

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

На правах рукописи

КОРНЕВ Михаил Юрьевич

**НОВЫЕ СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ХРОМОН-3-КАРБОНОВОЙ
КИСЛОТЫ И ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор
Вячеслав Яковлевич Сосновских

Екатеринбург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Литературный обзор.....	9
1.1. Синтез и химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида.....	9
1.1.1. Методы синтеза хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида	10
1.1.2. Химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида	14
1.1.2.1. Реакции с N-, O- и C-моноклеофилами.....	14
1.1.2.2. Реакции с бинуклеофилами.....	22
1.2. Хромон-3-карбоновая кислота и ее функциональные производные в реакциях циклоприсоединения.....	31
1.2.1. Хромон-3-карбоновая кислота в реакциях циклоприсоединения.....	31
1.2.2. Эфиры хромон-3-карбоновой кислоты в реакциях циклоприсоединения	35
1.2.3. Хромон-3-карбонитрил в реакциях циклоприсоединения.....	38
2. Обсуждение результатов	44
2.1. Хромоны в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	44
2.1.1. Реакции хромонов с нестабилизированными азометин-идами из саркозина/формальдегида и пролина/формальдегида	44
2.1.2. Особенности взаимодействия хромон-3-карбонитрила с нестабилизированными азометин-идами.....	49
2.1.3. Перегруппировки бис-аддуктов хромон-3-карбонитрила и нестабилизированных азометин-идов	53
2.1.4. Другие реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в хромоновом ряду	61
2.1.5. Некоторые химические свойства бензопиранопирролидинов.....	65
2.1.6. Квантово-химическое изучение реакции циклоприсоединения азометин-ида из саркозина и формальдегида к хромонам.....	68
2.2. Хромон-3-карбоновая кислота и ее амид в реакциях с C- и N-нуклеофилами.....	71
2.2.1. Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами.....	71
2.2.2. Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты	75
2.2.3. Взаимодействие амида хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты	78
2.2.4. Взаимодействие амида хромон-3-карбоновой кислоты с цианацетамидами.....	80
3. Экспериментальная часть.....	84
Заключение.....	105

Список литературы.....	106
Приложение 1. Спектр $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ НМВС 1-амино-2,5-диоксо-9-метил-2,5-дигидро-1 <i>H</i> -хромено[4,3- <i>b</i>]пиридин-3-карбонитрила 40b	121
Приложение 2. Спектр $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС 1-амино-2,5-диоксо-9-метил-2,5-дигидро-1 <i>H</i> -хромено[4,3- <i>b</i>]пиридин-3-карбонитрила 40b	122
Приложение 3. Спектр $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 5-(2-гидроксифенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)-1-фенил-4-цианопент-3-ен-2-ида 23a	123
Приложение 4. Спектр $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС 5-(2-гидроксифенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)-1-фенил-4-цианопент-3-ен-2-ида 23a	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Хромон (4*H*-1-бензопиран-4-он) является родоначальником самого распространенного в растительном мире класса кислородсодержащих гетероциклических соединений – флавоноидов. Многие флавоноиды, а также производные хромона, выделенные из растений и низших грибов, обладают различными видами биологической активности: противоопухолевой, фунгицидной, антиоксидантной, Р-витаминной и др.

Богатые синтетические возможности хромонов связаны, прежде всего, с наличием двух электрофильных центров (С2 и С4), низкой ароматичностью пиранового кольца и возможностью его раскрытия в реакциях с нуклеофилами благодаря фенольному фрагменту, являющемуся хорошей уходящей группой. Введение в положение 3 хромона электроноакцепторных заместителей (СО₂Н, СОНН₂, СN) приводит к усилению пуш-пульной активации С=С связи пиранового кольца, в результате чего общая реакционная способность таких систем существенно повышается. Это обстоятельство, а также возможность внутримолекулярной циклизации с участием заместителей, открывают путь для синтеза на основе 3-замещенных хромонов новых гетероциклов, в том числе имеющих фармакофорные фрагменты.

1,3-Диполярное циклоприсоединение представляет собой широко распространенный метод синтеза пятичленных гетероциклов, главным образом благодаря возможности его применения в синтезе природных соединений. Простота генерации 1,3-диполей и высокая регио- и стереоселективность процесса делают [3+2] циклоприсоединение удобным инструментом получения сложных веществ с несколькими стереоцентрами. Так, использование азометин-илидов позволяет в одну стадию синтезировать замещенные пирролидины путем реакции [3+2] циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами. Пирролидины, как и хромоны, являются важным структурным элементом ряда природных веществ и фармацевтических препаратов, а объединение в одну молекулу бензопиранового и пирролидинового фрагментов представляет несомненный интерес в плане поиска новых перспективных биоактивных веществ и определяет актуальность работы.

Степень разработанности темы исследования. Хромоны уже не одно десятилетие привлекают внимание исследователей и в целом являются хорошо изученным классом соединений. Особое внимание уделялось реакциям с нуклеофильными реагентами, а определенные трудности в установлении региохимии взаимодействия с бинуклеофилами и амбифилами являются одной из причин, по которой в литературе иногда встречаются сомнительные или противоречивые данные. Реакции циклоприсоединения с участием

3-замещенных хромонов также описаны, однако нам удалось найти лишь две статьи, в которых имеются сведения о взаимодействии хромонов с нестабилизированными азометин-илидами.

Цели диссертационной работы: изучение реакций циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к хромонам и разработка методов синтеза новых алкалоидоподобных пирролидинохроманонов и индолизидинохроманонов; разработка методов получения азотистых гетероциклов с потенциальной биологической активностью на основе нуклеофильных реакций хромон-3-карбоновой кислоты и ее функциональных производных.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**: получение и изучение свойств моно- и бис-аддуктов из нестабилизированных азометин-илидов и 2(3)-замещенных хромонов; изучение взаимодействия некоторых 3-замещенных хромонов со стабилизированными азометин-илидами, бензонитрилоксидом и илидами фенацилпиридиния; изучение реакций хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида с гидразидом циануксусной кислоты, цианацетамидами и индолами; установление структуры и физико-химических свойств полученных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

1. Посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения хромонов и нестабилизированных азометин-илидов осуществлен синтез ранее неизвестных 3а/9а-замещенных 1-бензопирано[2,3-с]пирролидинов. Показана необходимость присутствия электроноакцепторных заместителей в положении 2 или 3 хромонов для успешного протекания данной реакции.
2. Впервые обнаружена и исследована реакция двойного циклоприсоединения азометин-илидов по C=C и C=O связям хромонов и получены 2,3,3а,9а-тетрагидро-1H-спиро[хромено[2,3-с]пиррол-9,5'-оксазолидины], которые под действием кислот перегруппировываются в 1-бензопирано[2,3-с:3,4-с']дипирролидины.
3. Показано, что при взаимодействии с гидразидом циануксусной кислоты хромон и хромон-3-карбоновая кислота образуют 6-(2-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2H)-он, в то время как хромон-3-карбоксамиды в тех же условиях дают 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы.
4. Установлено, что в реакции с индолами хромон-3-карбоновая кислота образует *транс*-индолилхалконы.
5. Показано, что при действии этилата натрия в этаноле хромон-3-карбоксамиды реагируют с амидами циануксусной кислоты, давая 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды.

