

УДК 547.814.5

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2025.1\(60\).4](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2025.1(60).4)

Наталія ГОРБУЛЕНКО¹, канд. хім. наук, мол. наук. співроб.
ORCID ID: 0000-0002-0437-6828
e-mail: n_gorbulyenko@ukr.net

Богдан ПОХИЛА¹, студ.

Тетяна ШОКОЛ¹, канд. хім. наук, ст. наук. співроб.
ORCID ID: 0000-0002-8483-703X
e-mail: tetiana.shokol@knu.ua

Магдаліна ЦАПКО¹, провід. інж.
ORCID ID: 0000-0002-5357-4898
e-mail: magda1953@ukr.net

Володимир ХИЛЯ¹, д-р. хім. наук, проф., чл.-кор. НАН України,
ORCID ID: 0000-0001-9438-572X
e-mail: vkhilya@knu.ua

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ 3-(4-АРИЛ-5-(АРИЛКАРБОКСАМІДО)ТІАЗОЛ-2-ІЛ)ХРОМОНІВ

Вступ. Широкий спектр біологічної дії 3-тіазолілхромонів на фоні низької токсичності обумовлює актуальність досліджень по синтезу та вивченню їхніх хімічних і біологічних властивостей. Раніше на основі заміщених резорцинів і тіазолілацетонітрилів нами було розроблено метод синтезу α -тіазоліл-2,4-дигідроксиацетофенонів та показана можливість їхньої циклізації в 3-тіазолілхромони. Метою цього дослідження був синтез нових похідних 3-тіазолілхромонів, що містять додаткову функціональну групу в тіазольному ядрі.

Об'єктами дослідження є гетероциклізація як метод одержання 3-(4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл)хромонів; реакція Манніха, спектральні характеристики синтезованих речовин.

Методи. Органічний синтез похідних 3-(4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл)хромонів; доведення будови синтезованих речовин методами ЯМР ¹H та ІЧ спектроскопії.

Результати. На основі 4-етилрезорцину та {4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл}ацетонітрилів синтезовано ряд α -[4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]ацетофенонів, подальша гетероциклізація яких з етилортоформіатом та ангідридами карбонових кислот привела до нових похідних 3-(тіазол-2-іл)хромонів, а саме 2-(не)заміщених 3-(4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл)хромонів. Досліджено реакцію амінометилування бісдиметиламінометаном з утворенням відповідної основи Манніха.

Висновки. Встановлено, що [4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]ацетонітрили успішно реагують з резорцинами в модифікованих умовах реакції Губена – Геша з утворенням α -[4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]ацетофенонів, які є ключовими синтонами для подальшої гетероциклізації у відповідні 3-(тіазол-2-іл)хромони. Показано, що для одержання хроматографічно чистих термінальних хромонів реакція Вільсмерса виявилась більш вдалою за синтез Венкатарамана. Модифікація відповідних хромонів шляхом амінометилування є перспективним напрямом синтезу біологічно активних сполук.

Ключові слова: [4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]ацетонітрили, α -[4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]ацетофенони, 3-(4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл)хромони, гетероциклізація, реакція Манніха.

Вступ

Відомо, що система 4Н[1]бензопіран-4-ону (тривіальна назва – хромон) складає основу хімічної структури біологічно активних речовин природного походження, таких як флавоноїди та ізофлавоноїди, що мають великий потенціал для медичної хімії і є привілейованими структурами у розробці ліків (Sharma et al., 2024; Benny et al., 2022). Тіазольний цикл також займає важливе місце в медичній хімії. Ядро тіазолу входить до складу вітаміну В1 (тіаміну), пеніциліну, багатьох лікарських препаратів, таких як аналептик аміфеназол, гіпнотик клометіазол, антибактеріальні сульфамідні препарати (сульфазол) і протизапальні, антиретровірусні (ритонавір), протигрибкові (абафунгін), антитиреоїдні, антигістамінні засоби та потенційні антидіабетичні агенти (Chhabria et al., 2016; Narasimhamurthy, Swaroop, & Rangappa, 2024; Khatik et al., 2018).

Синтетично реалізоване об'єднання природних бензопіронових структур із тіазольним гетероциклом привело до принципово нових структур, так званих "double drugs", потенційних бісфармакофорних лікарських засобів. Різноманітність комбінацій такого об'єднання досягається за

рахунок зміни положення введення тіазольного ядра в базову хромонову систему, яким саме положенням тіазольний фрагмент приєднаний до хромонівної системи, та варіюванням замісників як по хромоновому так і по тіазольному ядру.

Аналіз наукових і патентних джерел довів перспективність тіазолілхромонів як субстанцій для лікарських препаратів, що володіють комплексом корисних властивостей. 3-Тіазолілхромони проявили ЦНС пригнічуючу активність, гіпотензивну та гіпертермічну (Karoog et al., 1984), протизапальну та діуретичну (Garg et al., 1988; Karoog et al., 1991; Garg, Prabha, & Karoog, 1985), протизапальну, аналгетичну, протиревматичну (Shuntaro et al., 1990) дію. Вони також володіють гіполіпідемічною активністю (Горбуленко та ін., 2014). Найбільш виражена дія за холістериновим і тригліцеридним показниками виявилася у похідних 3-(4-тіазоліл)-, 3-(4-метил-2-тіазоліл)хромонів. Позитивний ефект у порівнянні з препаратами цетаміфеном, поліспоніном та місклероном складається у більш високій гіполіпідемічній дії. 3-(4-Тіазоліл)хромони володіють противірусною активністю, також ці сполуки та їхні глікозиди виявилися перспективними

протизапальними засобами (Горбуленко та ін., 2014). Похідні 3-(2-феніл-4-тіазоліл)хромонів виявили антибластичну активність в дослідях *in vitro* (Khilya et al., 1975). Деякі 3-(2-тіазоліл)хромони володіють не одним, а декількома видами біологічної дії. Вони мають чітко виражену гіполіпідемічну, гіпоглікемічну та аналептичну активність (Gorbulyenko, Turov, & Khilya, 1995).

Віртуальний скринінг показав, що 7-ацетокси-2-метил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-6-пропілхромон є антагоністом формілпептидного рецептора (Edwards et al., 2005). Нещодавно була проведена структурно-орієнтована оптимізація серії хітових похідних 3-тіазолілхромонів, раніше ідентифікованих за допомогою віртуального скринінга гомологічної моделі аденозинового рецептора A_{2A}, що привела до відкриття потенційних селективних і ліганд-ефективних антагоністів цього рецептора, корисних для імунонкології (Jespersen et al., 2020; Andrews et al., 2014; Langmead et al., 2012).

Отже розробка препаративних методів синтезу нових 3-тіазолілхромонів і розширення арсеналу сполук такої будови є перспективною, оскільки ці сполуки та продукти їхньої подальшої модифікації можуть використовуватись для пошуку біорегуляторів різноманітної дії з низьким рівнем токсичності.

Аналіз літературних джерел показав, що в синтезі 3-тіазолілхромонів були використані два підходи: добування кільця тіазолу до готової хромонової системи й утворення піронового циклу з попередників, до складу яких входять тіазольний цикл та ароматичне кільце. За першим підходом як вихідні сполуки слугували 2-бромоецетилхромони, які в конденсації з тіоамідами і тіосечовинами утворювали 3-(тіазол-4-іл)хромони з різноманітними замісниками в положенні 2 тіазольного кільця (Karoor et al., 1984; Ghosh et al., 2004; Garg et al., 1988; Karoor et al., 1991; Shuntaro et al., 1990). Варто зазначити, що безпосередня взаємодія 3-ацетилхромону та тіосечовини у присутності йоду також привела до відповідного 3-(2-амінотіазол-4-іл)хромону (Karoor et al., 1984). У роботі (Belkessam et al., 2013) було запропоновано економічно привабливий одностадійний метод синтезу серії 3-(тіазол-5-іл)хромонів прямим гетероарилуванням 3-бромохромону різними за будовою похідними тіазолу з використанням стабільного на повітрі паладієвого каталізатора.

