 (м, 4H), 7.12 (дд, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 2.38 (с, 3H); 13 С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 189.4, 161.6, 160.9, 149.1, 143.1, 137.3 (2C), 135.2, 130.4, 130.0, 129.4 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 126.5, 125.9, 123.1, 121.3, 120.4, 115.8, 114.1, 73.8, 21.1. Найдено, %: C, 67.60; H, 4.13; N, 6.37; S, 7.31. $C_{25}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 67.86; H, 4.10; N, 6.33; S, 7.25.



(Z)-3-(Гидрокси(фенил)метилен)-5-метил-3а-(фенилтио)-3,3адигидропирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)-трион (17c).

Желтое кристаллическое вещество (0.095 г, 72 %); т.пл. 154-156 °C

(ацетонитрил); ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.41 (c, 1H), 7.85 (т, J = 7.6 Гц, 3H), 7.64 – 7.57 (м, 1H), 7.48 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.44 – 7.40 (м, 1H), 7.39 – 7.35 (м, 2H), 7.34 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.32 – 7.28 (м, 3H), 3.31 (с, 3H). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ 189.8, 161.4, 160.4, 149.6, 137.6, 137.1 (2C), 132.7, 131.8, 130.4, 129.2 (2C), 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 126.5, 126.0, 123.5, 122.3, 120.5, 115.8, 73.6, 29.8. Найдено, %: C, 67.63; H, 4.13; N, 6.37; S, 7.29. C₂₅H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: C, 67.86; H, 4.10; N, 6.33; S, 7.25.

3.4 Фармакологические исследования

Учитывая интерес к исследованию биологической активности полученных соединений, связанный с наличием у их структурных аналогов высокого фармакологического действия, более 50 синтезированных соединений были испытаны на наличие у них противомикробной (в том числе противотуберкулёзной), антиоксидантной и противовоспалительной активности [173-185].

3.4.1 Противомикробная активность

Наибольшее количество соединений было испытано на наличие противомикробной активности, которая изучалась по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* (ATCC 25922), золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), а также в отношении *Candida albicans* (РКПГҮ 1353/1277) [178-184].

Противомикробное действие исследовали общепринятым методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде микрометодом [186]. В качестве препаратов сравнения использовали диоксидин и флуконазол (Таблица 6).

Были исследованы бактерицидное, бактериостатическое действие ингибирование роста микроорганизмов. Противомикробные тесты показывают, что большинство испытанных соединений проявляет разной степени выраженности противомикробную активность, которая возрастает в случае присутствия в молекуле испытанных соединений спиросочлененного пиррольного цикла в сравнении с другими гетероциклическими фрагментами [184]. Кроме того, следует отметить, что значительное количество исследуемых соединений проявляет большую активность в отношении грамположительных бактерий, чем грамотрицательных, а также обладает фунгицидным действием.

Таблица 6 – Противомикробная активность синтезированных соединений*

			Противомикробная активность, мкг/мл							
$N_{\underline{0}}$	Шифр	S. aureus	S. aureus		E. coli		C. albicans			
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК			
1	6b	250.0	1000.0	_	_	_	_			
2	6d		_	_	_	_	_			
3	6e	_	_	_	_	_	_			
4	6f	_	_	_	_	_	_			
5	6g	_	_	_	_	_	_			
6	6h	1000.0	_	_	_	_	_			
7	60		_	_	_	_	_			
8	6р		_	_	_	_	_			
9	6r	1000.0	_	_	_	500.0	_			
10	7a	250.0	500.0	500.0	_	62.5	125.0			
11	7b	500.0	_	_	_	62.5	1000.0			
12	7c	250.0	500.0	_	_	62.5	250.0			
13	7d	_	_	_	_	250.0	_			
14	12e	62.5	+	+++	+++					
15	12k	62.5	500.0	+++	+++					
16	121	7.8	500.0	+++	+++					
17	12m	125.0	500.0	+++	+++					
18	12n	125.0	1000.0	+++	+++					
19	12o	125.0	500.0	+++	+++					
20	12q	62.5	500.0	+++	+++					
21	12r	500.0	1000.0	+++	+++					
22	12s	125.0	1000.0	1000.0	+++					
23	12t	125.0	1000.0	_		500.0				
24	12u	250.0	1000.0	_	_	_	_			
25	12v	250.0	1000.0	_	_	_	_			
26	12w	62.5	1000.0	+++	+++					
27	12x	31.2	_	_	_	1000.0	_			
28	13a	500.0	_	_	_	-	_			
29	13b	250.0	-	_	-	1000.0	_			
30	13c	1000.0	_	_	_	1000.0	_			
31	13d	250.0	_	_	_	1000.0	_			
32	13e	125.0	1000.0	_	_	125.0	1000.0			
33	13f		_	_	_	_	_			
34	13g	250.0	1-	_	_	1000.0	_			
35	13i	250.0	1_	_	1_	1000.0	_			
36	13j	250.0	1000.0	_	 	125.0	1000.0			
37	13a		_	_	 	_	_			
38	14c		†_	_	+_	_	_			
39	16b	31.2	125.0	+++	+++	250.0	1000.0			
			+							
40	16c	+++	+++	+++	+++	+++	+++			
41	16d	62.5	125.0	+++	+++	250.0	+++			
42	16e	62.5	125.0	+++	+++	125.0	1000.0			
43	16f	31.2	-	1000.0	—	62.5	1000.0			

					Проо	олжение т	аолицы б
44	16j	62.5	250.0	+++	+++	500.0	1000.0
45	16l	_	_	_	_	_	_
46	16m	_	_	_	_	_	_
47	16n	_	_	_	_	_	_
48	160	250.0	1000.0	250.0	_	500.0	_
	диоксидин	62.5	1000.0	3.9	62.5	_	_
	флуконозол	_	_	_	_	6.25	12.5
	контроль	+++	+++	+++	+++	+++	+++

*МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МБК – минимальная бактерицидная концентрация; «—» – отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях; «+++» – рост микроорганизмов.

Соединение 7a (No 10,Таблица показывает фунгистатическую активность в отношении культуры C. albicans в концентрации 62.5 мкг/мл, гибель наступает при концентрации 125.0 мкг/мл; оно же ингибирует рост бактерий

S. aureus в концентрации 250.0 мкг/мл, бактерицидное действие наступает от воздействия концентрации в 500.0 мкг/мл.

Соединение-лидер 121 (№ 16, Таблица 6) обладает наибольшим среди изученных всех соединений ингибирующим действием S. отношении В aureus концентрации 7,8 $MK\Gamma/MЛ$, обладает a также токсичностью (менее 5000 мг/кг), что позволяет отнести его к классу умеренно опасных веществ.

Дополнительно противомикробную активность in vitro проводили по программе CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery, Институт молекулярной биологии Университета Квинсленда, Австралия) [187]. Соединения рядов 10 и 12 исследовали на пяти бактериальных штаммах: E. Coli ATCC 25922 (Ec), K. Pneumoniae ATCC 700603 (Kp), A. Baumannii ATCC 19606 (Ab), P. Aeruginosa ATCC 27853 (Pa), S. Aureus ATCC 43300 (Sa), и на двух грибковых штаммах: C. Albicans ATCC 90028 (Ca) и C. Neoformans var. Grubii ATCC 208821 (Cn) в одной концентрации (32 мкг/мл) (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты скрининга синтезированных соединений на противомикробную активность

No	Шифр	Sa (%1)	Ec (%1)	Kp (%1)	Pa (%1)	Ab (%1)	Ca (%1)	Cn (%1)
1	10a	4.0	0.7	14.9	7.4	7.4	4.1	-12.0
2	12a	16.0	1.9	12.2	14.3	3.5	14.9	4.2
3	12b	15.0	-2.2	9.1	16.1	-1.5	9.1	5.8
4	12c	13.3	3.7	13.9	14.6	3.8	5.9	-2.6
5	12d	6.1	6.5	12.4	-0.9	-13.3	63.2	9.9
6	12e	14.9	-2.2	10.3	16.3	2.1	9.6	5.1
7	12f	9.9	-4.9	10.0	15.1	-0.5	5.6	-0.2
8	12h	10.8	1.4	11.8	-0.2	16.8	5.9	-8.6
9	12i	5.1	0.9	14.3	6.1	6.4	8.2	-15.0
10	12k	9.1	7.2	12.9	-0.2	-14.7	6.7	11.0
11	12l	18.9	2.4	18.8	12.8	8.6	7.7	6.3
12	12n	10.4	-1.7	9.7	12.4	4.5	19.1	5.4
13	120	16.6	-1.0	13.1	16.6	0.4	5.2	-2.8
14	12p	16.8	-0.1	15.2	10.1	3.2	6.3	3.0
15	12q	12.5	-1.4	10.6	15.8	1.2	15.2	2.8
16	12r	7.4	-0.6	12.1	13.8	1.7	7.9	5.8
17	12s	13.2	-1.0	12.0	7.4	3.6	70.7	0.8
18	12t	11.7	0.6	10.8	7.5	12.5	64.0	16.6
19	12u	16.0	2.3	9.1	3.8	8.3	2.0	8.1
20	12v	18.3	3.6	14.5	8.4	22.6	39.7	18.3
21	12w	2.1	0.1	-3.4	9.0	18.5	10.3	43.1
	положительный контроль ³	0	0	0	0	0	0	0

¹ процент ингибирования роста микроорганизмов по сравнению с отрицательным контролем (только среда) и положительным контролем (среда без ингибиторов);

В результате исследования противомикробной активности синтезированных соединений **10** и **12** выявлено наличие ярко выраженной антимикробной активности у соединений **12d,s** и **12t** (\mathbb{N}_{2} 5, 17 и 18 соответственно, Таблица 7) в отношении грибкового штамма *C. Albicans*.

 $^{^2}$ отрицательные значения указывают на то, что скорость роста (или оптическая плотность при 600 нм) выше по сравнению с отрицательным контролем. Скорость роста для всех бактерий и грибков варьируется в пределах $\pm 10\%$;

³ среда с микроорганизмами без ингибиторов роста.

3.4.2 Противотуберкулезная активность

Для исследований синтезированных веществ использован микрометод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием индикатора роста резазурина натриевой соли (Таблица 8) [188]. Исследование проводилось в бактериологической лаборатории ГБУЗ ПК ««Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» г. Перми.