6. Установлено, что в реакции хромон-3-карбонитрилов с илидами фенацилпиридиния образуются продукты с илидной структурой – 4-циано-5-(2-гидроксифенил)-1-(4-фенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-иды.

Практическая значимость работы. На основе легкодоступных 3-замещенных хромонов разработаны препаративные методы синтеза новых гетероциклических соединений с различными фармакофорными фрагментами – пирролидиновым, индолизидиновым, пиридоновым и индольным. Некоторые из полученных гетероциклов имеют алкалоидоподобную структуру и являются перспективными объектами для поиска новых биологически активных веществ.

Объекты исследования. Хромон-3-карбоновая кислота, ее метиловый эфир, амиды и нитрил, а также другие 2- и 3-замещенные хромоны.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе. Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических (температуры плавления, элементный анализ) и спектральных данных (спектры ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры, масс-спектры электронного удара и ИК-спектры). Для анализа реакционной способности в некоторых случаях использовались квантово-химические расчеты.

Достоверность полученных данных обеспечивалась использованием современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах Центра коллективного пользования Уральского федерального университета, Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов и Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН.

На защиту выносятся следующие результаты исследований:

1. Однореакторный метод синтеза 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов из хромонов и получаемых *in situ* нестабилизированных азометин-илидов.
2. Метод синтеза 2,3,3а,9а-тетрагидро-1*H*-спиро[хромено[2,3-*c*]пиррол-9,5'-оксазолидинов], заключающийся в двойном присоединении нестабилизированных азометин-илидов к хромонам, и их перегруппировка под действием соляной кислоты, приводящая к 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинам.
3. Реакции хромон-3-карбоновой кислоты, хромон-3-карбоксамиды и незамещенного хромона с гидразидом циануксусной кислоты.
4. Метод синтеза *транс*-индолилхалконов, заключающийся в реакции хромон-3-карбоновой кислоты с индолами.

5. Реакции хромон-3-карбоксамидов с цианацетамидом и *N*-метилцианацетамидом в присутствии этилата натрия в этаноле, приводящие к 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-(метил)карбоксамидам.
6. Синтез 4-циано-5-(2-гидроксиарил)-1-(4-фенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-идов из хромон-3-карбонитрилов и фенацилпиридиний бромида при действии оснований.

Личный вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных по синтезу и свойствам производных хромон-3-карбоновой кислоты, непосредственном проведении экспериментальных исследований, включая синтез исходных реагентов и квантово-химические расчеты, обработке и обсуждении полученных результатов, участии в написании и оформлении публикаций по результатам исследования.

Апробация работы. Основные результаты были представлены на Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013, 2014), Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев» (Санкт-Петербург, 2013, 2014), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов» (Москва, 2013), Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим» (Новый Свет, Крым, Россия, 2014), Международной молодежной школы-конференции по органической химии «Современные проблемы в органической химии» (Екатеринбург, 2014).

Финансирование диссертационной работы проводилось при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-13-00388), Правительства Российской Федерации (постановление № 211, контракт № 02.А03.21.0006) и Министерства образования и науки России в рамках государственного задания, а также при финансовой поддержке молодых ученых УрФУ в рамках реализации программы развития УрФУ.

Публикации. Основное содержание исследования опубликовано в 14 научных работах, в том числе 6 научных статьях и 1 обзоре в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также в 7 тезисах докладов научных конференций международного, российского и регионального уровней.

Структура диссертации. Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, результаты и их обсуждение, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы из 159 наименований и приложения. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста и включает 88 схем, 7 таблиц, 26 рисунков, 4 приложения.

Благодарности. Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу за чуткое руководство, постоянное внимание, помощь в выборе направления и всестороннее содействие в выполнении этой работы, к.х.н., доценту Вшивкову Александру Акиндиновичу, к.х.н., доценту Мошкину Владимиру Сергеевичу, к.х.н., доценту Обыденнову Дмитрию Львовичу и ассистенту Усачеву Сергею Александровичу за множество ценных советов и рекомендаций, а также всем сотрудникам и аспирантам кафедры органической химии Института естественных наук УрФУ. Автор благодарен к.х.н., доценту Лировой Белле Ивановне и д.х.н., профессору Русиновой Елене Витальевне за выполнение ИК спектроскопических исследований, к.х.н., Баженовой Людмиле Николаевне и сотрудникам Группы элементного анализа ИОС УрО РАН, к.х.н., Кодессу Михаилу Исааковичу и сотрудникам Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН, а также к.х.н., доценту Ельцову Олегу Станиславовичу и сотрудникам лаборатории Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов за выполнение ЯМР и ИК спектроскопических исследований.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Синтез и химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида

Хромоны относятся к самой распространенной в растительном мире кислородсодержащей гетероциклической системе, которая лежит в основе флавоноидов. В частности, хромоновая система входит в состав рутина, относящегося к группе известных своими антиоксидантными свойствами веществ, проявляющих Р-витаминную активность [1]. Благодаря низкой токсичности для млекопитающих и существенной водорастворимости (при наличии в структуре гидроксильных и карбоксильных групп или остатков сахаров), хромоновый фрагмент считается одним из привилегированных структурных блоков при создании фармакологически важных веществ [2]. Биологической активности хромонов посвящены недавние обзоры [3,4].