Другий підхід, який базується на використанні α -тіазоліл-2-гідроксиацетофенонів як вихідних сполук для синтезу 3-тіазолілхромонів, активно розроблявся на кафедрі органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка під керівництвом проф. В. П. Хилі. Циклізацією α -тіазоліл-2-гідроксиацетофенонів, які структурно включають у свої молекули фрагменти резорцину, алкіл- і галогеніл-резорцинів, флороглюцину та пірогалолу, із формілюючими та ацилюючими реагентами були синтезовані тіазольні аналоги природних ізофлавонов, де тіазольний цикл зв'язаний із хромоновим циклом другим (Gorbulyenko, Turov, & Khilya, 1995; Frasinuk, & Khilya, 2008; Shokol et al., 2012), четвертим (Khilya et al., 1975; Pivovarenko, Khilya, 1991) або п'ятим (Khilya, Vakulenko, & Kupchevskaya, 1979) положеннями. Такий метод дозволяє отримати цільові продукти з різноманітними замісниками в положенні 2 хромонового циклу. Як синтони у синтезі 3-тіазолілхромонів можуть бути використані і епоксиди тіазольних аналогів халконів, які зазнають перегрупування під дією етерату трифлуористого бору (Grishko et al., 1981).

У попередніх наших роботах ми використовували функціонально незаміщені тіазоліацетонітрили в синтезі ключових α -тіазоліл-2,4-дигідроацетофенонів і шляхом циклізацій останніх отримували 3-тіазолілхромони,

які не містили функціональних груп в тіазольному ядрі. Для розширення меж застосування вищезначених перетворень було цікаво дослідити поведінку функціонально заміщених тіазоліацетонітрилів, а саме 4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іацетонітрилів **1a-g** в реакції Губена – Геша й одержати цільові функціоналізовані за тіазольним циклом 3-(тіазол-2-іл)хромони, що сприятиме розширенню розмаїття цього класу сполук.

Методи

Хід реакції та чистоту отриманих сполук контролювали методом ТСХ на пластинках Silufol UV 254 з використанням як елюента системи розчинників CHCl₃–MeOH, 9:1. Спектри ¹H ЯМР, COSY, NOEdif виміряні на спектрометрі ЯМР Varian Mercury-400 (400 МГц); залишкові сигнали розчинника використовувались як внутрішній стандарт. Спектри ІЧ зареєстровані на спектрометрі Perkin Elmer BX II у таблетках KBr. Дані елементного аналізу визначені на приладі Vario Micro Cube і відповідають розрахованим. Температури плавлення визначені на блоці Кофлера.

Загальна методика синтезу α -[4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]ацетофенонів **2a-g.** До суміші 0,015 моля відповідного (тіазол-2-іл)ацетонітрилу **1a-g** і 0,016 моля 4-алкілрезорцину в 60 мл етерату трифлуористого бору пропускають струм сухого хлористого водню протягом 6 год. Реакційну суміш переносять в 300 мл гарячої води, проводять гідроліз протягом 1 год, підлучують середовище до pH=6-7 і відфільтровують осад і перекристалізують.

Синтез хромону **3a.** Суміш 0,27 г (0,5 ммоль) кетону **1a** в 2 мл піридину, 2 мл етилортоформіату і 6 крапель піперидину нагрівають за 120–130 °С 4 год. Контроль за проходженням реакції проводять методом ТШХ. Після закінчення реакції виливають реакційну суміш на лід. Після затирання темно-коричневого масла осад, що випав, відфільтровують і промивають водою і перекристалізують.

Синтез хромону **2a.** До суміші 0,23 г (0,5 ммоль) кетону **1b** у 1,5 мл ДМФА та 0,37 мл етерату трифлуористого бору під час перемішування на магнітній мішалці присипають частинами 0,15 г PCl₅. Перемішують 15 хв за кімнатної температури (до зникнення етерату з суміші), і ще 1 год за температури 70–80 °С. Виливають у 50 мл гарячої води й кип'ятять протягом 1 год. Охолоджують і підлучують до pH=5–6, відфільтровують осад.

Загальна методика синтезу 7-ацетокси-2-метилхромонів **3a-g.** Суміш 10 ммоль α -тіазоліл-2,4-дигідроксиацетофенонів у мінімальній кількості піридину (5 мл) і 5 мл (50 ммоль) оцтового ангідриду трохи підігрівають до розчинення й залишають на 24 год. Потім реакційну суміш виливають у холодну воду з льодом. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з о-ксилолу.

Загальна методика синтезу 7-гідрокси-2-метилхромонів **4a-g.** Цільові продукти отримують унаслідок кислотного гідролізу 7-ацетоксихромонів **3a-g** в етанолі. Після закінчення гідролізу (2–3 год) суміш розбавляють водою, нейтралізують амоніаком до pH=7 і відфільтровують осад.

Синтез 2-(β -карбокситил)хромону **7b.** До розчину 0,27 г (0,5 ммоль) кетону **1a** в 1 мл абсолютного піридину додають по краплях 0,2 мл трифлуороцтового ангідриду під час охолодження на льодяній бані й залишають на добу за кімнатної температури. Потім виливають реакційну суміш у 20 мл льодяної води, відфільтровують осад, що випав і очищають через ацетильну похідну.

Синтез 2-(β -карбокситил)хромону **7b.** Суміш 0,23 г (0,5 ммоль) кетону **1b** і 0,5 г (4,2 ммоль) бурштинового ангідриду в 1 мл піридину нагрівають за 120–130 °С

2 год. Реакційну суміш виливають на лід і відфільтровують осад.

Синтез основи Манніха 8a. Суміш 0,056 г (0,01 ммоль) хромону **4a** та 0,05 мл бісдиметиламінометану в 10 мл абсолютного діоксану кип'ятять, контролюючи хід реакції методом ТШХ. Діоксан і надлишок аміналю відганяють за зниженого тиску. Маслоподібний залишок затирають діетилним етером і відфільтровують цільовий продукт.

Результати

Для вихідних ацетонітрилів **1a-г** було проведено COSY експерименти для коректного віднесення всіх протонів.

5-(4-Бромовенілкарбоксамідо)-4-фенілтіазол-2-ілацетонітрил (1a). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 4.56 (2H, с, CH_2), 7.38 (1H, т, J = 7.2, H-4), 7.49 (2H, т, J = 7.2, H-3,5), 7.78 (2H, д, J = 7.6, H-3',5'), 7.82 (2H, д, J = 7.6, H-2,6), 7.91 (2H, д, J = 8.4, H-2',6'), 11.12 (1H, с, NH).

5-(4-Метилфенілкарбоксамідо)-4-(п-толіл)тіазол-2-ілацетонітрил (1b). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 2.35 (3H, с, CH_3 -4), 2.39 (3H, с, CH_3 -4'), 4.56 (2H, с, CH_2), 7.30 (2H, д, J = 8.0, H-3,5), 7.36 (2H, д, J = 8.0, H-3',5'), 7.72 (2H, д, J = 8.0, H-2,6), 7.88 (2H, д, J = 8.0, H-2',6'), 10.86 (1H, с, NH).