Таблица 8 — Противотуберкулезная активность синтезированных соединений методом двукратных серийных разведений*

№	Шифр	Противомикробная активность, мкг/мл		_ №	Шифр	Противомикробная активность, мкг/мл	
	TF	M. tuber					rculosis
		МИК	МБК		ļ	МИК	МБК
1	12a	250.0	_	9	13d	500.0	_
2	12j	500.0	_	10	13e	250.0	_
3	12h	1000.0	_	11	13f	500.0	_
4	12k	1000.0	_	12	13g	250.0	_
5	12n	250.0	_	13	13h	_	_
6	12q	250.0	_	14	13i	62.5	_
7	13a	500.0	_	15	13j	500.0	
8	13c	500.0	_				
	изониазид	1.0				1.0	
	контроль	+++	+++			+++	+++

*МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МБК – минимальная бактерицидная концентрация; «—» – отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях; «+++» – рост микроорганизмов.

Установлено, что наиболее выраженным противотуберкулезным действием в отношении культуры M. *Tuberculosis* обладает соединение **13i** (№ 14, Таблица 8) в концентрации 62.5 мкг/мл.

Дополнительно противотуберкулезное действие полученных соединений было изучено в отношении микобактерий туберкулеза штамма $H_{37}Rv$ с

использованием стандартной радиометрической ростовой системы BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson) (Таблица 9) [189,190].

Таблица 9 — Противотуберкулезная активность синтезированных соединений радиометрическим способом регистрации роста*

No	Шифр	Концентрация,	Система BACTEC MGIT 960 сутки				
	11	мкг/мл	4 сут	5 сут	8 сут	41 сут	
1	6d	100.0	+	+	+	+	
2	6e	100.0	_	_	+	+	
3	6g	100.0	+	+	+	+	
4	6p	100.0	_	_	_	+	
	_	50.0	_	_	+	+	
5	6r	100.0	_	_	_	+	
		50.0	_	_	+	+	
6	121	100.0	+	+	+	+	
7	12t	100.0	+	+	+	+	
8	12w	100.0	+	+	+	+	
9	16f	100.0	_	_	_	_	
		50.0	_	_	_	_	
		20.0	_	_	+	+	
10	16i	100.0	_	_	_	_	
		50.0	_	_	+	+	
11	16l	100.0	_	_	_	_	
		50.0	_	_	_	_	
		20.0	_	_	_	_	
12	16n	100.0	_	_	_	_	
		50.0	_	_	_	_	
		20.0	_	+	+	+	
13	160	100.0	_	_	_	_	
		50.0	_	+	+	+	
		10.0	_	_	_	_	
	Изониазид	5.0	_	_	_	_	
		1.0	_	_	_	_	
		Контроль, 105	+	+	+	+	

^{* «—» —} отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях; «+» — рост микроорганизмов.

Соединения **16f**, **16l** и **16n** ингибируют рост M. *Tuberculosis* в течение от 8 до 41 суток в концентрации от 50 до 100 мкг/мл.

Наибольшей микобактерицидной активностью обладает соединение 161 (№ 11, Таблица 9), которое в концентрации 20,0 мкг/мл полностью убивает рост возбудителя туберкулеза, причем роста культуры отсутствие сохраняется течение инкубационного времени в течение 41-го дня.

3.4.3 Антиоксидантная активность

Антиоксидантная активность изучалась спектрофотометрическим методом по способности растворов исследуемых веществ улавливать ярко окрашенные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) [191] и фотометрическим методом Ferric Reducing/Antioxidant Power (FRAP) с использованием офенантролина (Таблица 10) [192,193].

Таблица 10 – Антиоксидантная активность синтезированных соединений

№	Соединение	Убыль ради	кала, % (DPPH)	Концентрация Fe ²⁺ в лунке планшета, мкмоль/мл (FRAP)		
1	12g	74.71	±3.55	759.70	±5.00	
2	12n	47.03	±0.57		_	
3	15b	14.07	±1.72	_	_	
4	15c	-8.70	±7.32	-	_	
	агидол-1	50.05	±5.00	794.50	±27.00	
	аскорбиновая					
	кислота	94.41	±1.00	908.20	±5.00	

«—» — в лунке выпал осадок

Соединение 12g (№ 1, Таблица 10) проявляет умеренную антиоксидантную активность в отношении свободного **DPPH** радикала выраженный И антиоксидантный эффект методом FRAP.

3.4.4 Противовоспалительная активность

Некоторые синтезированные соединения рядов тиадиазолов **6**, спиротиазолов **12** и бензотиазинов **13** были проверены на наличие противовоспалительной активности внутрибрющинно в дозе 50 мг/кг с помощью модели каррагенинового отека лапы у белых лабораторных аутбредных крыс [186,190,194-196]. В качестве препарата сравнения в эксперименте использовался диклофенак (Таблица 11).

Таблица 11 — Противовоспалительная активность синтезированных соединений. Мыши стока-линии CD-1. Фотометрия*

		Меди	анный процен	т прироста	, %		
Гентина	1 ч	ac	3 ча	ıc	5 ч	5 час	
Группа	Прирост,	p-value (MW)	Прирост, %	p-value (MW)	Прирост,	p-value (MW)	
Контроль	28.60	0.002	37.30	0.006	61.70	0.002	
6a	11.00	0.065	32.85	0.699	45.55	0.423	
Процент	61	5	11.	0	26	2	
торможения отёка лапы, %	61	.3	11.9	9	20		
6f	14.65	0.065	21.95	0.132	67.45	0.937	
Процент торможения отёка лапы, %	48.8		41.2		-9.3		
6р	7.70	0.394	12.15	0.699	8.15	0.180	
Процент торможения отёка лапы, %	-24.2		2.4		27.6		
12a	13.10	0.015	100.35	0.004	90.15	0.041	
Процент торможения отёка лапы, %	65.	.6	25.6		31.7		
121	25.30	0.748	62.40	0.310	57.40	0.378	
Процент торможения отёка лапы, %	17.3		36.3		40.9		
12r	25.50	0.937	46.40	0.589	49.15	0.699	
Процент торможения отёка лапы, %	10.8		-24.4		20.3		
12s	14.85	0.093	41.70	0.699	58.40	0.589	

Продолжение таблицы 11

			1		Oonoicenine	merositityot 1
Процент торможения отёка	48.1		-11.8		5.3	
лапы, %						
13b	15.90	0.041	89.10	0.310	100.60	0.310
Процент						
торможения отёка	58.3		34.	0	23	8.8
лапы, %						
13c	15.00	0.394	68.85	0.310	58.55	0.378
Процент						
торможения отёка	51	0.1	29.	7	39	0.8
лапы, %						
13d	22.90	0.132	137.70	1.000	115.50	0.485
Процент						
торможения отёка	39.9		-2.1		12.5	
лапы, %						
13e	21.35	0.575	84.30	0.699	68.80	0.378
Процент						
торможения отёка	30).2	13.9		29	0.2
лапы, %						
13f	33.95	0.937	89.75	0.937	79.70	0.575
Процент						
торможения отёка	-10	0.9	8.3		18.0	
лапы, %		·				
13g	16.15	0.310	59.00	0.240	66.45	0.470
Процент						
торможения отёка	47	7.2	39.7		31.6	
лапы, %						
13i	11.85	0.015	89.55	0.002	85.10	0.009
Процент						
торможения отёка	68	3.9	33.6		35	5.6
лапы, %						
Diclofenac	3.70	0.015	5.10	0.002	32.15	0.002
Процент						
торможения отёка	90	0.3	96.	2	75	5.7
лапы, %						

^{*} р — значение по критерию Манна-Уитни. Отрицательные значения следует считать нулевым приростом. Значения, указаны без учёта выбросов. Значения выделенные жирным — значения р <0.05.

Выраженной противовоспалительной активностью, достоверно показанной на протяжении всего эксперимента, обладают вещества **12a** и **13i**. Для остальных

синтезированных соединений зафиксирован короткий период действия или отсутствие противовоспалительной активности.

Таким образом установлено, что полученные классы соединений обладают биологической активностью, в том числе и теми видами активности (противомикробная, противотуберкулезная), которые ожидали у них обнаружить, и являются перспективными соединениями для дальнейшего изучения других видов фармакологического действия, например, психотропного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам работы можно сделать выводы о перспективности применения гетарено[e]пиррол-2,3-дионов в синтезе N,S-гетероциклических соединений:

Используемые в данной работе N,S-бинуклеофилы — N^1 -замещенные тиосемикарбазиды (1,3-N,S-бинуклеофилы), тиосемикарбазоны альдегидов и кетонов (1,3-N,S-бинуклеофилы) и o-аминотиофенол (1,4-N,S-бинуклеофил) в реакциях с пирролобензоксазинтрионами приводят к образованию пяти- и шестичленных N,S-гетероциклов — тиазолов и тиазинов. N^1 -Замещенные тиосемикарбазиды, традиционно рассматриваемые как 1,3-N,S-бинуклеофилы, способны реагировать как 1,3-N,N-бинуклеофилы, что приводит к образованию тиогидантоинов. N-Ацетилцистеин проявляет S-мононуклеофильные свойства вместо предполагаемого 1,4-N,S-бинуклеофильного поведения, что позволяет получать уникальные 5-тиозамещенные 3-гидроксипиррол-2-оны (Схема 52).

Схема 52 — Построение новых гетероциклических систем на основе реакций пирролобензоксазинтрионов с *N,S*-бинуклеофилами

Реакционные возможности пирролохиноксалинтрионов были использованы в синтезах с N,S-бинуклеофилами и привели к образованию фрагментов тиадиазола, бензотиазола и бензотиазепина. Незамещенный тиосемикарбазид и его N^1 -производные проявили себя как 1,4-N,S-бинуклеофилы, o-аминотиофенол как классический 1,4-N,S-бинуклеофил. Стоит отметить, что N^1 -замещенные тиосемикарбазиды в реакциях с пирролохиноксалинтрионами нехарактерно ведут себя как 1,2-N,N-бинуклеофилы с образованием пиразол-3-карбоновых кислот (Схема 53).

$$\begin{array}{c|c}
R \\
N \\
N \\
O \\
O \\
O \\
N
\end{array}$$

Схема 53 — Построение новых гетероциклических систем на основе реакций пирролохиноксалинтрионов с *N,S*-бинуклеофилами

Обобщая результаты проведенных исследований, дополнительно можно выделить четыре основные схемы взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с N,S-бинуклеофилами (Рисунок 14):

Направление 1 заключается в атаке SH группы по атому углерода в положении 3a и последующим декарбоксилированием для тиолов и Nзамещенного цистеина, выступающих в роли S-мононуклеофилов, и дальнейшей атакой NH₂ группы на R-C=O фрагмент пирролобензоксазинтриона для N,S- $(N^1$ -замещенных тиосемикарбазидов, бинуклеофилов тиосемикарбазонов альдегидов кетонов И о-аминотиофенола). Образование аддуктов пирролобензоксазинтрионов с последующим декарбоксилированием ранее не описывалось.