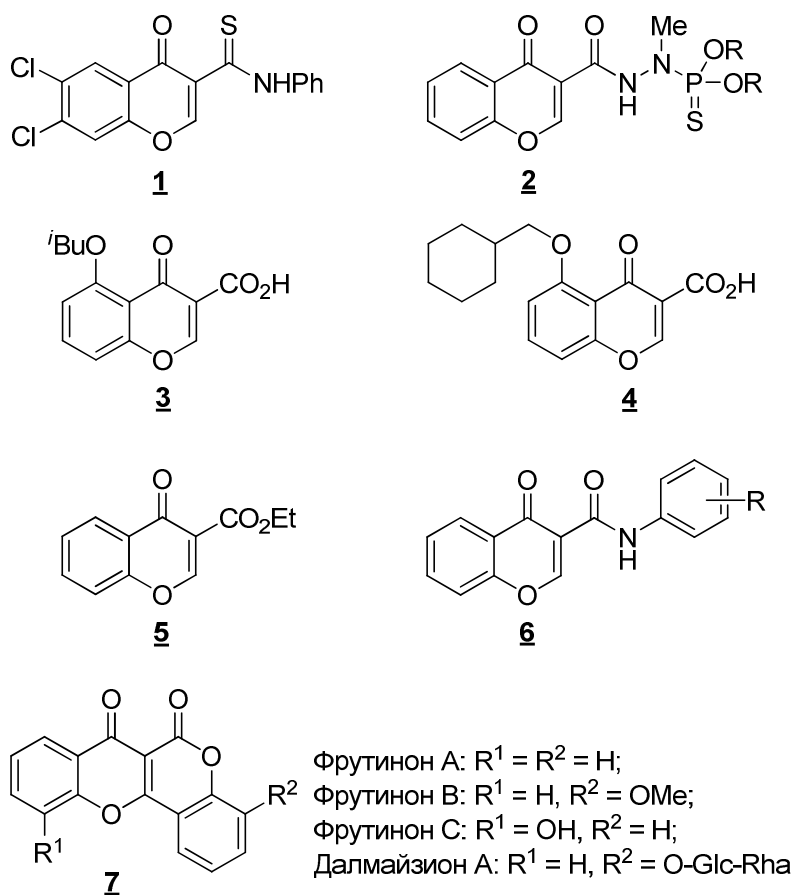


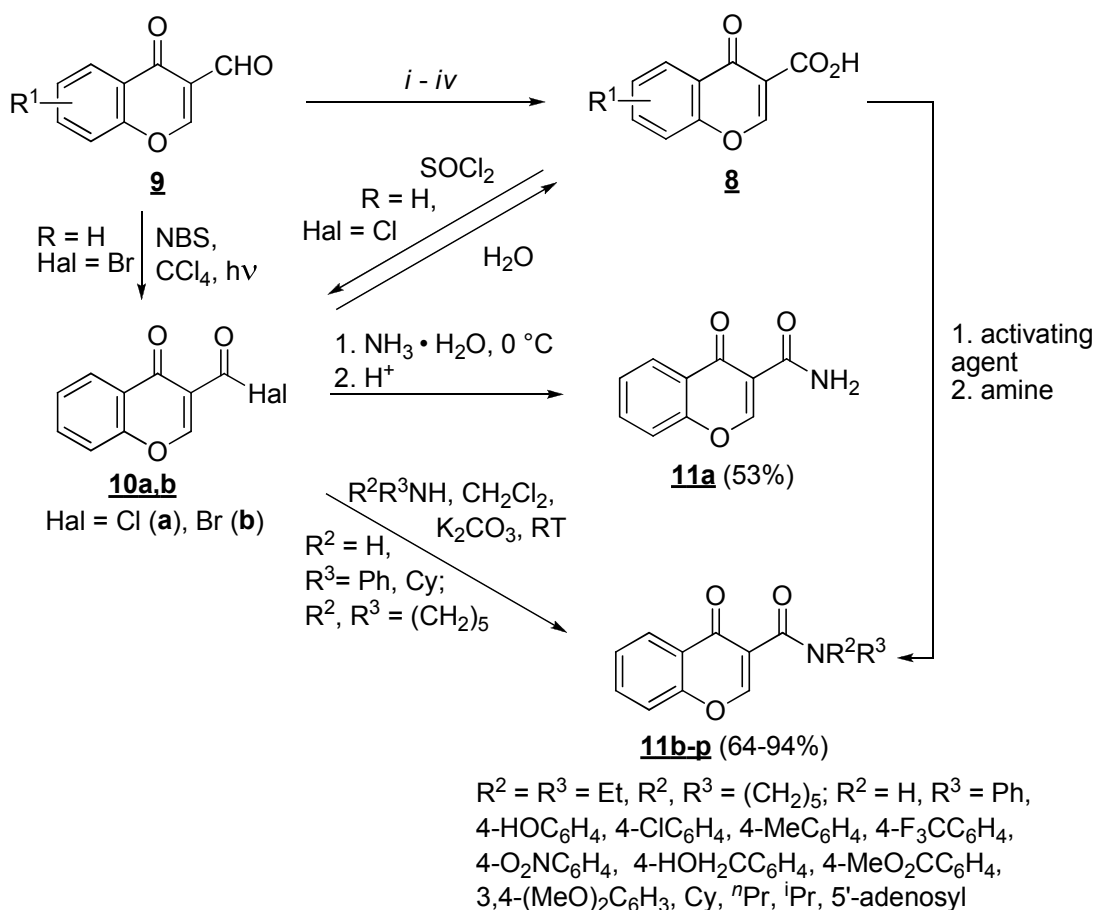
Рисунок 1.1. Биологически активные производные хромон-3-карбоновой кислоты.

Удивительно, но такому простому и важному представителю хромоновой системы, каким является хромон-3-карбоновая кислота, до последнего времени уделялось мало внимания. И это несмотря на то, что среди ее производных обнаружены вещества с противораковой активностью (соединения **1** и **2**, рис. 1.1) [5,6], ингибиторной активностью в отношении

интерлейкина-5 (соединения **3** и **4**) [7] и моноаминоксидазы (соединения **5** и **6**) [8-10], антипсихотической [11], противовоспалительной активностью [12] и средством к аденозиновым рецепторам A₂B [13,14]. К природным производным хромон-3-карбоновой кислоты относятся фрукуиноны А–С, выделенные из листьев и корней *Polygala fruticosa* и затем полученные синтетически [15], а также их гликозиды – далмайзионы, найденные в корнях *Polygala dalmaisiana* [16] (соединения **7**, рис. 1). Исследование химических свойств хромон-3-карбоксамидов началось совсем недавно с работ Ибрагима [17,18].

1.1.1. Методы синтеза хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида

Основными путями синтеза хромон-3-карбоновой кислоты **8** являются реакции окисления/галогенирования формильной группы в 3-формилхромонах и гидролиз ее функциональных производных. Нохара [19] первым изучил окисление 3-формилхромонов **9**, Схема 1.1



- i*: CrO₃, H₂SO₄, Me₂CO-H₂O, 10-15 °C; R = H, 6-Et, 6-ⁿPr, 6-MeO, 6-Cl (15-39%)
ii: 1. NBS, AIBN, CCl₄, reflux or hv; 2. H₂O; R = H, 6-Me, 7-Me, 6-Cl, 7-Cl, 7-OMe (69-100%)
iii: 1. SO₂Cl₂, AIBN, CCl₄, reflux; 2. H₂O; R = H (68%)
iv: NaClO₂, NH₂SO₃H, CH₂Cl₂, H₂O; R = H (48%), 6-OⁱPr (82%)

которые получают по реакции Вильсмайера-Хаака из 2-гидроксиацетофенонов и ДМФА/ POCl_3 , в разных условиях. При этом было показано, что окисление 30% H_2O_2 в водной уксусной кислоте ведет к образованию салициловой кислоты, а реакции с Ag_2O , CrO_3 /ДМФА, разбавленной азотной кислотой, 30% H_2O_2 в ацетоне и электролитическое окисление вообще не дают положительного результата. 6-Замещенные хромон-3-карбоновые кислоты, а также 5,7- и 6,7-диацетокси производные удалось получить с низкими выходами (10–39%) только при использовании реагента Джонса в водном ацетоне при 15–20 °С (схема 1.1) [20].

Аналогичным образом получены и другие замещенные по бензольному кольцу хромон-3-карбоновые кислоты **8** [7,21-23]. Реагент Джонса был также применен для окисления 3-гидроксиметилхромона и его 6-замещенных производных, что, однако, не привело к повышению выхода кислот **8** по сравнению с окислением 3-формилхромон-3-ола **9** [24]. Кроме того, кислоты **8** были получены из соответствующих 3-формилхромон-3-ола окислением их в системе NaClO_2 , $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, CH_2Cl_2 , H_2O [8,25].