5-Фенілкарбоксамідо-4-фенілтіазол-2-ілацетонітрил (1e). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 4.57 (2H, с, CH_2), 7.38 (1H, т, J = 7.2, H-4), 7.50 (2H, т, J = 7.6, H-3,5), 7.55 (2H, т, J = 7.2, H-3',5'), 7.63 (1H, т, J = 7.2, H-4'), 7.84 (2H, д, J = 7.6, H-2,6), 7.97 (2H, д, J = 7.2, H-2',6'), 11.04 (1H, с, NH).

5-(4-Метилфенілкарбоксамідо)-4-фенілтіазол-2-ілацетонітрил (1e). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 2.39 (3H, с, CH_3 -4'), 4.56 (2H, с, CH_2), 7.34 (1H, т, J = 7.2, H-4), 7.36 (2H, д, J = 7.6, H-3',5'), 7.51 (2H, т, J = 7.2, H-3,5), 7.83 (2H, д, J = 7.6, H-2,6), 7.88 (2H, д, J = 8.4, H-2',6'), 10.93 (1H, с, NH).

Із використанням викладених у попередньому розділі методик було синтезовано серії нових похідних α -(тіазол-2-іл)ацетофенонів і 3-(тіазол-2-іл)хромонів, характеристики яких наведено нижче.

α -[5-(4-Бромовенілкарбоксамідо)-4-фенілтіазол-2-іл]-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенон (2a). Вихід 79 %. $T_{\text{пл}}$ 246–247 °C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.10 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.56 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 4.67 (2H, с, CH_2), 6.34 (1H, с, H-3), 7.31 (1H, т, J = 7.2, H_{Ph} -4), 7.40 (2H, т, J = 7.2, H_{Ph} -3,5), 7.67 (2H, д, J = 8.0, H-3',5'), 7.75 (1H, с, H-6), 7.83 (2H, д, J = 7.2, H_{Ph} -2,6), 7.92 (2H, д, J = 8.0, H-2',6'), 10.50 (1H, с, OH-4), 10.80 (1H, с, NH), 12.10 (1H, с, OH-2). Знайдено %: S 5.96; N 5.02; Br 15.12. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано %: S 5.97; N 5.21; Br 14.87.

α -[5-(4-Метилфенілкарбоксамідо)-4-(п-толіл)тіазол-2-іл]-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенон (2b). Вихід 80 %. $T_{\text{пл}}$ 239–240 °C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.20 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.37 (3H, с, CH_3), 2.43 (3H, с, CH_3 '), 2.52 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 4.66 (2H, с, CH_2), 6.30 (1H, с, H-3), 7.21–7.26 (4H, м, H_{Ph} -3,5, H-3',5'), 7.50 (1H, с, H-6), 7.62–7.67 (4H, м, H_{Ph} -2,6, H-2',6'), 10.40 (1H, с, OH-4), 10.43 (1H, с, NH), 12.06 (1H, с, OH-2). Знайдено %: S 6.77; N 5.53. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано %: S 6.59; N 5.76.

α -(5-Фенілкарбоксамідо-4-фенілтіазол-2-іл)-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенон (2e). Вихід 70 %. $T_{\text{пл}}$ 248–249 °C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.

(J, Гц): 1.20 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.52 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 4.66 (2H, с, CH_2), 6.35 (1H, с, H-3), 7.31 (1H, т, J = 7.2, H_{Ph} -4), 7.43 (2H, т, J = 7.2, H_{Ph} -3,5), 7.49 (2H, т, J = 7.2, H-3',5'), 7.57 (1H, т, J = 7.2, H-4'), 7.75 (1H, с, H-6), 7.84 (2H, д, J = 7.2, H_{Ph} -2,6), 7.97 (2H, д, J = 7.2, H-2',6'), 10.57 (1H, с, OH-4), 10.67 (1H, с, NH), 12.08 (1H, с, OH-2). Знайдено %: S 6.72; N 6.00. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано %: S 6.99; N 6.11.

α -[5-(4-Метилфенілкарбоксамідо)-4-фенілтіазол-2-іл]-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенон (2e). Вихід 60 %. $T_{\text{пл}}$ 237–238 °C (DMFA). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.20 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.43 (3H, с, CH_3 '), 2.52 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 4.65 (2H, с, CH_2), 6.31 (1H, с, H-3), 7.28–7.32 (3H, м, H_{Ph} -4, H-3',5'), 7.42 (2H, т, J = 7.6, H_{Ph} -3,5), 7.75 (1H, с, H-6), 7.83–7.88 (4H, м, H_{Ph} -2,6, H-2',6'), 10.52 (1H, с, OH-4), 10.56 (1H, с, NH), 12.08 (1H, с, OH-2). Знайдено %: S 6.81; N 6.08. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано %: S 6.79; N 5.99.

7-Гідрокси-6-етил-3-[5-(4-бромовенілкарбоксамідо)-4-фенілтіазол-2-іл]хромон (3a). Вихід 60 %. $T_{\text{пл}}$ 258–259 °C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.27 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.70 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 6.95 (1H, с, H-8), 7.33 (1H, т, J = 7.2, H_{Ph} -4), 7.43 (2H, т, J = 7.2, H_{Ph} -3,5), 7.69 (2H, д, J = 8.0, H-3',5'), 7.89 (2H, д, J = 7.2, H_{Ph} -2,6), 7.93 (1H, с, H-5), 7.98 (2H, д, J = 7.2, H-2',6'), 9.01 (1H, с, H-2), 10.62 (1H, с, OH), 10.80 (1H, с, NH). Знайдено %: S 6.02; N 5.28; Br 14.71. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано %: S 5.85; N 5.12; Br 14.59.

7-Гідрокси-6-етил-3-(4-феніл-5-фенілкарбоксамідо)-тіазол-2-іл]хромон (3e). Вихід 65 %. $T_{\text{пл}}$ 260–261 °C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.26 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.69 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 6.96 (1H, с, H-8), 7.34 (1H, т, J = 7.2, H_{Ph} -4), 7.44 (2H, т, J = 7.2, H_{Ph} -3,5), 7.51 (2H, т, J = 7.2, H-3',5'), 7.57 (1H, т, J = 7.2, H-4'), 7.91–7.93 (3H, м, H-5, H_{Ph} -2,6), 8.02 (2H, д, J = 7.2, H-2',6'), 9.06 (1H, с, H-2), 10.64 (1H, с, OH), 10.76 (1H, с, NH). Знайдено %: S 6.95; N 5.90. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано %: 6.84; N 5.98.

3-[5-(4-Бромовенілкарбоксамідо)-4-фенілтіазол-2-іл]-6-етил-2-метил-4-оксо-4H-хромен-7-іл ацетат (4a). Вихід 75,7%. $T_{\text{пл}}$ 253–254 °C (ксилен). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.27 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.38 (3H, с, CH_3CO), 2.50 (3H, с, 2- CH_3), 2.68 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 7.33 (1H, т, J = 7.2, H_{Ph} -4), 7.42 (1H, с, H-8), 7.46 (2H, т, J = 7.2, H_{Ph} -3,5), 7.68 (2H, д, J = 8.0, H-3',5'), 7.90 (2H, д, J = 7.2, H_{Ph} -2,6), 7.97 (2H, д, J = 8.0, H-2',6'), 8.09 (1H, с, H-5), 10.75 (1H, с, NH). Знайдено %: S 5.25; N 4.48; Br 13.01. $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$. Розраховано %: S 5.31; N 4.64; Br 13.24.