Направление 2 реализуется для тиолов и N-замещенного цистеина, выступающих в роли S-мононуклеофилов атакой SH группы по атому углерода в положении 3a с образованием аддуктов, и дальнейшей атакой NH₂ группы на ароильный фрагмент пирролохиноксалинтриона для o-аминотиофенола в качестве N, S-бинуклеофила.

Направление 3 — в атаке NH_2 группы на атом углерода в положении I с разрывом связи C^1 - N^{10} и SH группы на ароильный фрагмент пирролохиноксалинтриона для незамещенного тиосемикарбазида, N^4 -замещенных тиосемикарбазидов и o-аминотиофенола.

Направление 4 наблюдается для N^1 -замещенных тиосемикарбазидов и заключается в последовательной атаке N^2 H группы на атом углерода пиррольного цикла во втором положении и N^1 H группы на ароильный фрагмент пирролохиноксалинтриона. Данное направление для гетарено[e]пиррол-2,3-дионов ранее не описывалось.

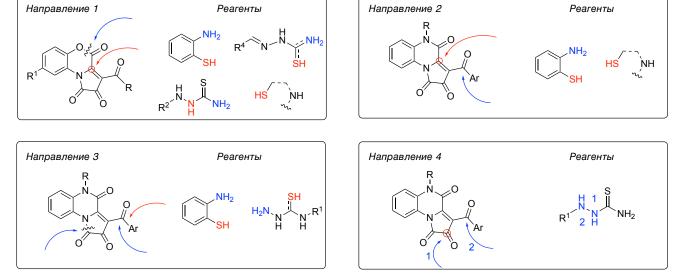


Рисунок 14 — Реализуемые направления реакций гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с N,S-бинуклеофилами

Перспективы дальнейшей работы по теме диссертационного исследования заключаются в расширении возможностей применения разработанных методов путем функциональной модификации нуклеофильных реагентов и полученных гетероциклических систем, которые могут открыть дополнительные пути для исследований в области медицины и фармацевтики.

ВЫВОДЫ

- 1. Предложен новый способ селективного N^1 -алкилирования хиноксалин-2-онов с ароильным заместителем в третьем положении. На основе синтезированных N-замещенных хиноксалин-2-онов расширен ряд пирролохиноксалинтрионов.
- 2. Разработан новый эффективный метод синтеза конденсированных тиадиазолов, позволяющий получать продукты из широкого круга различных N^4 замещенных тиосемикарбазидов в реакциях с пирролохиноксалинтрионами.
- 3. Подобраны оптимальные условия для региодивергентного синтеза новых производных тиогидантоинов и спиро-пирролотиазолов на основе реакции пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами.
- 4. Предложена новая методика получения пиразол-3-карбоновых кислот, основанная на реакции пирролохиноксалинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами.
- 5. Получены новые производные спиро-тиазолов на основе реакций пирролобензоксазинтрионов и тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов.
- 6. На основе взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов впервые разработан дивергентный метод, контролируемый субстратом или условиями, для получения бензотиазолов, бензотиазинов и бензотиазепинов в мягких условиях без катализатора.
- 7. Разработан новый метод получения 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов на основе взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с тиолами и N-замещенной серосодержащей аминокислотой цистеином.
- 8. Систематизированы исследования по взаимодействию гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с N,S-бинуклеофилами. Продемонстрирована возможность использования указанных гетероциклических соединений в синтезе пяти-, шести- и семичленных N,S-гетероциклов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. The chemistry of heterocycles in the 21st century / V. N. Charushin, E. V. Verbitskiy, O. N. Chupakhin [et al.]. DOI 10.59761/RCR5125 // Uspekhi Khimii. 2024. V. 93. №. 7. PP. 1-366.
- 2. Dze, K. C. Heterocycles, their synthesis and industrial applications: a review / K. C. Dze, F. Samad. DOI 10.22214/ijraset.2020.31786 // International Journal of Applied Science and Engineering. 2020. V. 8. PP. 36-56.
- 3. Francke, R. Recent advances in the electrochemical construction of heterocycles / R. Francke. DOI 10.3762/bjoc.10.303 // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2014. V. 10. №. 1. PP. 2858-2873.
- 4. Application of the intermediate derivatization approach in agrochemical discovery / A. Guan, C. Liu, X. Yang [et al.]. DOI 10.1021/cr4005605 // Chemical Reviews. 2014. V. 114. №. 14. PP. 7079-7107.
- 5. A review on medicinally important heterocyclic compounds / T. Qadir, A. Amin, P. K. Sharma [et al.]. DOI: 10.2174/18741045-v16-e2202280 // Open Medicinal Chemistry Journal. 2022. V. 16. №. 1.
- 6. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry / R. S. Keri, M. R. Patil, S. A. Patil [et al.]. DOI 10.1016/j.ejmech.2014.10.059 // European Journal of Medicinal Chemistry. 2015. V. 89. PP. 207-251.
- 7. Thiazole: A versatile standalone moiety contributing to the development of various drugs and biologically active agents / M. F. Arshad, A. Alam, A. A. Alshammari [et al.]. DOI 10.3390/molecules27133994 // Molecules. 2022. V. 27. №. 13. P. 3994.
- 8. 1,4-Benzothiazines A biologically attractive scaffold / A. Rai, A. K. Singh, V. Raj [et al.]. DOI 10.2174/1389557517666170529075556 // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2018. V. 18. \mathbb{N}_{2} . 1. PP. 42-57.
- 9. Saha, D. Benzothiazepines: Chemistry of a privileged scaffold / D. Saha, G. Jain, A. Sharma. DOI 10.1039/C5RA12422K // RSC Advances. 2015. V. 5. №. 86. PP. 70619-70639.

- 10. Kaur, R. 1,5-Benzothiazepine: Bioactivity and targets / R. Kaur, K. Singh, R. Singh // Chemical Biology Letters. 2016. V. 3. №. 1. PP. 18-31.
- 11. El-Bayouki, K. A. M. Synthesis, reactions, and biological activity of 1,4-thiazepines and their fused aryl and heteroaryl derivatives: a review / K. A. M. El-Bayouki. DOI 10.1080/17415993.2011.607165 // Journal of Sulfur Chemistry. 2011. V. $32. N_{\odot}$. 6. PP. 623-690.
- Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy / P.
 Sharma, K. K. Bansal, A. Sharma [et al.]. DOI 10.1016/j.ejmech.2019.112016 //
 European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. V. 188. P. 112016.
- 13. Bairam, R. Synthesis, characterization, biological evaluation and docking of some novel substituted 1,3-thiazine derivatives / R. Bairam, S. M. Muppavarapu, S. Sreekanth. DOI 10.22159/ijpps.2017v9i3.16406 // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017. V. 9. №. 3. PP. 233-242.
- 14. Synthesis, molecular docking and antiproliferative activity studies of a thiazole-based compound linked to hydrazone moiety / H. Kekeçmuhammed, M. Tapera, B. Tüzün [et al.]. DOI 10.1002/slct.202201502 // ChemistrySelect. 2022. V. 7. №. 26. P. e202201502.
- 15. Tret'yakov, N.A. Synthesis of spiro[1,4-benzothiazine-2,2'-pyrroles] by the reaction of pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazinetriones with 2-aminobenzenethiol / N. A. Tret'yakov, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets. DOI 10.1134/S1070428020050292 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2020. N_{\odot} 56. PP. 935–938.
- 16. Maslivets, A. A. Synthesis of spiro[1,4-benzothiazine-2,2'-pyrroles] by reaction of pyrrolo[1,2-c][4,1]benzoxazepinetriones with 2-aminobenzenethiol / A. A. Maslivets, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets. DOI 10.1134/S1070428018100238 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2018. N_{\odot} . 54. PP. 1573-1575.
- 17. Mashevskaya, I. V. Unusual reaction of hetereno[*a*]-2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones with *o*-aminothiophenol / I. V. Mashevskaya, S. V. Kol'tsova, A. N. Maslivets. DOI 10.1023/A:1011681211056 // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2001. V. 37. PP. 652-653.

- 18. Cleavage of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with thiocarbonohydrazide. Synthesis of substituted 4-amino-1,2,4-triazines / A. I. Kobelev, E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1134/S1070428019070182 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2019. V. 55. PP. 1013-1018.
- 19. Spiroheterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones under the action of thiobenzamide. Synthesis of spiro[thiazolo-5,2'-pyrroles] / A. I. Kobelev, E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1134/S1070428018050159 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2018. V. 54. PP. 766-770.
- 20. Facile regiodivergent synthesis of spiro pyrrole-substituted pseudothiohydantoins and thiohydantoins via reaction of [e]-fused 1H-pyrrole-2,3-diones with thiourea / A. I. Kobelev, N. A. Tretyakov, E. E. Stepanova [et al.]. DOI 10.3762/bjoc.15.280 // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2019. V. 15. \cancel{N} º. 1. PP. 2864-2871.
- 21. Babenysheva, A. V. Spiro-heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones effected by thiourea / A. V. Babenysheva, V. A. Maslivets, A. N. Maslivets. DOI 10.1134/S107042800710034X // Russian Journal of Organic Chemistry. 2007. V. 43. №. 10. PP. 1577-1578.
- 22. Synthesis of hydantoins spiro-annulated to the pyrrole ring, by the reaction of pyrrolo[1,2-c][4,1]benzoxazepinetriones with urea and thiourea / A. A. Maslivets, A. A. Andreeva, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1134/S1070428022020129 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2022. V. 58. \mathbb{N} 0. 2. PP. 244-248.
- 23. Synthesis and antimicrobial activity of the products of interaction of 3-aroyl-2,4-dihydro-1*H*-pyrrolobenzoxazine-1,2,4-triones with urea and thiourea / I. V. Mashevskaya, S. V. Kol'tsova, E. V. Voronina [et al.]. DOI 10.1023/A:1010494525001 // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001. V. 35. PP. 18-21.
- 24. Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *NH*,*NH*-, *NH*,*SH* и *NH*,*CH*-бинуклеофильными реагентами (Обзор литературы) / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько [и др.]. DOI 10.17072/2223-1838-2019-2-136-170 // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. 2019. Т. 9. №. 2. С. 136-170.