Радикальное бромирование 3-формилхромон-3-ола **9** *N*-бромсукцинимидом при кипячении в CCl_4 в присутствии азобисизобутиронитрила или при освещении позволяет получить широкий набор замещенных по бензольному кольцу кислот **8** с выходами от 56 до 100% [26,27]. Реакция протекает через образование бромангидрида **10b**, который гидролизуют без выделения. Вместо *N*-бромсукцинимидом в тех же условиях может быть использован хлористый сульфурил [28,29].

Амид **11a** впервые был получен реакцией хлорангидрида хромон-3-карбоновой кислоты **10a** с 15%-ным водным аммиаком при комнатной температуре [24]. Ибрагим [17] впоследствии модифицировал способ получения амида **11a**, исключив стадию выделения галогенангидрида после радикального бромирования 3-формилхромон-3-ола **9**. Подвергнув реакционную смесь действию водного аммиака, он получил целевой продукт с общим выходом 53%. Подобным образом были синтезированы и различные *N*-замещенные амиды.

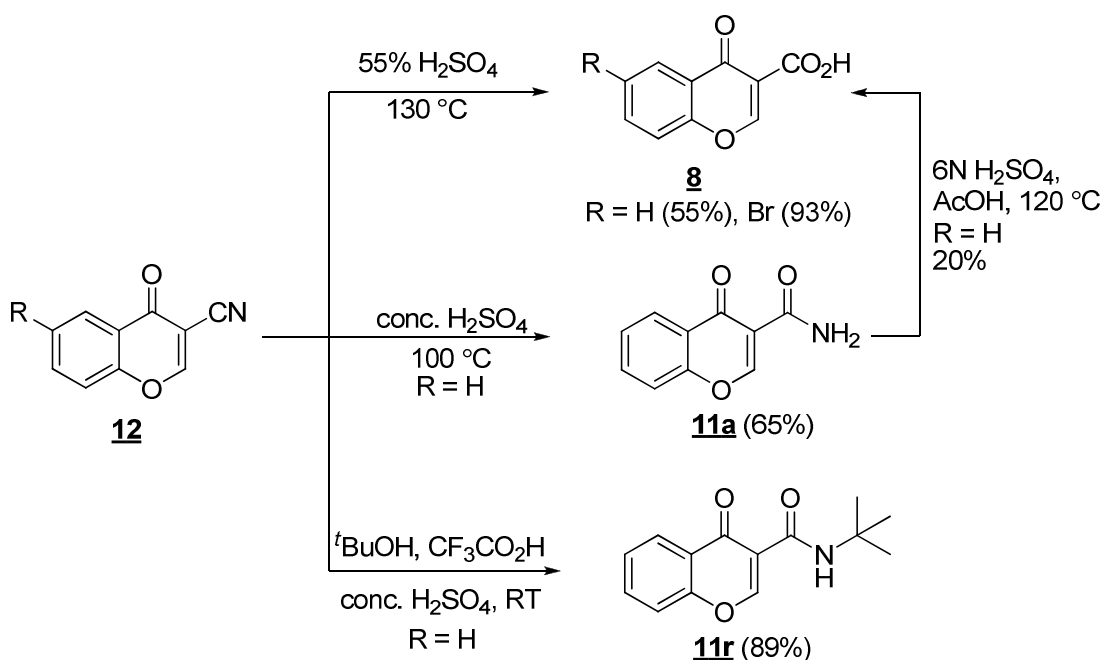
Наиболее удобным и эффективным способом получения *N*-замещенных амидов кислоты **8** является взаимодействие ее с аминами в присутствии таких хлорирующих реагентов, как хлорокись фосфора [21,30], тионилхлорид [26,31] и оксалилхлорид [12,22,32], а также с использованием активирующих агентов, таких как диимидазолилкетон (CDI) [33], дициклогексилкарбодиимид (DCC) [34] и гексафторфосфаты бензотриазол-1-ил(окситридиметиламинофосфония) и бензотриазол-1-ил(окситрипирролидинофосфония) (BOP и RuBOP) [13,35-37]. Реакция протекает через промежуточное образование активного ацилирующего агента, который далее взаимодействует с находящимся в реакционной смеси амином. Таким способом с различными первичными и вторичными аминами был синтезирован широкий ряд амидов **11b–p**. Например, *N,N*-диэтилхромон-3-карбоксамид был получен с

выходом 59% при обработке кислоты **8** оксалилхлоридом в присутствии ДМФА, а затем диэтиламинол при комнатной температуре [32].

Методы, основанные на гидролизе функциональных производных хромон-3-карбоновой кислоты (эфиры, амиды и нитрилы), всегда являются кислотно-катализируемыми, поскольку присутствие основания может вызвать нежелательную нуклеофильную атаку по атому С-2, сопровождающуюся раскрытием пиранового кольца. При обработке этилового эфира хромон-3-карбоновой кислоты 6N HCl в диоксане (80–90 °С, 10 мин) [38] или конц. HCl (100 °С, 1 ч) [39] кислота **8** образуется с почти количественным выходом. Гидролиз ее амида в смеси 6N H₂SO₄ и AcOH (1:1, 120 °С, 4 ч) дает кислоту **8** с выходом всего 20% [20]. Ключко с сотр. [24] предложили метод синтеза кислот **8**, основанный на гидролизе 3-цианохромона и 6-бром-3-цианохромона в присутствии 55% H₂SO₄ при 130 °С в течение 1 ч (схема 1.2).

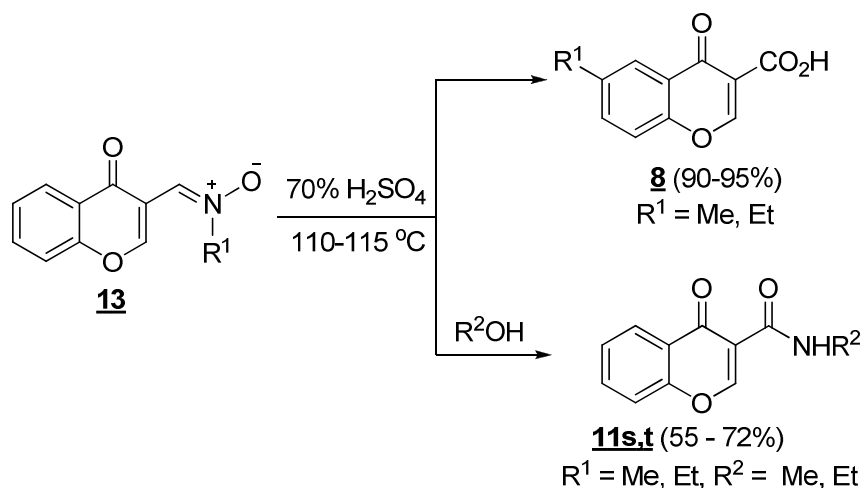
Нохара получил амид **11a** гидролизом нитрила **12** (3-цианохромона, легко доступного по реакции 3-формилхромона с гидроксиламином) при нагревании в конц. H₂SO₄. Кроме того, реакция Риттера с использованием 3-цианохромона и *трет*-бутилового спирта была с успехом применена им для получения *N*-*трет*-бутил замещенного амида **11r** [20].