6-Етил-2-метил-3-(5-(4-метилфенілкарбоксамідо)-4-(п-толіл)тіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-іл ацетат (4b). Вихід 61 %. $T_{\text{пл}}$ 260–261 °C (ксилен). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.26 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.38 (3H, с, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.44 (3H, с, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 2.49 (6H, с, CH_3CO , 2- CH_3), 2.68 (2H, к, J = 7.2, CH_3CH_2), 7.24 (2H, т, J = 6.8, H-3,5), 7.30 (2H, д, J = 6.8, H-3',5'), 7.41 (1H, с, H-8), 7.78 (2H, д, J = 6.8, H-2,6), 7.90 (2H, д, J = 6.8, H-2',6'), 8.09 (1H, с, H-5), 10.40 (1H, с, NH). Знайдено %: S 5.70; N 5.00. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Розраховано %: 5.80; N 5.07.

6-Етил-2-метил-3-(5-фенілкарбоксамідо-4-фенілтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-іл ацетат (4e). Вихід 74 %. $T_{\text{пл}}$ 225–226 °C (ксилен). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч. (J, Гц): 1.29 (3H, т, J = 7.2, CH_3CH_2), 2.38 (3H, с, CH_3CO), 2.52 (3H, с, 2- CH_3), 2.70 (2H, к,

ISSN 1728-3817

NOEdif, під час селективного пригнічення сигналу NH (11.12 м.ч.) для сполуки **1а**, спостерігається ефект Оверхаузера: 15,22 % із сигналами протонів з хімічними зсувами 7.91 м.ч. і 9,72 % – з 7,81 м.ч. Результати аналогічних COSY та NOEdif експериментів для сполук **16-г** наведені на рис. 1.

Раніше реакційна здатність 4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-ілацетонітрилів **1** була досліджена на прикладі реакції конденсації з ароматичними альдегідами. Зокрема було показано, що в реакції Кневенегеля з саліциловим альдегідом і його похідними первісні продукти конденсації виділити не вдається, оскільки вони швидко циклізуються у заміщені 2-імінокумарини, які гідролізуються в кислотному середовищі, утворюючи заміщені 3-[4-арил-5-(4-арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл]кумарини (Slivchuk et al., 2005).

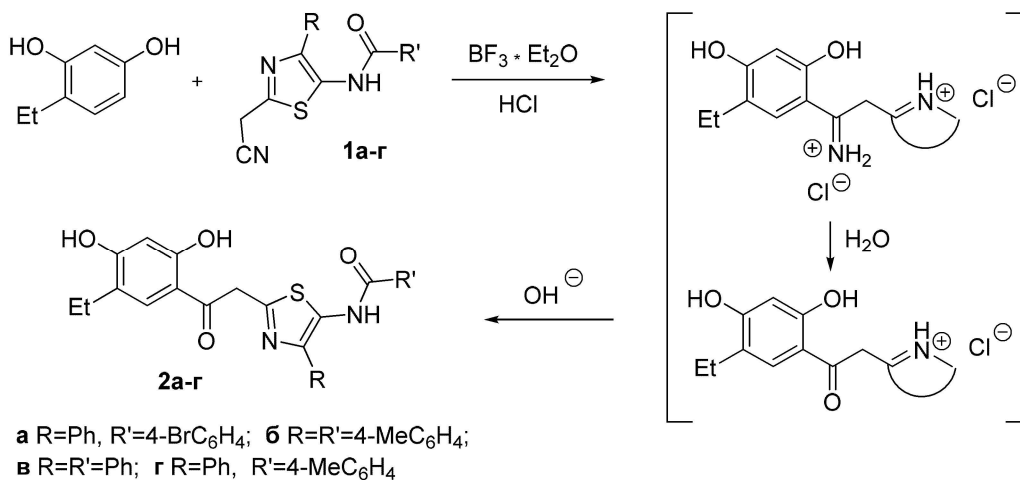


Рис. 2. Схема синтезу α-(4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл)-2,4-дигідроксиацетофенонів **2а-г** за реакцією Губена – Геша

α-(Тіазол-2-іл)ацетофенони **2а-г** є світло-жовтими кристалічними сполуками, що нерозчинні у воді. Сполуки **2а,б,г** добре розчинні у спирті, а **2в** – у ДМФА. Із 1 % спиртовим розчином хлорного заліза всі кетони дають характерне забарвлення коричневого кольору, яке зумовлене утворенням хелатного комплексу. Теоретично, у процесі синтезу наведених сполук **2а-г** можливе утворення двох ізомерних кетонів, однак, дані ТШХ продуктів реакції α-гетарилацетонітрилів з 4-етилрезорцином вказують на утворення практично одного з можливих ізомерів, вибір структури яких був зроблений на основі ¹H ЯМР спектроскопії. У спектрах ¹H ЯМР цих сполук протон фенольного гідроксилу 2-ОН, що утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок хелатного типу поглинає близько 12.1 м.ч. Протони гідроксилу 4-ОН та NH спостерігаються у слабкому полі в діапазоні 10.40–10.80 м.ч. Ароматичні протони фенольної частини H-3, H-6 проявляються у вигляді синглетів при 6.30–6.35 м.ч. і 7.50–7.75 м.ч. відповідно. Етильна група проявляється у вигляді триплету (1.20 м.ч.) і квартету (2.52 м.ч.). Характеристичні протони метиленової ланки спостерігаються при 4.65–4.67 м.ч. В ІЧ спектрах кетонів **1а-г** спостерігаються інтенсивні смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням фенольного гідроксилу (3300 см⁻¹), карбонільної групи кетону (1630–1650 см⁻¹), амідної карбонільної групи (1660–1690 см⁻¹).

Синтезовані α-(тіазол-2-іл)ацетофенони **2а-г** вводили і реакції із формілюючими й ацилюючими агентами для одержання 3-тіазолілхромонів.

У цій роботі ми дослідили реакційну здатність 4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-ілацетонітрилів **1а-г** у реакції Губена – Геша з подальшою метою синтезу цільових функціоналізованих за тіазольним циклом нових 3-тіазолілхромонів.

Конденсацією 4-арил-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-ілацетонітрилів **1а-г** і 4-етилрезорцину у модифікованих умовах реакції Губена – Геша в етераті трифлуористого бору в атмосфері сухого HCl за кімнатної температури або температури 40–60 °C для нітрилу **1б** були отримані α-(2-тіазоліл)-2,4-дигідроксиацетофенони **2а-г** – ключові сполуки для синтезу 3-тіазолілхромонів (рис. 2). Такий підхід дозволив проводити реакцію в гомогенному середовищі. Отримані гідрохлориди кетіміну гідролізували до кетонів під дією мінеральних кислот під час нагрівання. Кетони **2а-г** утворюються з високими виходами (>80 %).

Зазвичай генеральним методом циклізації α-гетарилацетофенонів у термінальні 3-азагетарилхромони є метод Венкатарамана. Гетероциклічні аналоги природних ізофлавонов, у яких відсутні замісники в положенні 2 піронового циклу, легко утворюються внаслідок нагрівання кетонів з етилортоформіатом в абсолютному піридині у присутності каталітичних кількостей піперидину. Ми скористалися цим підходом для синтезу тіазольного аналога ізофлавоно **3а** (рис. 3).

Продукт реакції мав інтенсивний темно-коричневий колір, і за даними ТШХ і ¹H ЯМР містив досить багато домішок. Для отримання хроматографічно чистої сполуки **3а** була проведена багаторазова кристалізація з етанолу.