- 25. Червяков А. В. Синтез и нуклеофильные превращения 8-ароилпирроло[1,2-a]пиразин-1,6,7-трионов : дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / А. В. Червяков. Пермь, 2017.-138 с.
- 26. Maslivets, A. N. Synthesis of a novel heterocyclic system: quinoxalino[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine / A. N. Maslivets, K. S. Bozdyreva. DOI 10.1023/A:1022666116527 // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2002. V. 38. PP. 1535-1536.
- 27. Bozdyreva, K. S. Recyclization of pyrroloquinoxalinetrione by the action of *o*-aminobenzenethiol / K. S. Bozdyreva, A. N. Maslivets. DOI 10.1134/S1070428006030249 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2006. V. 42. No. 3. P. 463.
- 28. Stepanova, E. E. Facile approach to alkaloid-like 6/6/5/5-tetracyclic spiroheterocycles via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of fused 1*H*-pyrrole-2,3-diones with nitrones / E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets. DOI 10.1016/j.tetlet.2020.151595 // Tetrahedron Letters. 2020. V. 61. №. 11. P. 151595.
- 29. Diversity-oriented synthesis via catalyst-free addition of ketones to [*e*]-fused 1*H*-pyrrole-2,3-diones / E. E. Stepanova, S. O. Kasatkina, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1055/s-0037-1610647 // Synthesis. 2018. V. 50. №. 24. PP. 4897-4904.
- 30. Synthesis of bridging analogs of pyrrolizidine alkaloids / V. V. Konovalova, O. G. Stryapunina, Yu. V. Shklyaev [et al.]. DOI 10.1134/S1070428012110139 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. V. 48. № 11. PP. 1493-1494.
- 31. Synthesis, analgesic, and antibacterial activity of the products of interaction of hetereno[*a*]-dihydro-2,3-pyrrolediones with phenylhydrazines / I. V. Mashevskaya, R. R. Makhmudov, G. A. Aleksandrova [et al.]. − DOI 10.1023/A:1010464619724 // Pharmaceutical Chemistry Journal. − 2001. − V. 35. − №. 2. − PP. 69-71.
- 32. Reaction of 3-aroylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4(5*H*)-triones with arylhydrazines / I. V. Mashevskaya, N. V. Suchkova, L. V. Kuslina [et al.]. DOI 10.1134/S1070428015090158 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2015. V. 51. PP. 1301-1304.

- 33. Recyclization of 3-aroylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones by the action of benzohydrazide / I. V. Mashevskaya, M. L. Klinchina, I. G. Mokrushin [et al.]. DOI 10.1134/S1070428009120276 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2009. V. 45. \mathbb{N}_{2} . 12. P. 1878.
- 34. Synthesis and analgesic activity of reaction products of hetareno[*e*]pyrrolo-2,3-diones with aryl- and hetarylhydrazines / N. V. Suchkova, R. R. Makhmudov, I. V. Mashevskaya [et al.]. DOI 10.1007/s11094-013-0982-6 // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2013. V. 47. PP. 470-473.
- 35. New pathway of the reaction of hetareno[a]pyrrole-2,3-diones with NH nucleophiles / L. V. Kuslina, I. V. Mashevskaya, P. A. Slepukhin [et al.]. DOI 10.1134/S1070428012010253 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. V. 48. N0. 1. PP. 149-150.
- 36. Synthesis and analgesic activity of the products of the interaction between 3-aroylpyrrolo[1,2-*a*]-quinoxaline-1,2,4(5*H*)-triones with benzoic acid hydrazides / I. V. Mashevskaya, R. R. Makhmudov, L. V. Kuslina [et al.]. DOI 10.1007/s11094-012-0697-0 // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2012. V. 45. №. 11. PP. 660-663.
- 37. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: LXXIV. Recyclization of 3aroylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones by the action of benzohydrazides. Crystalline and molecular structure of N-[2,4-dihydroxy-5-oxo-3-(3-oxo-3,4dihydroquinoxalin-2-yl)-2-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]benzamide / I. V. Mashevskaya, I. G. Mokrushin, L. V. Kuslina [et al.]. DOI 10.1134/S107042801103016X // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2011. – V. 47. $- N_{\underline{0}}$. 3. - PP. 417-420.
- 38. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: XLIV. Reaction of 3-aroyl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]-quinoxaline-1,2,4-triones with *o*-phenylenediamines / A. N. Maslivets, I. V. Mashevskaya, S. V. Kol'tsova [et al.]. DOI 10.1023/A:1019679526434 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2002. V. 38. №. 5. PP. 738-743.
- 39. Bozdyreva, K. S. Nucleophilic [3+3] addition of dimedone N-alkylimines to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4-triones / K. S. Bozdyreva, A. N. Maslivets, Z. G. Aliev.

- DOI 10.1070/MC2005v015n04ABEH002138 // Mendeleev Communications. 2005.
 V. 4. №. 15. PP. 163-164.
- 40. The chemo- and regioselectivity of the cyclization of thiosemicarbazides with haloacetic acids and their derivatives / A. N. Izmest'ev, A. A. Streltsov, A. N. Kravchenko [et al.]. DOI 10.1007/s10593-022-03117-3 // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2022. V. 58. N20. 10. PP. 483-492.
- 41. Recent advances in the multicomponent synthesis of heterocycles using thiosemicarbazide / R. Javahershenas, J. Han, M. Kazemi [et al.]. DOI 10.1002/slct.202401496 // ChemistrySelect. 2024. V. 9. №. 30. P. e202401496.
- 42. Hydrazinecarbothioamide group in the synthesis of heterocycles / A. A. Aly, A. B. Brown, T. I. El-Emary [et al.] // ARKIVOC. 2009. V. 2009. №. 1. PP. 150-197.
- 43. Aly, A. A. An update of the use of thiocarbohydrazides and thiosemicarbazides in the preparation of heterocycles and their biological importance / A. A. Aly, A. A. Hassan, E. S. S. M. AbdEl-latief. DOI 10.1002/jhet.3295 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2018. V. 55. №. 10. PP. 2196-2223.
- 44. Chaudhari, P. S. *o*-Iodoxybenzoic acid mediated oxidative desulfurization initiated domino reactions for synthesis of azoles / P. S. Chaudhari, S. P. Pathare, K. G. Akamanchi. DOI 10.1021/jo2025509 // The Journal of organic chemistry. 2012. V. 77. № 8. PP. 3716-3723.
- 45. 4-(4-Acethylphenyl)-3-hydroxycoumarin in the synthesis of nitrogen-containing heterocycles with a neoflavonoid moiety / P. I. Yagodinets, O. V. Rusnak, R. Z. Lytvyn [et al.]. DOI 10.1134/S107042801908013X // Russian Journal of Organic Chemistry. 2019. V. 55. PP. 1145-1152.
- 46. One-pot multi-component synthesis of novel ethyl-2-(3-((2-(4-(4-aryl)thiazol-2-yl)hydrazono)methyl)-4-hydroxy/isobutoxyphenyl)-4-methylthiazole-5-carboxylate derivatives and evaluation of their *in vitro* antimicrobial activity / R. Deshineni, R. Velpula, S. Koppu [et al.]. DOI 10.1002/jhet.3872 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2020. V. 57. № 3. PP. 1361-1367.

- 47. Exploring synthesis and chemotherapeutic potential of thiosemicarbazide analogs / A. Kumar, R. Mishra, A. Mazumder [et al.]. DOI 10.2174/1871520622666220603090626 // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2023. V. 23. №. 1. PP. 60-75.
- 48. Netalkar, P. P. Transition metal complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, structures and in vitro antimicrobial studies / P. P. Netalkar, S. P. Netalkar, V. K. Revankar. DOI 10.1016/j.poly.2015.07.075 // Polyhedron. 2015. V. 100. PP. 215-222.
- 49. Synthesis, structure, and antifungal evaluation of some novel 1,2,4-triazolylmercaptoacetylthiosemicarbazide and 1,2,4-triazolylmercaptomethyl-1,3,4-thiadiazole analogs / N. T. Klip, G. Çapan, A. Gürsoy [et al.]. DOI 10.3109/14756360903040439 // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2010. V. 25. N0. 1. PP. 126-131.
- 50. Asif, M. Chemical and Biological potentials of semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives and their metals complexes / M. Asif, S. Alghamdi. DOI 10.22034/ajcb.2021.294269.1086 // Advanced Journal of Chemistry, Section B 2021. V. 3. No. 3. PP. 243-270.
- 51. A common mechanism of inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* mycolic acid biosynthetic pathway by isoxyl and thiacetazone / A. E. Grzegorzewicz, J. Korduláková, V. Jones [et al.]. DOI 10.1074/jbc.M112.400994 // Journal of Biological Chemistry. 2012. V. 287. №. 46. PP. 38434-38441.
- 52. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones / G. Cihan-Üstündag, E. Gürsoy, L. Naesens [et al.]. DOI 10.1016/j.bmc.2015.12.008 // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2016. V. 24. №. 2. PP. 240-246.
- 53. Moharana, A. K. Thiosemicarbazides: updates on antivirals strategy / A. K. Moharana, R. N. Dash, B. B. Subudhi. DOI 10.2174/1389557520666200818212408 // Mini reviews in medicinal chemistry. 2020. V. 20. №. 20. PP. 2135-2152.
- 54. Synthesis of thiosemicarbazones derived from N-(4-hippuric acid)thiosemicarbazide and different carbonyl compounds as antimicrobial agents / M.

- A. M. S. El-Sharief, S. Y. Abbas, K. A. M. El-Bayouki [et al.]. DOI 10.1016/j.ejmech.2013.06.031 // European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. V. 67. PP. 263-268.
- 55. Piri, Z. Ultrasonic assisted synthesis, crystallographic, spectroscopic studies and biological activity of three new Zn (II), Co (II) and Ni (II) thiosemicarbazone complexes as precursors for nano-metal oxides / Z. Piri, Z. Moradi–Shoeili, A. Assoud. DOI 10.1016/j.ica.2018.09.054 // Inorganica Chimica Acta. 2019. V. 484. PP. 338-346.
- 56. Leovac, V. M. Versatile coordination chemistry of thiosemicarbazide and its non-Schiff base derivatives / V. M. Leovac, S. B. Novaković. DOI 10.1016/j.molstruc.2024.138721 // Journal of Molecular Structure. 2024. V. 1314. P. 138721.
- 57. Korkmaz, G. A review of recent research on the antimicrobial activities of thiosemicarbazone-based compounds / G. Korkmaz. DOI 10.54187/jnrs.1464723 // Journal of New Results in Science. 2024. V. 13. №. 1. PP. 61-83.
- 58. A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances / P. T. Acharya, Z. A. Bhavsar, D. J. Jethava [et al.]. DOI 10.1016/j.molstruc.2020.129268 // Journal of Molecular Structure. 2021. V. 1226. P. 129268.
- 59. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions / M. A. Metwally, S. Bondock, H. El-Azap [et al.]. DOI 10.1080/17415993.2011.601869 // Journal of Sulfur Chemistry. 2011. V. 32. №. 5. PP. 489-519.
- 60. Prophylactic Treatment of Smallpox Contacts with N-Methylisatin (β-Thiosemicarbazone (Compound 33T57, Marboran) / D. J. Bauer, L. St. Vincent, C.Henry [et al.]. DOI 10.1016/S0140-6736(63)90230-7 // The Lancet. 1963. V. 282. \mathbb{N}_{2} . 7306. PP. 494-496.
- 61. Phase II study of Triapine® in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC IND. 161) / J. J. Knox, S. J. Hotte, C. Kollmannsberger [et al.]. DOI 10.1007/s10637-007-9044-9 // Investigational New Drugs. 2007. V. 25. PP. 471-477.