Схема 1.2



N-Метил- и *N*-этилзамещенные амиды **11s,t** могут быть получены с хорошими выходами при обработке 70%-ной серной кислотой и алифатическим спиртом (метанолом или этанолом) нитронов **13**, образующихся при действии на 3-формилхромон нитрометана или нитроэтана в присутствии цинка. В отсутствие спирта происходит их гидролиз и окисление до кислоты **8** с выходами 90–95% (схема 1.3) [40].

Схема 1.3



В целом, несмотря на большое число методов синтеза хромон-3-карбоновой кислоты, ее нельзя назвать легко доступным соединением, так как часть из вышеперечисленных реакций протекают с низким выходом, а другие не всегда воспроизводятся (проверено на собственном опыте). В связи с этим, среди методов синтеза хромон-3-карбоксамидов наиболее удобными представляются те, для которых получение и выделение кислоты **8** не требуется, например, гидролиз 3-цианохромон-3-карбоксамидов.

Анализ данных ИК и ЯМР ^1H спектроскопии хромон-3-карбоновой кислоты ($\delta_{\text{CO}_2\text{H}} \approx 13$ м. д.), а также значительное различие в значениях pK_a с хромон-2-карбоновой кислотой (**14**), говорят в пользу наличия внутримолекулярной водородной связи между водородом карбоксильной группы и карбонильным атомом кислорода в молекуле кислоты **8**, что является причиной ее пониженной кислотности (рис. 1.2) [20].

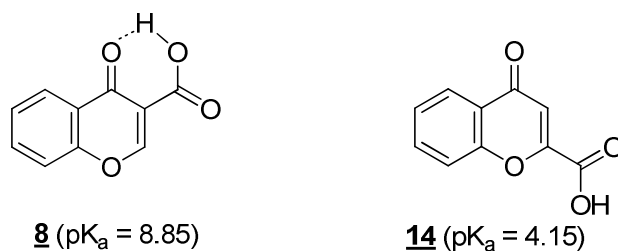


Рисунок 1.2. Кислотность 3- и 2-хромонкарбоновых кислот.

1.1.2. Химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты и ее амида

1.1.2.1. Реакции с N-, O- и C-мононуклеофилами

Хромон-3-карбоновая кислота (**8**) как соединение, имеющее двойную связь с пуш-пульной активацией за счет акцепторных карбонильных групп и донорного атома O-1, является активным субстратом в нуклеофильных реакциях. Первичная атака нуклеофила чаще всего протекает по положению 2, несмотря на наличие в этой молекуле и других электрофильных центров, таких как атом C-4 и CO₂H группа. Кроме того, благодаря фенольному фрагменту, являющемуся хорошей уходящей группой, стадия присоединения обычно сопровождается раскрытием пиранового кольца и рециклизацией с участием карбонильных групп. При этом следует учитывать и тот факт, что, присоединяя нуклеофильную частицу, 3-карбоксихромон **8** становится β-кетокислотой, которая при определенных условиях может легко декарбоксилироваться.

Таким образом, кислота **8** в зависимости от условий проведения реакции и природы реагента может выполнять роль как самой кислоты, так и 2,3-незамещенного хромона (**15**), ω-формил-2-гидроксиацетофенона (**16**) и 4-гидрокси-3-формилкумарина (**17**) (рис. 1.3). Такая многоликая реакционная способность делает хромон-3-карбоновую кислоту и ее функциональные производные (эфиры, амиды и нитрилы) ценными субстратами для синтеза новых гетероциклов с потенциальной биологической активностью.

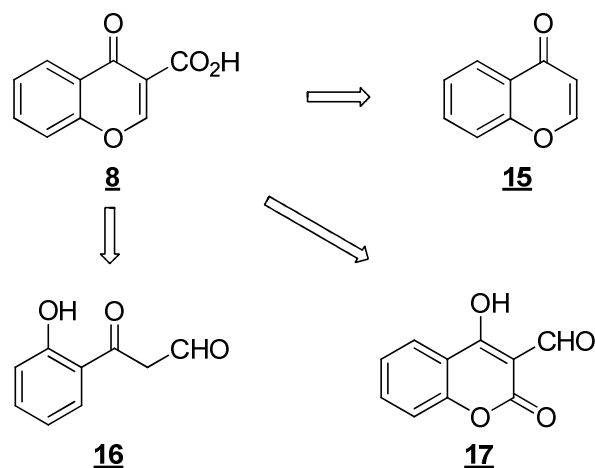
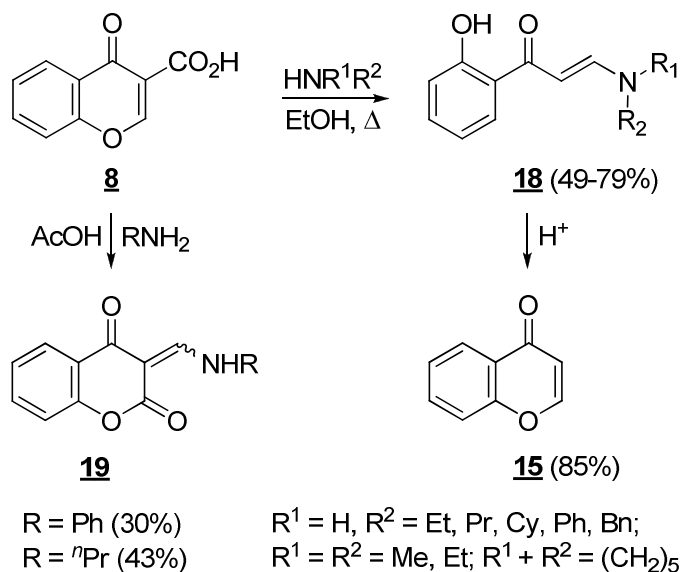


Рисунок 1.3. Хромон-3-карбоновая кислота как синтетический эквивалент соединений **15–17**.

Важными структурными особенностями 3-карбоксихромона **8**, которые позволяют причислить его к высокоактивным и перспективным билдинг-блокам, являются также присутствие электроноакцепторной CO₂H группы, повышающей электрофильность атома C-2, и отсутствие заместителя при этом атоме, что сводит к минимуму стерические затруднения для подхода нуклеофила.

Реакции с *N*-нуклеофилами. Строение продуктов, образующихся при взаимодействии хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) с аминами сильно зависит от природы взятого амина и условий проведения реакции. В этаноле при отсутствии кислоты первичные и вторичные амины атакуют электрофильный атом С-2, а последующее декарбоксилирование и раскрытие пиринового цикла приводит с хорошими выходами к енаминонам **18** [41-43]. Последние в кислых условиях циклизируются с отщеплением молекулы амина в хромон **15** [44], причем реакцию можно проводить без выделения промежуточного енаминона **18** [42,43] (схема 1.4).