Ми скористалися іншим підходом для синтезу термінальних 3-тіазолілхромонів, а саме методом Вільсмера, що полягає в циклізації вихідного кетону **2в** в ДМФА, з використанням етерату BF₃ та PCl₅. Унаслідок циклізації був виділений хроматографічно чистий термінальний хромон **3в**. На нашу думку, цей метод є більш вдалим і потребує менше зусиль для отримання хроматографічно та спектрально чистих термінальних хромонів.

Для отримання 3-тіазолілхромонів з електронноакцепторними та електроннодонорними замісниками по положенню 2 хромонової системи ми проводили циклізацію кетонів з ангідридами карбонових кислот (оцтовим, трифлуороцтовим та бурштиновим ангідридами).

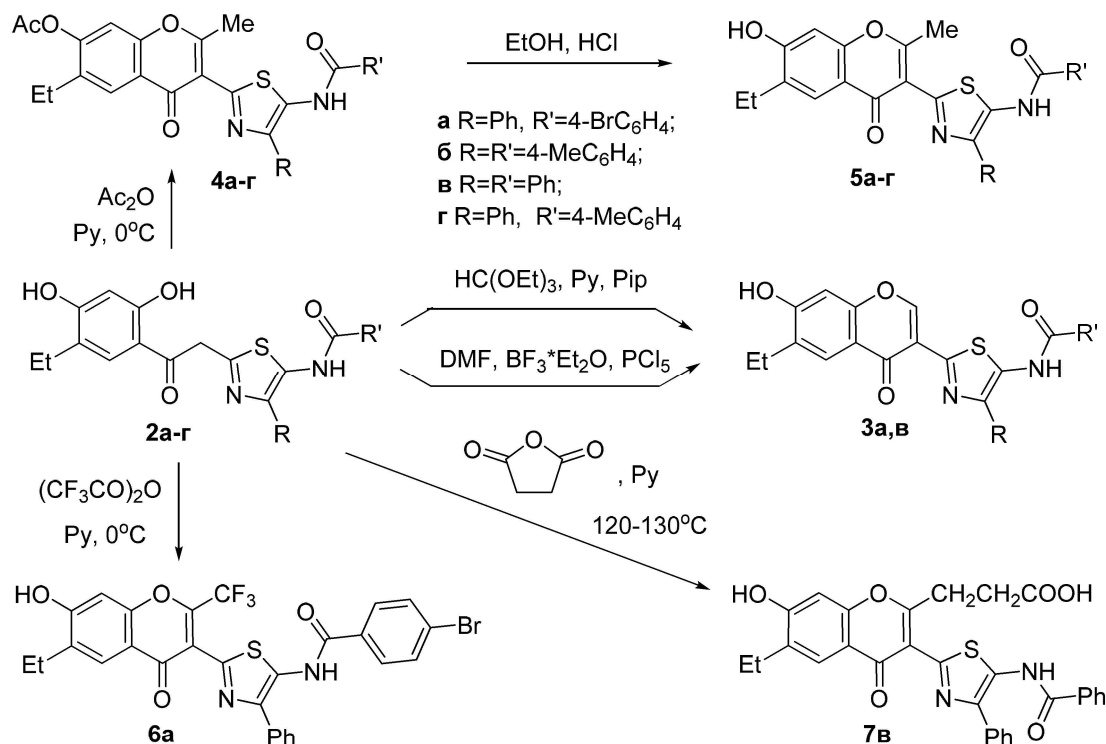


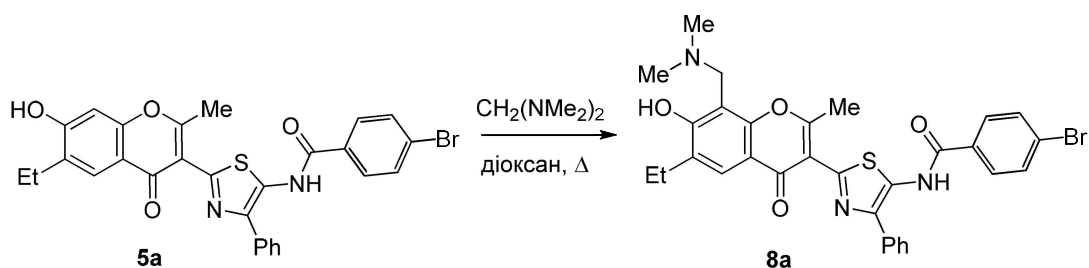
Рис. 3. Схема синтезу 3-(4-феніл-5-(арилкарбоксамідо)тіазол-2-іл)-6-етилхромонів 3-7

Під час циклізації кетонів **2a-g** з оцтовим ангідридом були отримані 2-метил-7-ацетоксихромони **4a-g**, кислотний гідроліз яких привів до утворення 2-метил-7-гідроксихромонів **5a-g**. У реакції циклізації кетонів **2a-g** з оцтовим ангідридом особливо виразно проявляється активуючий вплив електронно-акцепторного гетероцикла. Реакція відбувається в піридині вже за кімнатної температури.

Унаслідок взаємодії кетону **2a** з трифлуороцтовим ангідридом в піридині під час охолодження на льодяній бані утворюється 2-трифлуорометилхромон **6a**. Гідроліз лабільної 7-трифлуороацетильної групи до гідроксильної відбувається під дією води під час виливання суміші на лід. У спектрах ¹H ЯМР хромонів **3a,b**, **4a-g**, **5a-g**, **6a** на відміну від вихідних кетонів **2a-g** відсутні протони метиленової ланки та гідроксильної групи 2-OH і з'являються однопотонні синглети 2-H при ~ 9.0 м.ч. у термінальних хромонах **3a,b**, або сигнали протонів 2-CH₃ у діапазоні 2,45–2,52 м.ч. у 2-метил-7-ацетоксихромонах **4a-g** та 2-метил-7-гідроксихромонах **5a-g** або сигнал трифлуорометильної групи у спектрі ЯМР ¹⁹F (хімічний зсув для CF₃ групи відносно гексафлуоробензену – 64.38 м.ч.). У спектрах ¹H ЯМР ацетатів хромонів **4a-g** також спостерігаються сигнали протонів 7-CH₃CO групи при ~ 2,38 м.ч.. Відсутність реакції зі спиртовим розчином хлорного заліза є ще одним підтвердженням повного перетворення кетонів **2a-g** у хромони **3a,b**, **4a-g**, **5a-g**, **6a**.

З метою синтезу функціоналізованих за тіазольним циклом 3-(тіазол-2-іл)хромонів з залишком карбонової кислоти за положенням 2 хромонного ядра ми вирішили дослідити циклізацію кетону **2b** із бурштиновим ангідридом, як прикладом циклічних ангідридів. Проведення цієї циклізації в піридині за кімнатної температури протягом трьох діб, тобто за умов, описаних у роботі (Frasinyuk et al., 2014) для нефункціоналізованих за тіазольним циклом α-тіазоліл-2,4-дигідроацетофенонів, не мала успіху. Під час проведення циклізації за 120–130 °C протягом 2 год, за даними ТШХ конверсія кетону **2b** відбулась на 70–80 %. У ¹H ЯМР спектрі реакційної суміші спостерігалися як сигнали характеристичних протонів кетону **2b** (сигнали метиленової ланки, 2-OH групи) так і очікуваної 3-[3-(5-бензамідо-4-фенілтіазол-2-іл)-6-етил-7-гідрокси-4-оксо-4H-хромон-2-іл]пропанової кислоти **7b** (-CH₂CH₂COOH групи). На цьому етапі дослідження ми не можемо охарактеризувати цей метод як препаративний для сполук такої будови.