- 62. Influence of age on antileukemic action, subacute toxicity and tissue distribution of ambazone in B6D2F₁ mice / R. Amlacher, J. Baumgart, A. Härtl [et al.] // Archiv fur Geschwulstforschung. 1990. V. 60. №. 1. PP. 11-18.
- 63. Thiacetazone, an antitubercular drug that inhibits cyclopropanation of cell wall mycolic acids in mycobacteria / A. Alahari, X. Trivelli, Y. Guérardel [et al.]. DOI 10.1371/journal.pone.0001343 // PloS one. 2007. V. 2. №. 12. P. e1343.
- 64. Abou-Seri, S. M. Novel diphenylamine 2,4′-dicarboxamide based azoles as potential epidermal growth factor receptor inhibitors: synthesis and biological activity / S. M. Abou-Seri, N. A. Farag, G. S. Hassan. DOI 10.1248/cpb.59.1124 // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2011. V. 59. №. 9. PP. 1124-1132.
- 65. Cyclization of 4-phenylthiosemicarbazide with phenacylbromide revisited. Formation of 1,3,4-thiadiazines and of isomeric 1,3-thiazoles / W.-D. Pfeiffer, D. Junghans, A. S. Saghyan [et al.]. DOI 10.1002/jhet.2007 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2014. V. 51. №. 4. PP. 1063-1067.
- 66. An approach to polysubstituted triazipines, thiadiazoles and thiazoles based on benzopyran moiety through the utility of versatile hydrazonoyl halides as *in vitro* monoamine oxidase inhibitors / M. G. Badrey, S. M. Gomha, W. A. A. Arafa [et al.]. − DOI 10.1002/jhet.2695 // Journal of Heterocyclic Chemistry. − 2017. − V. 54. − №. 2. − PP. 1215-1227.
- 67. Synthesis, E-pharmacophore, molecular docking studies with SARS-CoV-2 protease, their biological properties and DFT calculation of some new indolo[3,2-c]isoquinoiline hybrids / V. A. Verma, R. S. Meti, A. R. Saundane [et al.]. DOI 10.1080/10406638.2021.2009527 // Polycyclic Aromatic Compounds. 2023. V. 43. №. 1. PP. 80-101.
- 68. A simple and efficient synthesis of some novel thiazolidine-4-one derivatives / K. Porshamsian, N. Montazeri, K. Rad-Moghadam [et al.]. DOI 10.1002/jhet.458 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2010. V. 47. №. 6. PP. 1439-1442.
- 69. Yavari, I. Efficient synthesis of highly functionalized thiazolidine-4-ones under solvent-free conditions / I. Yavari, N. Hosseini, L. Moradi. DOI 10.1007/s00706-

- 007-0751-x // Monatshefte für Chemie Chemical Monthly. 2008. V. 139. PP. 133-136.
- 70. Synthesis, *in vitro* α-glucosidase inhibitory activity and molecular docking studies of new thiazole derivatives / K. M. Khan, S. Qurban, U. Salar [et al.]. DOI 10.1016/j.bioorg.2016.08.010 // Bioorganic Chemistry. 2016. V. 68. PP. 245-258.
- 71. Facile synthesis of novel substituted aryl-thiazole (SAT) analogs *via* one-pot multi-component reaction as potent cytotoxic agents against cancer cell lines / S. Mirza, S. A. Naqvi, K. M. Khan [et al.]. DOI 10.1016/j.bioorg.2016.12.003 // Bioorganic Chemistry. 2017. V. 70. PP. 133-143.
- 72. Rahmaninia, A. Surface-initiated atom transfer radical polymerization of a new rhodanine-based monomer for rapid magnetic removal of Co (II) ions from aqueous solutions / A. Rahmaninia, Y. Mansoori, F. Nasiri. DOI 10.1002/pat.4307 // Polymers for Advanced Technologies. 2018. V. 29. № 7. PP. 1988-2001.
- 73. Condensation products of aldehydes with phenylthiazolidine obtained from (1,2-dibromoethyl)benzene / G. S. Duruskari, A. R. Asgarova, K. N. Aliyeva [et al.]. DOI 10.1134/S1070428020040223 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2020. V. 56. PP. 712-715.
- 74. Ranjbar-Karimi, R. Synthesis of some fluorinated thiazolopyridine from pentafluoropyridine and 4-phenylsulfonyl tetrafluoropyridine / R. Ranjbar-Karimi, R. Danesteh, K. Beiki-Shoraki. DOI 10.1016/j.arabjc.2014.12.025 // Arabian Journal of Chemistry. 2019. V. 12. №. 8. PP. 2037-2043.
- 75. Amii, H. C F bond activation in organic synthesis / H. Amii, K. Uneyama. DOI 10.1021/cr800388c // Chemical Reviews. 2009. V. 109. №. 5. PP. 2119-2183.
- 76. Lee, B. W. [5,5] Sigmatropic shift of *N*-phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)hydrazines and *N*,*N'*-bis(2-thiazolyl)hydrazines into 2-amino-5-(*p*-aminophenyl)thiazoles and 5,5'-bis (2-aminothiazole) derivatives / B. W. Lee, S. D. Lee. DOI 10.1016/S0040-4039(00)00493-7 // Tetrahedron Letters. 2000. V. 41. \mathbb{N}_{2} . 20. PP. 3883-3886.
- 77. Design, synthesis and biological evaluation of novel aminothiazoles as antiviral compounds acting against human rhinovirus / A. Décor, C. Grand-Maître, O.

- Hucke [et al.]. DOI 10.1016/j.bmcl.2013.04.077 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2013. V. 23. №. 13. PP. 3841-3847.
- 78. Structural revision of the Mcl-1 inhibitor MIM1: synthesis and biological studies on ovarian cancer cells with evaluation of designed analogues / H. Paysant, S. Hedir, F. Justaud [et al.]. DOI 10.1039/D10B01521D // Organic & Biomolecular Chemistry. 2021. V. 19. №. 41. PP. 8968-8987.
- 79. Bose, P. K. Thiodiazines. Part VII. Condensation of ethyl chloroaoetate with thiosemicarbazides / P. K. Bose, B. K. Nandi // Journal of the Indian Chemical Society. 1930. –V. 7. PP. 961–964.
- 80. Synthesis and antioxidant activity of new norcantharidin analogs / A. Pachuta-Stec, R. Nowak, W. Pietrzak [et al.]. DOI 10.1002/cbdv.201800673 // Chemistry & Biodiversity. 2019. V. 16. №. 4. P. e1800673.
- 81. Tail-approach based design, synthesis, and cytotoxic evaluation of novel disubstituted and trisubstituted 1,3-thiazolebenzenesulfonamide derivatives with suggested carbonic anhydrase IX inhibition mechanism / S. Bondock, T. Albarqi, M. Abboud [et al.]. DOI 10.1039/D3RA02528D // RSC Advances. 2023. V. 13. №. 34. PP. 24003-24022.
- 82. Discovery of small molecule acting as multitarget inhibitor of colorectal cancer by simultaneous blocking of the key COX-2,5-LOX and PIM-1 kinase enzymes / M. M. M. El-Miligy, A. K. Al-Kubeisi, S. R. El-Zemity [et al.]. DOI 10.1016/j.bioorg.2021.105171 // Bioorganic Chemistry. 2021. V. 115. P. 105171.
- 83. Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones / C. Saiz, C. Pizzo, E. Manta [et al.]. DOI 10.1016/j.tetlet.2008.12.020 // Tetrahedron Letters. 2009. V. 50. №. 8. PP. 901-904.
- 84. Deep eutectic solvent (DES) mediated multicomponent synthesis of 4-thiazolidinone-5-carboxylic acid: a green chemistry approach / M. Shaikh, M. Shaikh, D. Wagare [et al.]. DOI 10.2174/2211544711666220610163447 // Current Catalysis. 2022. V. 11. №. 1. PP. 65-70.
- 85. A green ultrasound-promoted synthesis, experimental, theoretical, and nonlinear optical properties studies of benzylidenehydrazono thiazolidin-4-one derivative

- / A. M. Jassem, Q. M. A. Hassan, A. M. Dhumad [et al.]. DOI 10.1007/s11696-023-03210-7 // Chemical Papers. 2024. V. 78. №. 3. PP. 1849-1861.
- 86. El-Husseiny, W. M. Synthesis and biological evaluation of new 3-phenylthiazolidin-4-one and 3-phenylthiazole derivatives as antimicrobial agents / W. M. El-Husseiny. DOI 10.1080/10406638.2019.1708420 // Polycyclic Aromatic Compounds. 2021. V. 41. No. 9. PP. 1988-2002.
- 87. Jangale, A. D. Highly efficient, combinatorial and catalyst-free approach for the synthesis of 2-benzylidenehydrazono-3-phenyl-4-thiazolidinone-5-acetates in ethanol / A. D. Jangale, D. S. Dalal. DOI 10.1002/slct.201802366 // ChemistrySelect. 2019. V. 4. № 4. PP. 1323-1329.
- 88. Triapine analogues and their copper (II) complexes: Synthesis, characterization, solution speciation, redox activity, cytotoxicity, and mR2 RNR inhibition / I. Besleaga, I. Stepanenko, T. V. Petrasheuskaya [et al.]. DOI 10.1021/acs.inorgchem.1c01275 // Inorganic Chemistry. 2021. V. 60. №. 15. PP. 11297-11319.
- 89. A convenient and efficient synthesis of thiazolidin-4-ones via cyclization of substituted hydrazinecarbothioamides / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, K. M. A. El-Shaieb [et al.]. DOI 10.1016/j.arabjc.2014.10.035 // Arabian Journal of Chemistry. 2019. V. 12. №. 2. PP. 289-294.
- 90. 5-Indolylidene-2-iminothiazolidin-4-ones convenient starting compounds for stereoselective synthesis of novel dispirooxindole derivatives / A. N. Izmest'ev, A. A. Streltsov, V. A. Karnoukhova [et al.]. DOI 10.1002/slct.202104128 // ChemistrySelect. 2022. V. 7. №. 2. P. e202104128.
- 91. Design, synthesis and docking studies of novel benzopyrone derivatives as anticonvulsants / W. H. Abd-Allah, E. E. A. Osman, M. A. E. M. Anwar [et al.]. DOI 10.1016/j.bioorg.2020.103738 // Bioorganic Chemistry. 2020. V. 98. P. 103738.
- 92. Darehkordi, A. Synthesis of new gluco-, galacto-, and mannopyranosylthiazoles, thiazolidinones, and pyranosylthiazlidin-4-ones from sugar thiosemicarbazone derivatives / A. Darehkordi, M. Ramezani, R. Ranjbar-Karimi. DOI 10.1002/hc.21083 // Heteroatom Chemistry. 2013. V. 24. №. 3. PP. 200-207.