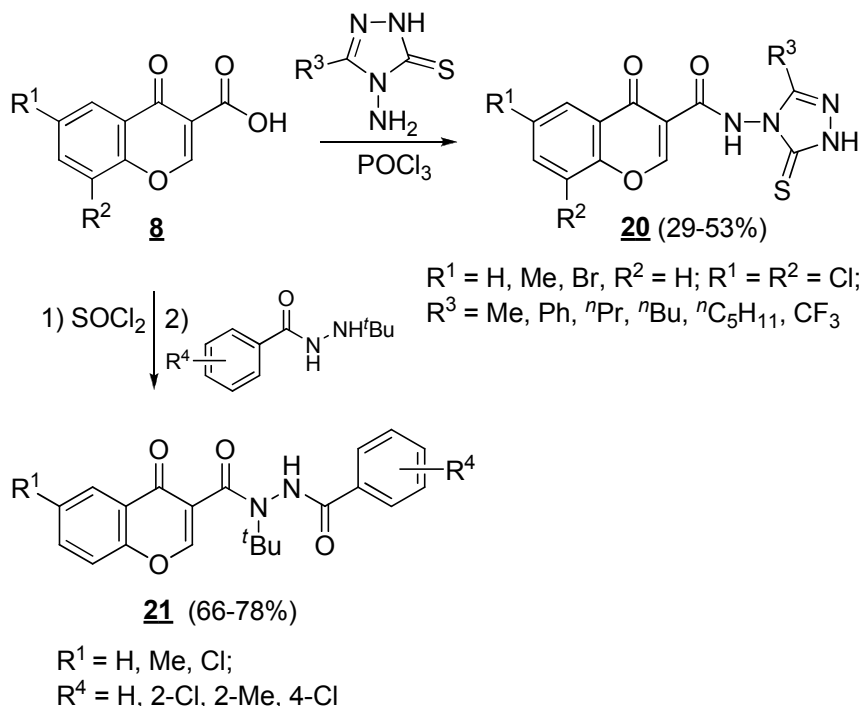
Схема 1.4



В ледяной уксусной кислоте анилин и *n*-пропиламин реагируют с кислотой **8** с образованием хроман-2,4-дионов **19a,b**. Как и в предыдущем случае, атака идет по атому С-2, но вместо декарбоксилирования происходит формирование лактонного цикла с образованием смеси *Z*- и *E*-изомеров **19a,b** [42] (схема 4). Очевидно, что в этих условиях хромон-3-карбоновая кислота (**8**) выступает в роли синтетического эквивалента 4-гидрокси-3-формилкумарина.

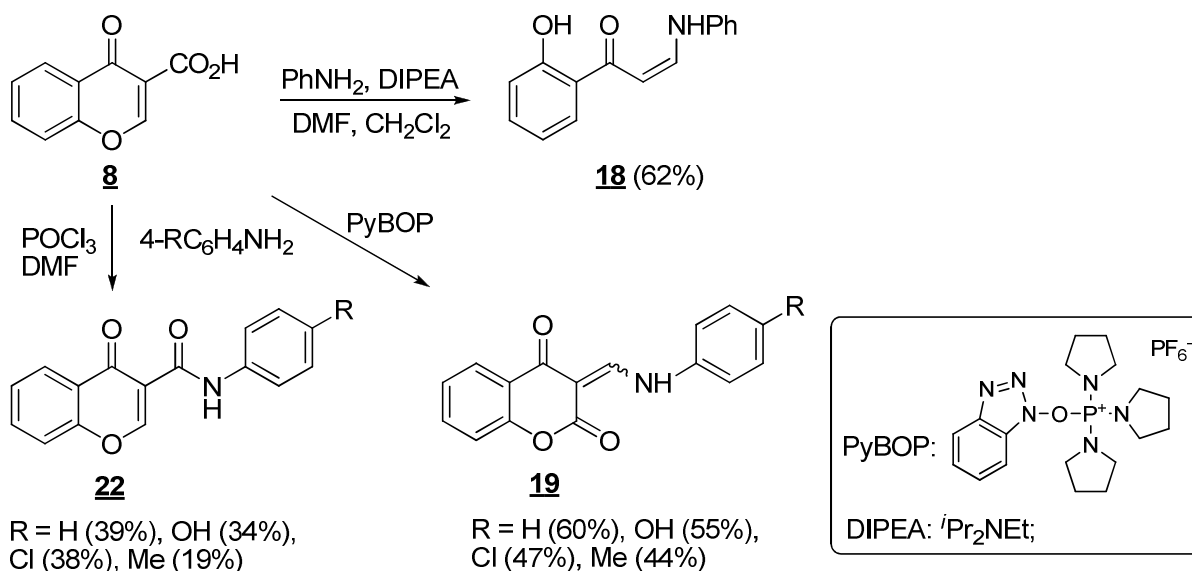
4-Амино-4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионы реагируют по карбоксильной группе хромонов **8** в большом избытке хлорокиси фосфора с образованием амидов **20** [21]. В реакции кислоты **8** с *N'*-*tert*-бутилбензгидразидом образуются продукты **21**, обладающие инсектицидным действием (схема 1.5) [26].

Схема 1.5



В работе Борхес с сотр. [30] изучено взаимодействие кислоты **8** с ароматическими аминами в различных условиях. В основной среде, как и ожидалось, происходит декарбоксилирование и образование аминovinилкетона **18**. В то же время в присутствии таких активирующих агентов, как POCl_3 и PyBOP , образуются анилиды **22** и хромандионы **19** соответственно (схема 1.6).

Схема 1.6

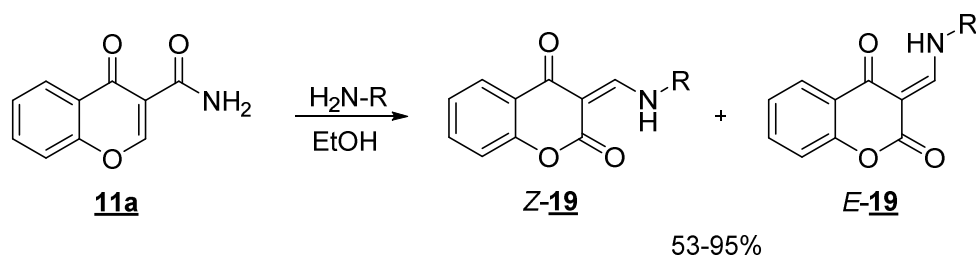


Электрофильность карбонильной группы в положении 3 возрастает в ряду «кислота – активированное производное – хлорангидрид», что влияет на структуру конечных продуктов реакции. Действительно, при использовании PyBOP атака идет по положению 2 хромоновой системы, но благодаря защите декарбоксилирование не происходит и образуются соединения

19. В реакции анилинов с кислотой **8** в присутствии POCl_3 в диметилформамиде хлоркарбонильная группа превосходит по электрофильности атом С-2, что ведет к получению анилидов **22**.