Отримані 3-тіазолілхромони є поліфункціональними сполуками. Як приклад реакцій з електрофільними реагентами була досліджена реакція амінометилування хромону **4a** з бісдиметиламінометаном в діоксані під час нагрівання (рис. 4). Як амінокомпоненти в цій реакції нами був використаний саме аміналь, тому що в класичному варіанті ця реакція не відбувається.

Рис. 4. Схема синтезу основи Манніха **8a**

Будова основи Манніха **8a** доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H . У спектрі сполуки **8a** відсутній сигнал при 6.93 м.ч., що відповідає протону Н-8 вихідного хромону **5a**, і з'являються сигнали диметиламінометильного замісника: двопротонний синглет метиленової групи при 4.08 м.ч. та шестипротонний синглет диметиламіно групи за 2.47 м.ч. Синтез основ Манніха є дуже перспективним, тому що вони досить легко отримуються, зазвичай розчинні у воді після переведення їх у четвертинні амонійні солі, мають високу біологічну активність і можуть бути вихідними речовинами для синтезу інших класів гетероциклічних сполук.

Отже, вперше в реакцію Губена – Геша були введені (тіазол-2-іл)ацетонітрили, що містять функціональну групу й успішно отримані відповідні α -(тіазол-2-іл)ацетофенони, гетероциклізація яких із формілюючими та ацилюючими агентами дозволила синтезувати багато нових 2-(не)заміщених 3-(тіазол-2-іл)хромонів. Модифікація отриманих 7-гідрокси-3-(тіазол-2-іл)хромонів шляхом амінометилування відкриває шляхи до пошуку нових біологічно активних сполук цього класу.

Внесок авторів: Наталія Горбуленко – аналіз джерел, аналіз спектральних даних; Богдан Похила – синтез та очистка речовин; Тетяна Шокол – синтез та очистка речовин, оформлення рукопису; Магдаліна Цапко – ^1H , COSY та NOE експерименти, аналіз спектральних даних; Володимир Хиля – концептуалізація, редагування.

Джерела фінансування. Фінансування дослідження здійснено Міністерством освіти і науки України (грант на перспективний розвиток наукового напрямку "Математичні науки та природничі науки" в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка).

Список використаних джерел

- Горбуленко, Н., Шокол, Т., Фрасинюк, М., Похила, Б., & Хиля, В. (2014). 3-Тіазолілхромони – потенційні бісфармакофорні лікарські засоби. У С. В. Іванов, Т. Л. Мостенська, В. Л. Зава'ялов, Г. В. Сокольський, Н. М. Акутіна, І. В. Астрелін, Ю. В. Білокопитов, С. П. Бондаренко, В. С. Броварець, С. А. Воронов, О. Б. Величенко, О. А. Запорожець, О. М. Заславський, В. П. Казіміров, С. В. Колотілов, Л. В. Кричковська, Є. Є. Костенко, О. Я. Лобойко, О. Г. Макаренко, ... С. І. Шульга (Ред.), *Актуальні проблеми хімії і хімічної технології: всеукраїнська науково-практична конференція* (с. 74–75). Національний університет харчових технологій. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/19121>
- Andrews, S. P., Mason, J. S., Hurrell, E., & Congreve, M. (2014). Structure-based drug design of chromone antagonists of the adenosine A_{2A} receptor. *MedChemComm*, 5(5), 571–575. <https://doi.org/10.1039/C3MD00338H>
- Belkessam, F., Derridj, F., Zhao, L., Elias, A., Aidene, M., Djebbar, S., & Doucet, H. (2013). Pd – catalysed heteroarylations of 3-bromochromen-4-one via C-H bond activation of heteroarenes. *Tetrahedron Letters*, 54(36), 4888–4891. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.137>
- Benny, A. T., Arikkatt, S. D., Vazhappilly, C. G., Kannadasan, S., Thomas, R., Leelabaiamma, M. S., Radhakrishnan, E. K. & Shanmugam, P. (2022). Chromone, a privileged scaffold in drug discovery: Developments in the synthesis and bioactivity. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 22(7), 1030–1063. <https://doi.org/10.2174/1389557521666211124141859>
- Chhabria, M. T., Patel, S., Modi, P., & Brahmshatriya, P. S. (2016). Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Current topics in medicinal chemistry*, 16(26), 2841–2862. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160506130731>
- Edwards, B. S., Bologa, C., Young, S. M., Balakin, K. V., Prossnitz, E. R., Savchuck, N. P., Sklar, L. A. & Oprea, T. I. (2005). Integration of Virtual Screening with High-Throughput Flow Cytometry to Identify Novel Small Molecule Formylpeptide Receptor Antagonists. *Molecular Pharmacology*, 68(5), 1301–1310. <https://doi.org/10.1124/mol.105.014068>
- Frasinyuk, M. S., & Khilya, V. P. (2008). Chemistry of hetero analogs of isoflavones 26. Synthesis of 2-alkyl derivatives of 3-(thiazol-2-yl)- and 3-(benzothiazol-2-yl)chromones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 44(6), 666–670. <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0092-7>
- Frasinyuk, M. S., Bondarenko, S. P., Gorbulyenko, N. V., Turov, A. V., & Khilya V. P. (2014). Cyclic Carboxylic Anhydrides as New Reagents for formation of Chromone Ring. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(3), 768–774. <https://doi.org/10.1002/jhet.1721>