- 93. Velidandi, A. Synthesis, in silico studies, and larvicidal activity of novel hydrazinyl 1,3-thiazine derivatives / A. Velidandi, R. Kannuri, M. K. Thupurani. DOI 10.1134/S1070428022060094 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2022. V. 58. №. 6. PP. 814-819.
- 94. Synergetic and one-pot synthesis of 2-hydazinyl 1,3-thiazinyl 2*H*-chromen-2-one derivatives / B. L. Jadimenu, S. Kethireddy, B. Pittala [et al.] // Heterocyclic Letters. 2024. V. 14. №. 2. PP. 235-241.
- 95. Kumar, S. R. Synthesis and biological evaluation of some new oxazines and thiazines / S. R. Kumar, I. A. Mohammed, B. Ramesh // Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. 2017. V. 27. №. 2. PP. 203-209.
- 96. Novel series of dihydroquinolindihydro-spiro[indoline-3,6'-[1,3]thiazine]-5'-carbonitrile derivatives / A. H. Mohamed, M. B. Alshammari, E. M. El-Sheref [et al.]. DOI 10.1016/j.molstruc.2020.128618 // Journal of Molecular Structure. 2020. V. 1219. P. 128618.
- 97. El Azab, I. H. Design, synthesis, and antimicrobial evaluation of new annelated pyrimido [2,1-c][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazines / I. H. El Azab, N. A. A. Elkanzi. DOI 10.3390/molecules25061339 // Molecules. 2020. V. 25. \mathbb{N} 2. 6. P. 1339.
- 98. Arafa, W. A. A. A new sustainable strategy for synthesis of novel series of bis-imidazole and bis-1,3-thiazine derivatives / W. A. A. Arafa, R. A. M. Faty, A. K. Mourad. DOI 10.1002/jhet.3221 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2018. V. 55. № 8. PP. 1886-1894.
- 99. Wadhwa, P. Regioselective multicomponent cascade to access thiosemicarbazone–fused thiazinones: scope, structure elucidation and gram scale synthesis / P. Wadhwa, S. Bagchi, A. A. Sharma. DOI 10.1002/slct.201601609 // ChemistrySelect. 2017. V. 2. № 4. PP. 1386-1391.
- 100. Synthesis of novel 1,3-thiazin-4-ones by acetylene diester cyclization and their anticancer activities / S. A. A. Anand, C. Loganathan, N. S. Thomas [et al.]. DOI 10.1080/10426507.2016.1209502 // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2016. V. 191. N0. 10. PP. 1396-1401.

- 101. Synthesis, structure prediction, pharmacokinetic properties, molecular docking and antitumor activities of some novel thiazinone derivatives / S. A. A. Anand, C. Loganathan, N. S. Thomas [et al.]. DOI 10.1039/C5NJ01369K // New Journal of Chemistry. 2015. V. 39. №. 9. PP. 7120-7129.
- 102. Convenient diastereoselective synthesis of annulated 3-substituted- $(5S^*,6S^*,Z)$ -2-(2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazono)-5,6-diphenyl-1,3-thiazinan-4-ones / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, A. A. Aly [et al.]. DOI 10.1007/s11030-018-09912-5 // Molecular Diversity. 2019. V. 23. PP. 821-828.
- 103. Facile synthesis of new thiazinanones derived by acenaphythylenone / A. A. Aly, K. U. Sadek, M. B. Alshammar [et al.]. DOI 10.1080/17415993.2023.2281595//
 Journal of Sulfur Chemistry. 2024. V. 45. №. 2. PP. 173-183.
- 104. Synthesis of hybrids thiazole–quinoline, thiazole–indole and their analogs: *in vitro* anti-proliferative effects on cancer cell lines, DNA binding properties and molecular modeling / P. F. da S. Santos-Junior, I. J. dos S. Nascimento, E. C. D. da Silva [et al.]. DOI 10.1039/D1NJ02105B // New Journal of Chemistry. 2021. V. 45. №. 31. PP. 13847-13859.
- 105. Fischer Lindsey G, inventor; Dow Agrosciences LLC [US], applicants. Pesticidal compositions and processes realated thereto. France WO2013116053A1. 2013 Aug 08.
- 106. Gautam, D. Efficient synthesis, X-ray diffraction study and antimicrobial activity of some novel thiazolidin-4-ones and perhydro-1,3-thiazin-4-ones / D. Gautam, P. Gautam, R. P. Chaudhary. DOI 10.1515/hc-2012-0180 // Heterocyclic Communications. 2013. V. 19. №. 1. PP. 43-47.
- 107. Gautam, P. Carbodiimide mediated synthesis of new thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones from thiosemicarbazone derivatives of 6,7-dihydro-1*H*-indazole-4(5*H*)-ones / P. Gautam, R. P. Chaudhary. DOI 10.3184/174751914X13940194215183// Journal of Chemical Research. 2014. V. 38. \mathbb{N}° . 4. PP. 226-230.
- 108. Venkateswarlu, P. Synthesis and pharmacological evaluation of heterocycles from benzocycloheptenones / P. Venkateswarlu, N. R. Vasireddy // Indian Journal of Chemistry. -2005. V. 44. No. 4. PP. 783-788.

- 109. Regiospecific isomerization of 2-benzoxazinon-2-yl benzoic acid toward some nitrogen nucleophiles as environmental insecticide / M. A. El-Hashash, S. A. Rizk, A. M. El-Naggar [et al.]. DOI 10.1002/jhet.2991 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2017. V. 54. №. 6. PP. 3716-3724.
- 110. Muthusamy, S. AlCl₃-Catalyzed synthesis of triazolo[5,1-*b*]thiazines / S. Muthusamy, M. Malarvizhi, E. Suresh. DOI 10.1002/slct.202102759// ChemistrySelect. 2021. V. 6. №. 38. PP. 10258-10262.
- 111. Azines and azoles: CXXVII. 5-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones: synthesis and structure / N. A. Danilkina, L. E. Mikhailov, S. I. Selivanov [et al.]. DOI 10.1134/S1070428007090151// Russian Journal of Organic Chemistry. 2007. V. 43. PP. 1347-1356.
- 112. Liu Sijie, inventor; Univ Shijiazhuang, applicants. Compound with antibacterial ability as well as preparation method and application thereof. China CN104804019A. 2015 Jul 29.
- 113. Chandrasekhar, B. 2-Alkyl/aryl/heteroarylbenzothiazole ring systems from *o*-aminothiophenol and its derivatives as versatile synthons / B. Chandrasekhar. DOI 10.1080/17415993.2014.934245 // Journal of Sulfur Chemistry. 2014. V. 35. №. 5. PP. 538-586.
- 114. Maheshwari, M. A review: Synthesis and medicinal importance of 1,4-benzothiazine analogs / M. Maheshwari, A. Goyal // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2015. V. 8. №. 2. PP. 41-46.
- 115. Suman, A. K. 1,5-Benzothiazepines: Recent developments in the synthetic strategies / A. K. Suman, A. Dushad, B. Singh. DOI 10.1016/j.tet.2023.133513 // Tetrahedron. 2023. P. 133513.
- 116. Bahrami, K. Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles / K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali. DOI 10.1021/jo8010232 // Journal of Organic Chemistry. 2008. V. 73. №. 17. PP. 6835-6837.
- 117. "On water" organic synthesis: a highly efficient and clean synthesis of 2-aryl/heteroaryl/styryl benzothiazoles and 2-alkyl/aryl alkyl benzothiazolines / A. K.

- Chakraborti, S. Rudrawar, K. B. Jadhav [et al.]. DOI 10.1039/B710414F // Green Chemistry. 2007. V. 9. №. 12. PP. 1335-1340.
- 118. I₂/TBHP-Mediated tandem cyclization and oxidation reaction: Facile access to 2-substituted thiazoles and benzothiazoles / L. Liu, C. Tan, R. Fan [et al.]. DOI 10.1039/C8OB02826E // Organic & Biomolecular Chemistry. 2019. V. 17. №. 2. PP. 252-256.
- 119. α -Keto acids as triggers and partners for the synthesis of quinazolinones, quinoxalinones, benzooxazinones, and benzothiazoles in water / J. Huang, W. Chen, J. Liang [et al.]. DOI 10.1021/acs.joc.1c01497 // Journal of Organic Chemistry. 2021. V. 86. N₂. 21. PP. 14866-14882.
- 120. Metal free montmorillonite KSF clay catalyzed practical synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles under aerobic conditions / V. B. Kummari, K. Chiranjeevi, A. Suman Kumar [et al.]. DOI 10.1080/00397911.2019.1665183 // Synthetic Communications. 2019. V. 49. №. 23. PP. 3335-3342.
- 121. Bhagat, S. B. Sodium dichloroiodate promoted CC bond cleavage: An efficient synthesis of 1,3-Benzazoles via condensation of o-amino/mercaptan/hydroxyanilines with β -diketones / S. B. Bhagat, S. M. Ghodse, V. N. Telvekar. DOI 10.1007/s12039-017-1414-z // Journal of Chemical Sciences. 2018. V. 130. PP. 1-10.
- 122. A novel ring-opening/ring-closing cascade reaction selectively induced by aliphatic primary amine using phenolic hydroxyl as a traceless directing group / S. Huang, T. Liu, J. Li [et al.]. DOI 10.1055/s-0042-1751406 // Synthesis. 2023. V. 55. №. 09. PP. 1441-1450.
- 123. Xiao, M. Three-component reaction of *o*-aminophenol (*o*-phenylenediamine), dialkyl acetylenedicarboxylate and 3-phenacylideneoxindolines / M. Xiao, Y. H. Jiang, C. G. Yan. DOI 10.1007/s11030-018-9853-0 // Molecular Diversity. 2019. V. 23. PP. 123-135.
- 124. Dabholkar, V. V. Synthesis of pyrazolyl-1,4-benzothiazine derivatives / V. V. Dabholkar, R. P. Gavande // Heterocyclic Letters. 2011. V. 1. №. 3. PP. 255-261.