Как и хромон-3-карбоновая кислота (**8**), ее амид **11a** при взаимодействии с аминами выступает в роли 4-гидрокси-3-формилкумарина (**17**). Реакции амида **11a** с аммиаком и первичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, *n*-пропиламин, бензиламин, *n*-броманилин и *n*-толуидин, идут по атому С-2 хромона через раскрытие пиранового цикла с последующей лактонизацией и отщеплением молекулы аммиака, что ведет к образованию изомерных хромандионов **19** (схема 1.7). Соотношение *Z*- и *E*-изомеров зависит от природы вступающего в реакцию амина [17, 18].

Схема 1.7

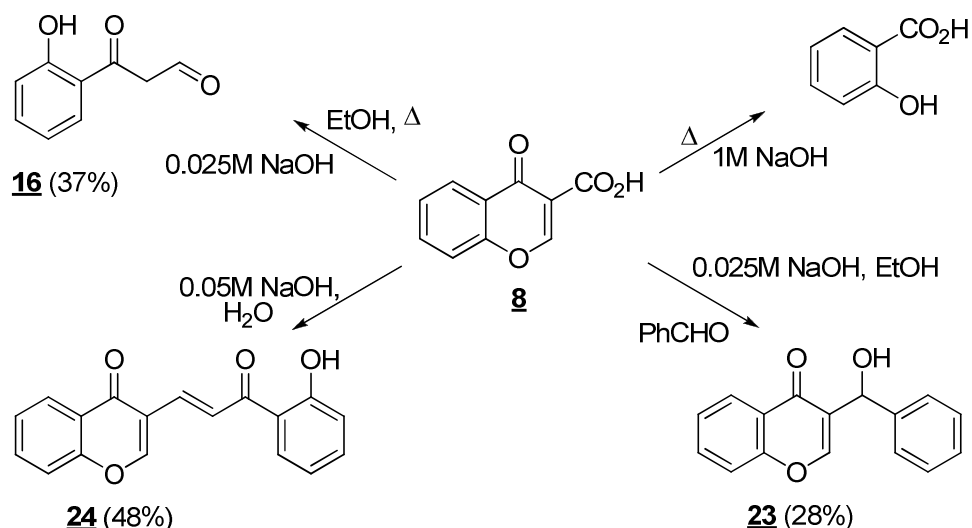


Литературные данные о взаимодействии кислоты **8** с третичными аминами противоречивы. Так, Гош и Хан сообщили о ее декарбоксилировании под действием триэтиламина и пиридина [43], в то время как в работе Ибрагима [42] указано, что с третичными аминами она не реагирует. Действие вторичных и третичных аминов на амиды **11** не изучалось.

Реакции с *O*-нуклеофилами. Действие на кислоту **8** гидроксида натрия дает разные продукты в зависимости от концентрации щелочи, среды и температурного режима. Было обнаружено, что при комнатной температуре никаких структурных изменений не происходит, в то время как при нагревании с 1М NaOH наблюдается расщепление хромоновой системы до салициловой кислоты [39].

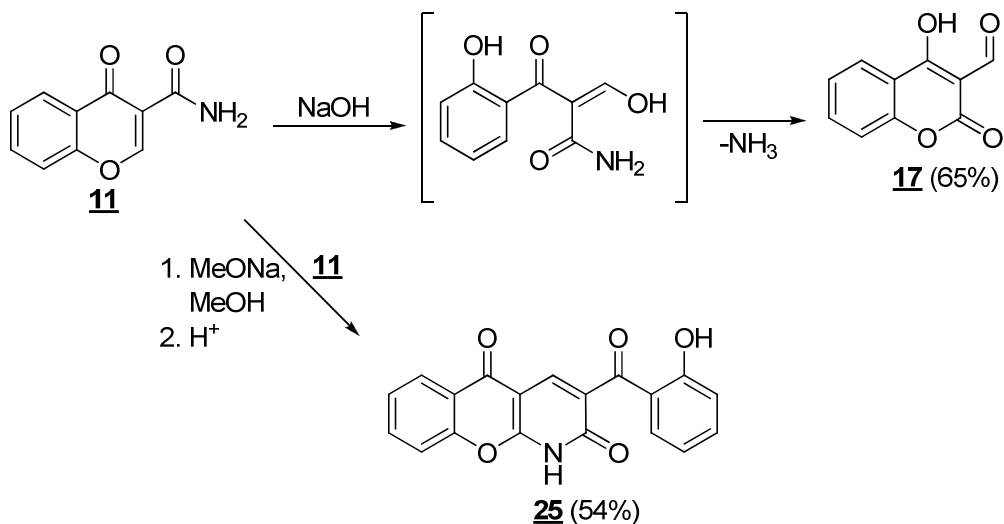
Более разбавленные растворы NaOH действуют на кислоту **8** совершенно иначе. Показано [42], что обработка ее 0.025М раствором NaOH в кипящем этаноле приводит к ω -формил-2-гидроксиацетофенону (**16**). При проведении этой же реакции в присутствии бензальдегида был выделен хромон **23** – продукт альдольной конденсации ацетофенона **16** с бензальдегидом. Использование 0.05М раствора NaOH при нагреве до 70 °С ведет к самоконденсации интермедиата **16** в димер **24** (схема 1.8). Эти результаты хорошо согласуются с данными по превращениям ω -формил-2-гидроксиацетофенона (**16**) в присутствии NaOH [45].

Схема 1.8



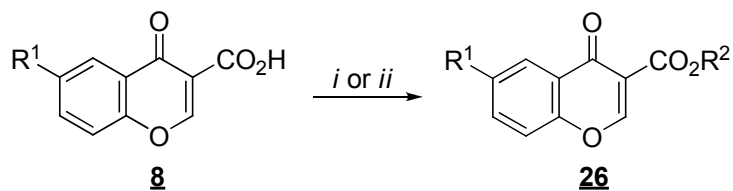
Реакции амида хромон-3-карбоновой кислоты с *O*-нуклеофилами изучены гораздо менее подробно. Известно только [17], что обработка 1М водным NaOH вызывает перегруппировку амида **11a** в 4-гидрокси-3-формилкумарин (**17**), а действие метанольного раствора метилата натрия ведет к самоконденсации, в результате чего образуется гетероаннелированный хромон **25** (выход 54%, схема 1.9).

Схема 1.9



При действии нейтральной Al_2O_3 на 6-замещенные кислоты **8** образуется смесь продуктов, из которых соответствующие 2-гидроксиацетофеноны, хромоны **15**, халконы **24** и ω -формил-2-гидроксиацетофеноны **16** в циклической хромановой форме были выделены хроматографически [46]. Этерификация хромон-3-карбоновых кислот **8** алифатическими спиртами может проводиться как напрямую, в условиях кислотного катализа, так и с использованием хлорангидрида, получаемого *in situ* [8, 25] (схема 1.10).