- Garg C. P., Prabha, Sh. V., & Kapoor, R. P. (1985). Synthesis of 3-(6-arylimidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-2-methylchromones. *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, 24B(1), 1197–1200.
- Garg, C. P., Sharma, V. P., Chhabra V., & Kapoor, R. P. (1988). Synthesis of 3-[2-(pyrazol-1-yl)-4-thiazolyl]-2-methylchromones. *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, 27B(5), 469–471.
- Ghosh C. K., Ghosh C., Karak S. K., & Chakravarty A. K. (2004). Benzopyrans. Part 45¹. Reactions of monobrominated 3-acetyl-2-methyl-1-benzopyran-4-one with some binucleophiles. *Journal of Chemical Research*, 2004(1), 84–86. <https://doi.org/10.3184/030823404323000927>
- Gorbulyenko, N. V., Turov, A. V. & Khilya, V. P. (1995). Chemistry of modified flavonoids. XVIII. Thiazole analogs of isoflavones. Homologous and isomeric series. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 31(4), 441–448. <https://doi.org/10.1007/BF01177015>
- Grishko, L. G., Turov, A. V., Spasenov M. G., & Khilya, V. P., (1981). Thiazole analogs of chalcone and flavone. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 17(9), 893–898. <https://doi.org/10.1007/BF00505592>
- Jespers, W., Verdon, G., Azuaje, J., Majellaro, M., Keränen, H., García-Mera, X., Congreve, M., Defflorian, F., de Graaf, C., Zhukov, A., Doré, A. S., Mason J. S., Aqvist, J., Cooke, R. M., Sotelo, E., & Gutiérrez-de-Terán, H. (2020). X-ray crystallography and free energy calculations reveal the binding mechanism of A_{2A} adenosine receptor antagonists. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(38), 16536–16543. <https://doi.org/10.1002/anie.202003788>
- Kapoor, R. P., Rastogi, M. K., Khanna, R., & Garg, C. P. (1984). Synthesis of thiazolylchromones as potential CNS agents. *Indian Journal of Chemistry*, 23B(4), 390–392.
- Kapoor, R. P., Sharma, V. P., Singh, O. V., & Garg, C. P. (1991). Synthesis of 3-(2-N-substituted aminothiazol-4-yl)-2-methylchromones and 6-(2-N-substituted aminothiazol-4-yl)-2,3-dimethylchromones as potential CNS agents. *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, 30B(12), 1152–1155.
- Khatik, G. L., Datusalia, A. K., Ahsan, W., Kaur, P., Vyas, M., Mittal, A., & Nayak, S. K. (2018). A retrospect study on thiazole derivatives as the potential antidiabetic agents in drug discovery and developments. *Current drug discovery technologies*, 15(3), 163–177. <https://doi.org/10.2174/1570163814666170915134018>
- Khilya, V. P., Szabo, V., Grishko, L. G., Vikhman, D. V., Babichev, F. S. & Dymovich, V. A. (1975). Chemistry of heteroanalogues of isoflavones: II. Synthesis and properties of thiazole analogs of isoflavones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 11(8), 898–903. <https://doi.org/10.1007/BF00470486>
- Khilya, V. P., Vakulenko, V. F., & Kupchevskaya, I. P. (1979). Chemistry of heteroanalogues of isoflavones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 15(1), 19–22. <https://doi.org/10.1007/BF00471190>
- Langmead, C. J., Andrews, S. P., Congreve, M., Errey, J. C., Hurrell, E., Marshall, F. H., Mason, J. S., Richardson, C. M., Robertson, N., Zhukov, A., & Weir, M. (2012). Identification of novel adenosine A_{2A} receptor antagonists by virtual screening. *Journal of medicinal chemistry*, 55(5), 1904–1909. <https://doi.org/10.1021/jm201455y>
- Narasimhamurthy, K. H., Swaroop, T. R., & Rangappa, K. S. (2024). A review on progress of thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 12, 100225. <https://doi.org/10.1016/j.ejmc.2024.100225>
- Pivovarenko, V. G., & Khilya, V. P. (1991). Acetoformic anhydride in the synthesis of chromones. 1. Synthesis of 3-hetarylchromones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 27(5), 496–501. <https://doi.org/10.1007/BF00473991>
- Sharma, V., Sharma, A., Wadje, B. N., & Bharate, S. B. (2024). Benzopyrone, a privileged scaffold in drug discovery: An overview of FDA-approved drugs and clinical candidates. *Medicinal Research Reviews*, 44(5), 2035–2077. <https://doi.org/10.1002/med.22032>
- Slivchuk S.R., Brovarets V.S., & Drach B.S. (2005). Cyclization of condensation products of 4-aryl-5-acylaminothiazol-2-yl-5-acetonitriles with aromatic aldehydes. *J. Org. Pharm. Chem.* 3(1), 25–32.
- Smolii, O. B., Panchishin, S. Y., Pirozhenko, V. V. & Drach B. S. (2001). Phosphonium Ylides Stabilized with Cyano Group and 5-Acylamino-4-phenyl-2-thiazolyl Residue. *Journal of General Chemistry*, 71, 1734–1736. <https://doi.org/10.1023/A:1013986223340>
- Shokol, T. V., Gorbulyenko, N. V., Turov, A. V. & Khilya, V. P. (2012). Synthesis of 6-alkyl-2-dialkylaminomethyl-7-hydroxy-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4H-chromen-4-ones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 48(8), 1181–1186. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1119-7>
- Shuntaro, T., Chosaku, Y., Takihiro, I., Keichi, T., Ryuko, T., Hideyoshi, N., Tomoya, S., & Shinji, M. (1990). 4H-1-Benzopyran-4-one derivative or its salt, process for producing the same and pharmaceutical composition comprising the same as active ingredient. (USA Patent № 4954518 122396).

References

- Andrews, S. P., Mason, J. S., Hurrell, E., & Congreve, M. (2014). Structure-based drug design of chromone antagonists of the adenosine A_{2A} receptor. *MedChemComm*, 5(5), 571–575. <https://doi.org/10.1039/C3MD00338H>
- Belkessam, F., Derridj, F., Zhao, L., Elias, A., Aidene, M., Djebbar, S., & Doucet, H. (2013). Pd – catalysed heteroarylations of 3-bromochromen-4-one via C-H bond activation of heteroarenes. *Tetrahedron Letters* 54(36), 4888–4891. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.137>
- Benny, A. T., Anikkatt, S. D., Vazhappilly, C. G., Kannadasan, S., Thomas, R., Leelabaiamma, M. S., Radhakrishnan, E. K. & Shanmugam, P. (2022). Chromone, a privileged scaffold in drug discovery: Developments in the