- 125. Jangir, R. Sulfuryl chloride promoted gem-dichlorination—dehydrochlorination in alkyl benzothiazinylacetates: synthesis of the skeleton of trichochrome pigments / R. Jangir, S. R. Gadre, N. P. Argade. DOI 10.1055/s-0034-1378714 // Synthesis. 2015. V. 47. № 17. PP. 2631-2634.
- 126. Islam, A. Polyethylene glycol (PEG-200): An efficient, green and biocompatible reaction medium for the metal-free synthesis of functionalized 1,4-benzothiazines / A. Islam, R. Singha, P. Ghosh. DOI 10.1002/slct.202203780 // ChemistrySelect. 2023. V. 8. N0. 2. P. e202203780.
- 127. An efficient one-pot synthesis of benzo[1,4]thiazines, benzo[1,3]thiazoles and benzo[1,5]thiazepines / A. F. M. El-Mahdy, O. S. Mohamed, H. A. H. El-Sherif [et al.]. DOI 10.2174/1570179413666160624082057 // Current Organic Synthesis. 2017. V. 14. \mathbb{N}_{2} . 4. PP. 604-611.
- 128. One-pot multi-component approach to the synthesis of 1,4-benzothiazines in aqueous media / H. Sheibani, M. R. Islami, A. Hassanpour [et al.]. DOI 10.1080/10426500701544599 // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2007. V. 183. N0. 1. PP. 13-20.
- 129. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of unsaturated medium-ring NH lactams: highly enantioselective synthesis of N-unprotected 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepinones / C. Yin, T. Yang, Y. Pan [et al.]. − DOI 10.1021/acs.orglett.9b04478 // Organic Letters. − 2020. − V. 22. − №. 3. − PP. 920-923.
- 130. Blitzke, T. Diethyl 2-oxopent-3-ynedioate: synthesis and first cyclizations of a novel, reactive alkyne / T. Blitzke, D. Sicker, H. Wilde. DOI 10.1055/s-1995-3898 // Synthesis. 1995. V. 1995. №. 03. PP. 236-238.
- 131. A new approach toward the stereoselective synthesis of novel quinolyl glycines: synthesis of the enantiomerically pure quinolyl- β -amino alcohol precursors / G. Cabarrocas, S. Rafel, M. Ventura [et al.]. DOI 10.1055/s-2000-6625 // Synlett. 2000. V. 2000. No. 05. PP. 0595-0598.
- 132. Microwave-enhanced heterocyclization: A convenient procedure for 1,5-benzothiazepine using 2-ethoxy ethanol solvent and its antibacterial potential / G.

- Kottapalle, D. Jadhav, P. Poul [et al.]. DOI 10.1002/jhet.4823 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2024. V. 61. №. 08. PP. 1261-1268.
- 133. Pradhan, S. Synthesis of a novel series of [1,5]-benzothiazepine-C-β-D-glycoside derivatives in a facile one-pot method and insight into their anti-oxidant properties / S. Pradhan, P. Muthuvel, T. M. Das. DOI 10.1016/j.molstruc.2023.135138 // Journal of Molecular Structure. 2023. V. 1281. P. 135138.
- 134. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. XXXIII.* Synthesis of 3-aroyl-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[5,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones and their reaction with water and alcohols / A. N. Maslivets, I. V. Mashevskaya, O. P. Krasnykh [et al.] // Journal of Organic Chemistry of the USSR. 1992. V. 28. N0 12. PP. 2056-2062.
- 135. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LXXIII. Synthesis and thermolysis of 3-acylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4(5*H*)-triones / I. V. Mashevskaya, I. G. Mokrushin, K. S. Bozdyreva [et al.]. DOI 10.1134/S1070428011020151 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2011. V. 47. PP. 253-257.
- 136. Tolmacheva, I. A. Nucleophilic transformations of heterocyclic derivatives of 4-heteryl-2,4-dioxobutanoic acids / I. A. Tolmacheva, I. V. Mashevskaya, A. N. Maslivets. DOI 10.1023/A:1015590306099 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2002. V. 38. PP. 281-285.
- 137. Synthesis and study of the antibacterial and analgesic activity of 3-acyl-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4-triones / I. V. Mashevskaya, R. R. Makhmudov, G. A. Aleksandrova [et al.]. DOI 10.1023/A:1010475811489 // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001. V. 35. PP. 196-198.
- 138. Bozdyreva, K. S. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: L. Synthesis and thermolysis of 3-aroyl- and 3-hetaroyl-5-phenyl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxalin-1,2,4-triones / K. S. Bozdyreva, I. V. Smirnova, A. N. Maslivets. DOI 10.1007/s11178-005-0296-6 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2005. V. 41. PP. 1081-1088.
- 139. Réactivité des β-enaminoesters cycliques derives de la quinoxaline / E. M. Essassi, S. Ferfra, M. Salem [et al.]. DOI 10.1002/bscb.19900990106 // Bulletin des Sociétés Chimiques Belges. 1990. V. 99. №. 1. PP. 47-60.

- 140. Facile synthesis of regioisomeric *N*-alkyl substituted 3-methylene-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ones / E. E. Stepanova, D. N. Lukmanova, S. O. Kasatkina [et al.]. DOI 10.1002/slct.201902900 // ChemistrySelect. 2019. V. 4. №. 43. PP. 12774-12778.
- 141. Divergent synthesis of (quinoxalin-2-yl)-1,3-oxazines and pyrimido[1,6-a]quinoxalines *via* the cycloaddition reaction of acyl(quinoxalinyl)ketenes / S. Kasatkina, E. Stepanova, M. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1016/j.tetlet.2019.151088 // Tetrahedron Letters. 2019. V. 60. №. 39. P. 151088.
- 142. Взаимодействие *N*-фенилпирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и его производным / Д. Н. Лукманова, С. Ю. Баландина, Р. Р. Махмудов [и др.] // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (МОЅМ 2019), Екатеринбург, 2019. С. 207.
- 143. Synthesis of pyrimido[1,6-a]quinoxalines via intermolecular trapping of thermally generated acyl(quinoxalin-2-yl)ketenes by Schiff bases / S. O. Kasatkina, E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.3762/bjoc.14.147 // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2018. V. 14. \mathbb{N}_{2} . 1. PP. 1734-1742.
- 144. Bakir, T. K. Novel 1,3,4-thiadiazol derivatives including α-lipoic acid: Synthesis, characterization, and antioxidant properties / T. K. Bakir, M. A. A. Ashweeqi, H. Muğlu. DOI 10.1016/j.molstruc.2024.137980 // Journal of Molecular Structure. 2024. V. 1307. P. 137980.
- 145. Quinazolin-2-ones having a spirohydantoin ring. III. A general and efficient synthesis of 3'-substituted spiro[imidazolidine-4,4'(1'*H*)-quinazoline]-2,2',5(3'*H*)-triones / M. Yamagishi, K. Ozaki, Y. Yamada [et al.]. − DOI 10.1248/cpb.39.1694 // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. − 1991. − V. 39. − №. 7. − PP. 1694-1698.
- 146. A new method of preparation of aryl isothiocyanates / J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig, M. Moyle [et al.] // Journal of the Chemical Society (Resumed). 1956. PP. 659-665.
- 147. Atalla, A. A. Molecular rearrangement of sulfur compounds part (VIII)* pyrolysis of arylthiosemicarbazide derivatives / A. A. Atalla, A. M. Kamal El-Dean, A.

- M. Gaber. DOI 10.1080/10426509608038787 // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 1996. V. 117. №. 1. PP. 205-212.
- 148. Synthesis, characterization, and in vitro cytotoxic activities of benzaldehyde thiosemicarbazone derivatives and their palladium (II) and platinum (II) complexes against various human tumor cell lines / W. Hernándeza, J. Paz, A. Vaisberg [et al.]. − DOI 10.1155/2008/690952 // Bioinorganic Chemistry and Applications. − 2008. − V. 2008. − №. 1. − PP. 1-9.
- 149. of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] heterocyclization Synthesis by of pyrrolobenzoxazinetriones with aromatic aldehyde thiosemicarbazones / D. N. Y. I. Prikhod'ko, M. V. **Dmitriev** [et al.]. Lukmanova, 10.1134/S1070428019010135 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 55. $- N_{\underline{0}}$. 1. – PP. 108-114.
- 150. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with salicylaldehyde thiosemicarbazone / D. N. Lukmanova, Y. I. Prikhod'ko, I. V. Mashevskaya [et al.]. DOI 10.1134/S1070428017120247 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2017. V. 53. №. 12. PP. 1903-1904.
- 151. Новые данные в исследовании взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько [и др.] // Органическая химия для агропрома и медицины, Пермь, 2020. С. 70-73.
- 152. Синтез спиро[тиазол-5,2′-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов ароматических и гетероароматических альдегидов / Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская [и др.] // Современные аспекты химии, Пермь, 2019. С. 148.
- 153. The synthesis of spiro [thiazole-5,2'-pyrrol] spiro-heterocyclization of pyrrolbenzoxaziintrones under the influence of thiosemicarbazones of aromatic and heteroaromatic aldehydes / D. N. Lukmanova, M. V. Dmitriev, I. V. Mashevskaya [et al.] // Advances in synthesis and complexing, Москва, 2019. P. 181.
- 154. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов

- арилкарбальдегидов / Д. Н. Лукманова, Я. И. Приходько, И. В. Машевская [и др.] // Современные аспекты химии, Пермь, 2018. С. 146-148.
- 155. Синтез спиро[тиазол-5,2′-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов ароматических альдегидов / Д. Н. Лукманова, Я. И. Приходько, И. В. Машевская [и др.] // Химия и технология гетероциклических соединений, Уфа, 2017. С. 97-98.
- 156. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов изатина / Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская [и др.] // Современные аспекты химии, Пермь, 2020. С. 207-210.
- 157. Switchable synthesis of benzothiazoles, benzothiazines and benzothiazepines through the reaction of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones with o-aminothiophenol / D. N. Belozerova, P. V. Sukhanova, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1002/slct.202304753 // ChemistrySelect. 2024. V. 9. \mathbb{N} 11. P. e202304753.
- 158. Получение N,S-гетероциклических соединений на основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с S-нуклеофилами / Д. Н. Белозёрова, П. В. Суханова, М. В. Дмитриев [и др.] // VI Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 2024. С. 97.
- 159. Analgesic activity of products of reaction between hetareno[e]pyrrole-2,3-diones with 2-aminothiophenole / J. I. Prikhodko, D. N. Lukmanova, P. A. Торапоv [et al.] // Исследование биологической активности гетероциклов с целью создания инновационных лекарственных препаратов, Пермь, 2017. Р. 6.
- 160. Синтез и биологическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов с o-аминотиофенолом / П. В. Суханова, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев [и др.] // Химические науки 2023, Пермь, 2023. С. 75.
- 161. Application of the hard and soft, acids and bases (HSAB) theory to toxicant—target interactions / R. M. LoPachin, T. Gavin, A. DeCaprio [et al.]. DOI 10.1021/tx2003257 // Chemical research in toxicology. 2012. V. 25. №. 2. PP. 239-251.

- 162. Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N-ацетилцистеином: синтез 5-тиозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов / Д. Н. Белозёрова, П. В. Суханова, М. В. Дмитриев [и др.] // Техническая химия. От теории к практике, Пермь, 2024. С. 108.
- 163. Cusumano, A. Q. 3-Hydroxy-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-ones as novel antibacterial scaffolds against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / A. Q. Cusumano, J. G. Pierce. DOI 10.1016/j.bmcl.2018.02.047 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2018. V. 28. №. 16. PP. 2732-2735.
- 164. Reaction of 2-aminobenzamide analogs and 2-aminothiophenol with ethyl 3-ethoxymethylene-2,4-dioxovalerate. Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline and pyrrolo[1,2-*a*]benzothiazoline derivatives / T. Kurihara, T. Tani, S. Maeyama [et al.]. − DOI 10.1002/jhet.5570170520 // Journal of Heterocyclic Chemistry. − 1980. − V. 17. − №. 5. − PP. 945-951.
- 165. C. H. Tieman, (Shell Oil Company, Houston, Tex.), U. S. Patent 711,932, 1977, US4033954 (A), 1977.
- 166. El-Nabi, H. A. Novel heterocycles: a convenient synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrazole; cycloaddition reaction of N-aryl(methyl)pyrrol-2,3-diones to diazomethane and olefins / H. A. El-Nabi. DOI 10.1016/S0040-4020(96)01107-6 // Tetrahedron. 1997. V. 53. №. 5. PP. 1813-1822.
- 167. Reaction of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones with thiols: an approach to two distinct 5-thio-substituted pyrrole-2-one derivatives / D. N. Lukmanova, D. I. Pchelintseva, M. V. Dmitriev [et al.]. DOI 10.1002/slct.202103243 // ChemistrySelect. 2021. V. 6. N0. 45. PP. 12623-12627.
- 168. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
- 169. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick. DOI 10.1107/S0108767307043930 // Acta Crystallographica Section A. 2008. V. 64. N_{\odot} . 1. PP. 112-122.

- 170. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et al.]. DOI 10.1107/S0021889808042726 // Journal of Applied Crystallography. 2009. V. 42. –№. 2. PP. 339-341.
- 171. Spek, A. L. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors / A. L. Spek. DOI 10.1107/S2053229614024929 // Acta Crystallographica. 2015. V. 71. №. 1. PP. 9–18.
- 172. Вайсбергер А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик. М.: Изд-во иностр. лит., 1958. 518 с.
- 173. Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиолами: синтез 5-тиозамещенных производных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, обладающих противомикробными свойствами / Д.Н. Лукманова, М.В. Дмитриев, С.Ю. Баландина [и др.] // Техническая химия. От теории к практике, Пермь, 2022. С. 182.
- 174. Синтез и биологическая активность 5-тиозамещенных производных пиррол-2-она / Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина [и др.] // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (МОЅМ 2021), Екатеринбург, 2021. С. 192.
- 175. Derivatives of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones, displaying biological activity / J. I. Prikhodko, D. N. Lukmanova, N. V. Suchkova [et al.] // Advances in synthesis and complexing, Москва, 2017. Р. 194.
- 176. Биологическая активность продуктов взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами. Новые данные / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько [и др.] // Органическая химия для агропрома и медицины, Пермь, 2020. С. 74-77.
- 177. Патент № 2759008 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/20, С07D 207/38, А61К 31/4015. 4-(Ароил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, обладающие противомикробной активностью: № 2021105087: заявл. 25.02.2021: опубл. 08.11.2021 / И. В. Машевская, М. В.

Дмитриев, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

- 178. Патент № 2759006 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/04, А61Р 31/00. (Z)-5-замещенные-3-(гидрокси(арил)метилен)-3а-(фенилтио)-3,3а-дигидропирроло[1,2-a]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионы, обладающие противомикробной активностью: № 2021110963: заявл. 16.04.2021: опубл. 08.11.2021 / И. В. Машевская, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".
- 179. Патент № 2763739 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10, А61К 31/429, А61Р 31/04. (Z)-9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы, обладающие противомикробной активностью: № 2021118797: заявл. 28.06.2021: опубл. 30.12.2021 / И. В. Машевская, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".
- 180. Патент № 2827550 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/10 А61К 31/4188 А61Р 31/00 8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-ароил-1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы, обладающие противомикробной активностью: № 2024106911: заявл. 17.03.2024: опубл. 30.09.2024 / И. В. Машевская, Д. Н. Белозёрова, С. Ю. Баландина, П. В. Суханова; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".
- 181. Патент № 2830076 C1 Российская Федерация, МПК C07D 513/02 A61K 31/407 A61K 31/498 A61P 31/04 Противомикробное средство на основе 2-(R¹амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-арилпирроло[2,1**b**][1,3,4]тиадиазол-5(7аH)-онов: $N_{\underline{0}}$ 2024106913: заявл. 17.03.2024: опубл. 12.11.2024 / И. В. Машевская, Д. Н. Белозёрова, С. Ю. Баландина, П. В. Суханова; ΦΓΑΟΥ BO "Пермский государственный национальный заявитель исследовательский университет".

- 182. Патент № 2783288 С1 Российская Федерация, МПК С07D 277/62, А61К 31/426, А61К 31/428, А61Р 31/10. За-(4-R-фенил)-2-гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(3а*H*)-он: № 2022105305: заявл. 28.02.2022: опубл. 11.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".
- 183. Патент № 2783263 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10 А61К 31/547 А61Р 31/04 А61Р 31/10 4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-3'-(4-R-бензоил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион: № 2022105302: заявл. 28.02.2022: опубл. 10.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".
- 184. Antinociceptive and antimicrobial activity of products from reactions of pyrrolobenzoxazinetriones with thiosemicarbazones of aromatic and heteroaromatic aldehydes / D. N. Lukmanova, S. Y. Balandina, R. R. Makhmudov [et al.]. DOI 10.1007/s11094-020-02186-y // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020. V. 54. PP. 236-240.
- 185. Патент № 2767542 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/402 А61К 31/4025 А61Р 31/06 Противотуберкулезное средство на основе 4-((гет)ароил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов: № 2021114816: заявл. 24.05.2021: опубл. 17.03.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, С. Ю. Баландина; заявитель ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет".
- 186. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
- 187. Helping chemists discover new antibiotics / M. A. Blaskovich, J. Zuegg, A.
 G. Elliott [et al.]. DOI 10.1021/acsinfecdis.5b00044 // ACS Infectious Diseases. 2015.
 V. 1. №. 7. PP. 285-287.

- 188. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / J. C. Palomino, A. Martin, M. Camacho [et al.]. DOI 10.1128/aac.46.8.2720-2722.2002 // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002. V. 46. №. 8. PP. 2720-2722.
- 189. A new class of antituberculosis agents / P. B. Jones, N. M. Parrish, T. A. Houston [et al.]. DOI 10.1021/jm0001491 // Journal of medicinal chemistry. 2000. V. $43. N_{\odot}$. 17. PP. 3304-3314.
- 190. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учебное пособие для послевуз. проф. образования врачей/ под общей редакцией Р.У. Хабриева. Москва: Медицина, 2005. 826 с.; ISBN 5-225-04219-8.
- 191. Moore, J. Methods for antioxidant capacity estimation of wheat and wheat-based food products / J. Moore, L. Yu. DOI 10.1002/9780470228333.ch9 // Wheat antioxidants. 2007. PP. 118-172.
- 192. Comparative evaluation of Fe (III) reducing power-based antioxidant capacity assays in the presence of phenanthroline, batho-phenanthroline, tripyridyltriazine (FRAP), and ferricyanide reagents / K. I. Berker, K. Güçlü, İ. Tor [et al.]. DOI 10.1016/j.talanta.2007.01.019 // Talanta. 2007. V. 72. №. 3. PP. 1157-1165.
- 193. Определение суммарного содержания антиоксидантов методом FRAP / Т. Г. Цюпко, И. С. Петракова, Н. С. Бриленок [и др.] // Аналитика и контроль. 2011. Т. 15. №. 3. С. 287-298.
- 194. Патент № 2778090 C1 Российская Федерация, МПК C07D 513/02, A61K A61P 31/407, A61K 31/498, 29/00 2-Амино-6-гидрокси-7-(3оксодигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7aH)оны, обладающие противовоспалительной активностью, и способ их получения: № 2021119694 : заявл. 05.07.2021: опубл. 15.08.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, Д. Ю. Апушкин, Т. А. Утушкина, К. Е. Якушина, А. И. Андреев; ΦΓΑΟΥ "Пермский заявитель BO государственный национальный исследовательский университет".

- 195. Патент № 2783241 C1 Российская Федерация, МПК C07D 513/10, A61K 31/438, А61Р 29/00. Применение 2-[(R-бензилиден)гидразоно]-8-гидрокси-6-(2гидроксифенил)-9-ароил-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нона-8-ен-4,7-дионов В качестве средств, обладающих противовоспалительной активностью $N_{\underline{0}}$ 2022105231: заявл. 28.02.2022: опубл. 10.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, Д. Ю. Апушкин, Т. А. Утушкина, К. Е. Якушина, А. И. Андреев; ΦΓΑΟΥ BO "Пермский заявитель государственный национальный исследовательский университет".
- 196. Anglemyer, A. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials / A. Anglemyer, H. T. Horvath, L. Bero. DOI 10.1002/14651858.MR000034.pub2 // Cochrane database of systematic reviews. $2014. N_{\odot}$. 4.