- synthesis and bioactivity. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 22(7), 1030–1063. <https://doi.org/10.2174/138955752166621124141859>
- Chhabria, M. T., Patel, S., Modi, P., & Brahmshatriya, P. S. (2016). Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Current topics in medicinal chemistry*, 16(26), 2841–2862. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160506130731>
- Edwards, B. S., Bologa, C., Young, S. M., Balakin, N. V., Prossnitz, E. R., Savchuck, N. P., Sklar, L. A. & Oprea, T. I. (2005). Integration of Virtual Screening with High-Throughput Flow Cytometry to Identify Novel Small Molecule Formylpeptide Receptor Antagonists. *Molecular Pharmacology*, 68(5), 1301–1310. <https://doi.org/10.1124/mol.105.014068>
- Frasinyuk, M. S., & Khilya, V. P. (2008). Chemistry of hetero analogs of isoflavones 26. Synthesis of 2-alkyl derivatives of 3-(thiazol-2-yl)- and 3-(benzothiazol-2-yl)chromones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 44(6), 666–670. <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0092-7>
- Frasinyuk, M. S., Bondarenko, S. P., Gorbulya, N. V., Turov, A. V., & Khilya V. P. (2014). Cyclic Carboxylic Anhydrides as New Reagents for formation of Chromone Ring. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(3), 768–774. <https://doi.org/10.1002/jhet.1721>
- Garg C. P., Prabha, Sh. V., & Kapoor, R. P. (1985). Synthesis of 3-(6-arylimidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-2-methylchromones *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, 24B(1), 1197–1200.
- Garg, C. P., Sharma, V. P., Chhabra V., & Kapoor, R. P. (1988). Synthesis of 3-[2-(pyrazol-1-yl)-4-thiazolyl]-2-methylchromones. *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, 27B(5), 469–471.
- Ghosh C. K., Ghosh C., Karak S. K., & Chakravarty A. K. (2004). Benzopyrans. Part 45¹. Reactions of monobrominated 3-acetyl-2-methyl-1-benzopyran-4-one with some binucleophiles. *Journal of Chemical Research*, 2004(1), 84–86. <https://doi.org/10.3184/030823404323000927>
- Gorbulya, N., Shokol, T., Frasyuk, M., Pokhyla, B., & Khilya, V. (2014). 3-Thiazolylchromones – potential bispharmacophoric drugs. Current problems of chemistry and chemical technology: All-Ukrainian scientific and practical conference. In S. V. Ivanov, T. L. Mostenska, V. L. Zavyalov, G. V. Sokolsky, N. M. Akutina, I. V. Astrelina, Yu. V. Bilokopytov, S. P. Bondarenko, V. S. Brovarets, S. A. Voronov, O. B. Velichenko, O. A. Zaporozhets, O. M. Zaslavsky, V. P. Kazimirov, S. V. Kolotilov, L. V. Kryukovska, E. E. Kostenko, O. Ya. Lobyko, O. G. Makarenko, ... S. I. Shulga (Eds.), *Current problems of chemistry and chemical technology: All-Ukrainian scientific and practical conference* (pp. 74–75). National University of Food Technologies. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/19121>
- Gorbulya, N. V., Turov, A. V. & Khilya, V. P. (1995). Chemistry of modified flavonoids. XVIII. Thiazole analogs of isoflavones. Homologous and isomeric series. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 31(4), 441–448. <https://doi.org/10.1007/BF01177015>
- Grishko, L. G., Turov, A. V., Spasenov M. G., & Khilya, V. P. (1981). Thiazole analogs of chalcone and flavone. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 17(9), 893–898. <https://doi.org/10.1007/BF00505592>
- Jespers, W., Verdon, G., Azuaje, J., Majellaro, M., Keränen, H., García-Mera, X., Congreve, M., Defforian, F., de Graaf, C., Zhukov, A., Doré, A. S., Mason J. S., Åqvist, J., Cooke, R. M., Sotelo, E., & Gutiérrez-de-Terán, H. (2020). X-ray crystallography and free energy calculations reveal the binding mechanism of A_{2A} adenosine receptor antagonists. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(38), 16536–16543. <https://doi.org/10.1002/anie.202003788>
- Kapoor, R. P., Rastogi, M. K., Khanna, R., & Garg, C. P. (1984). Synthesis of thiazolylchromones as potential CNS agents. *Indian Journal of Chemistry*, 23B(4), 390–392.
- Kapoor R. P., Sharma, V. P., Singh O. V., & Garg, C. P. (1991). Synthesis of 3-(2-N-substituted aminothiazol-4-yl)-2-methylchromones and 6-(2-N-substituted aminothiazol-4-yl)-2,3-dimethylchromones as potential CNS agents. *Indian Journal of Chemistry, Sect. B*, 30B(12), 1152–1155.
- Khatik, G. L., Datusalia, A. K., Ahsan, W., Kaur, P., Vyas, M., Mittal, A., & Nayak, S. K. (2018). A retrospect study on thiazole derivatives as the potential antidiabetic agents in drug discovery and developments. *Current drug discovery technologies*, 15(3), 163–177. <https://doi.org/10.2174/1570163814666170915134018>
- Khilya, V. P., Szabo, V., Grishko, L. G., Vikhman, D. V., Babichev, F. S. & Dymovich, V. A. (1975). Chemistry of heteroanalogs of isoflavones: II. Synthesis and properties of thiazole analogs of isoflavones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 11(8), 898–903. <https://doi.org/10.1007/BF00470486>
- Khilya, V. P., Vakulenko, V. F., & Kupchevskaya, I. P. (1979). Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 15(1), 19–22. <https://doi.org/10.1007/BF00471190>
- Langmead, C. J., Andrews, S. P., Congreve, M., Errey, J. C., Hurrell, E., Marshall, F. H., Mason, J. S., Richardson, C. M., Robertson, N., Zhukov, A., & Weir, M. (2012). Identification of novel adenosine A_{2A} receptor antagonists by virtual screening. *Journal of medicinal chemistry*, 55(5), 1904–1909. <https://doi.org/10.1021/jm201455y>
- Narasimhamurthy, K. H., Swaroop, T. R., & Rangappa, K. S. (2024). A review on progress of thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 12, 100225. <https://doi.org/10.1016/j.ejmc.2024.100225>
- Pivovarenko, V. G., & Khilya, V. P. (1991). Acetoformic anhydride in the synthesis of chromones. 1. Synthesis of 3-hetarylchromones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 27(5), 496–501. <https://doi.org/10.1007/BF00473991>
- Sharma, V., Sharma, A., Wadje, B. N., & Bharate, S. B. (2024). Benzopyrone, a privileged scaffold in drug discovery: An overview of FDA-approved drugs and clinical candidates. *Medicinal Research Reviews*, 44(5), 2035–2077. <https://doi.org/10.1002/med.22032>
- Slivchuk, S.R., Brovarets, V.S., & Drach, B.S. (2005). Cyclization of condensation products of 4-aryl-5-acylaminothiazol-2-yl-5-acetonitriles with aromatic aldehydes. *J. Org. Pharm. Chem.* 3(1), 25–32.
- Smolii, O. B., Panchishin, S. Y., Pirozhenko, V. V. & Drach, B. S. (2001). Phosphonium Ylides Stabilized with Cyano Group and 5-Acylamino-4-phenyl-2-thiazolyl Residue. *Journal of General Chemistry*, 71, 1734–1736. <https://doi.org/10.1023/A:1013986223340>
- Shokol, T. V., Gorbulya, N. V., Turov, A. V. & Khilya, V. P. (2012). Synthesis of 6-alkyl-2-dialkylaminomethyl-7-hydroxy-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4H-chromen-4-ones. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 48(8), 1181–1186. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1119-7>
- Shuntaro, T., Chosaku, Y., Takihiro, I., Keiichi, T., Ryuko, T., Hideyoshi, N., Tomoya, S., & Shinji, M. (1990). 4H-1-Benzopyran-4-one derivative or its salt, process for producing the same and pharmaceutical composition comprising the same as active ingredient. (USA Patent № 4954518 122396).

Отримано редакцією журналу / Received: 11.04.25

Прорецензовано / Received: 16.05.25

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.25

Nataliya GORBULENKO¹, PhD (Chem.), Junior Researcher

ORCID ID: 0000-0002-0437-6828

e-mail: n_gorbulya@ukr.net

Bohdan POKHILA¹, StudentTetiana SHOKOL¹, PhD (Chem.), Senior Researcher

ORCID ID: 0000-0002-8483-703X

e-mail: tetiana.shokol@knu.ua

Magdalena TSAPKO¹, Leading Engineer

ORCID ID: 0000-0002-5357-4898

e-mail: magda1953@ukr.net

Volodymyr KHILYA¹, DSc (Chem.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-9438-572X

e-mail: vkhilya@knu.ua

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 3-(4-ARYL-5-(ARYLCARBOXAMIDO)THIAZOLE-2-YL)CHROMONES

Background. The wide spectrum of biological activity of 3-thiazolylchromones and their low toxicity determines the relevance of research on synthesis and study of their chemical and biological properties. Previously, we developed a method for the synthesis of α-thiazolyl-2,4-dihydroxyacetophenones based on substituted resorcinols and thiazolylacetoneitriles and showed the possibility of their cyclization into 3-thiazolylchromones. The aim of this study was the synthesis of new derivatives of 3-thiazolylchromones containing additional functional group in the thiazole cycle. Heterocyclization as a method of 3-(4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl)chromones synthesis; Mannich reaction, spectral characteristics of synthesized substances.

Methods. Organic synthesis of 3-(4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl)chromone derivatives; characterization of the synthesized substances using ^1H NMR and IR spectroscopy.

Results. Based on 4-ethylresorcinol and 4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl]acetoneitriles, a number of α -[4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl]acetophenones were synthesized and their further heterocyclization with ethyl orthoformate and carboxylic acid anhydrides led to new derivatives of 3-(thiazol-2-yl)chromones, namely 2-(un)substituted 3-(4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl)chromones. The aminomethylation reaction with bisdimethylaminomethane with the formation of the corresponding Mannich base was investigated.

Conclusions. It was established that 4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl]acetoacetoneitriles successfully react with resorcinols under the modified conditions of the Houben–Hoesch reaction with the formation of α -[4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl]acetophenones, which are key synthons for further heterocyclization into the corresponding 3-(thiazol-2-yl)chromones. It was shown that the Vilsmeier reaction was more successful than the Venkataraman synthesis for obtaining chromatographically pure terminal chromones. Modification of the corresponding chromones by aminomethylation is a promising direction for the synthesis of biologically active compounds.

Keywords: [4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl]acetoacetoneitriles, α -[4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl]acetophenones, 3-(4-aryl-5-(arylcarboxamido)thiazol-2-yl)chromones, heterocyclization, Mannich reaction.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.