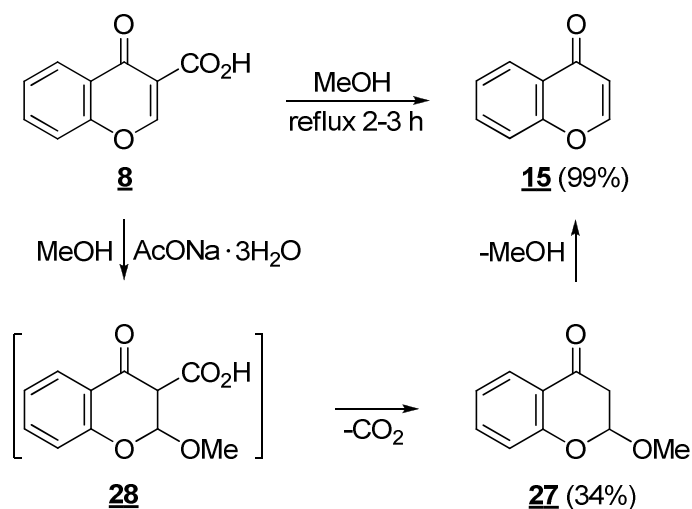
Схема 1.10



i: R²OH, H₂SO₄; R¹ = H, R² = Et (60%), ⁿPr (60%).
ii: 1. (COCl)₂, CH₂Cl₂; 2. MeOH; R¹ = ⁱPrO, R² = Me (99%)

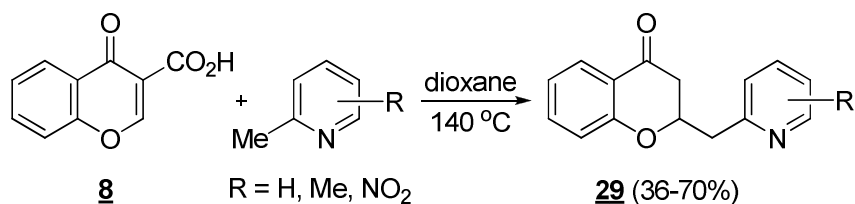
Для лучшего понимания химического поведения хромон-3-карбоновой кислоты интересны данные об ее устойчивости к декарбоксилированию в различных условиях. Установлено [28,47], что кипячение в толуоле в течение 5 ч не сопровождается химическими изменениями, в то время как метанол вызывает полное декарбоксилирование кислоты **8** в хромон **15** при 2–3 ч кипячении. При действии метанола в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре был выделен интермедиат **27**, что позволяет сделать вывод о предварительном образовании неустойчивой β-кетокислоты **28** (схема 1.11).

Схема 1.11



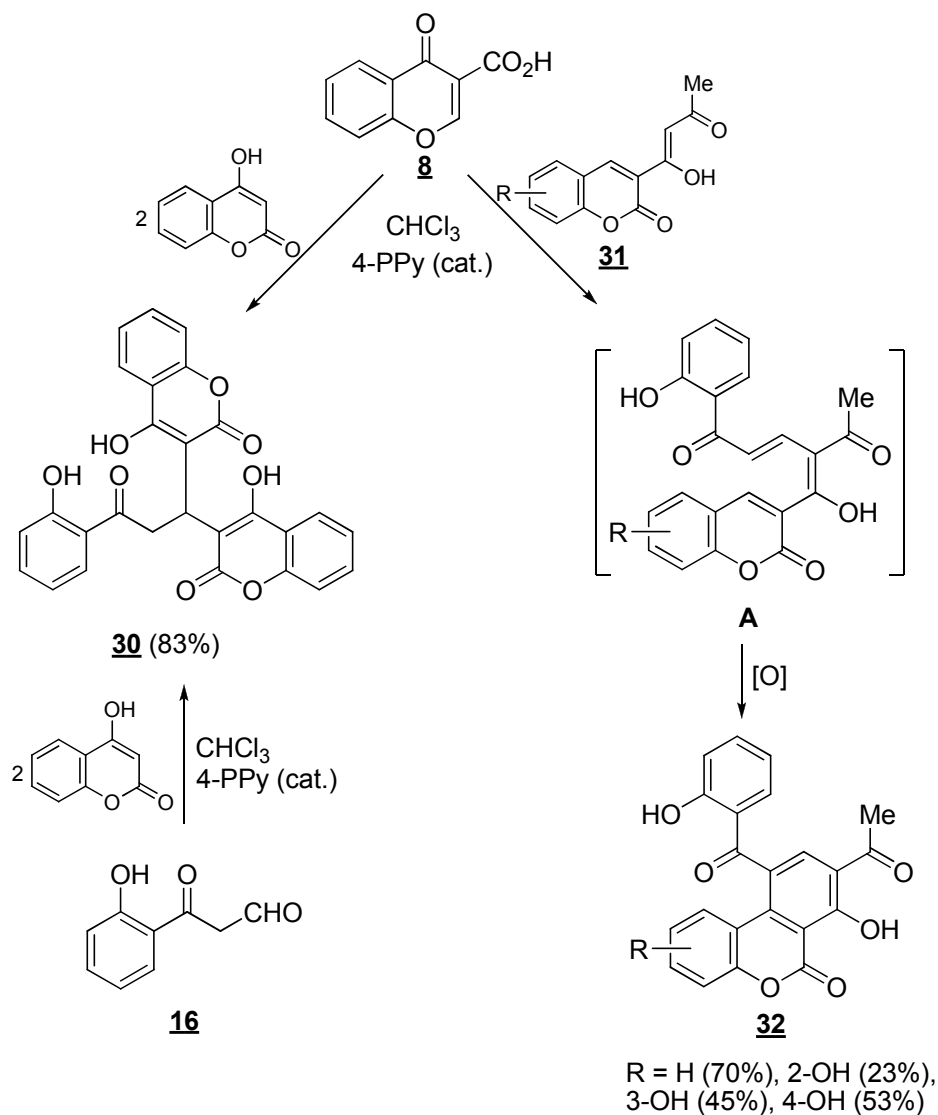
Реакции с C-нуклеофилами. Недавно была обнаружена некатализируемая реакция кислоты **8** с такими C-нуклеофилами, как 2-метилпиридин и его различные производные, включая α-метилированные пиразины, пиримидины, хинолины и изохинолины [48]. Установлено, что при нагревании реактантов в диоксане при 140 °С в течение 48 ч с хорошими выходами образуются 2-замещенные хроманоны **29** (схема 1.12). Присутствие карбоксильной группы обязательно и не сводится только к увеличению электрофильности атома С-2, так как 3-формил- и 3-ацетилхромоны в эту реакцию не вступают. Авторами предложен механизм этой интересной и важной реакции, включающий в себя межмолекулярное водородное связывание реактантов с последующим солеобразованием и переходом 2-метилпиридина в енаминную форму [48].

Схема 1.12



Реакция хромон-3-карбоновой кислоты с 4-гидроксикумарином в присутствии 4-пирролидинилпиридина (4-PPy) в хлороформе приводит к продукту двойного михаэлевского присоединения **30** [49]. Хромоновая система выступает здесь как синтетический эквивалент ω -формил-2-гидроксиацетофенона (**16**), который также может быть использован в этой реакции (схема 1.13). Соединение **30** обладает активностью в отношении некоторых линий клеток лейкемии *in vitro* [49].

Схема 1.13

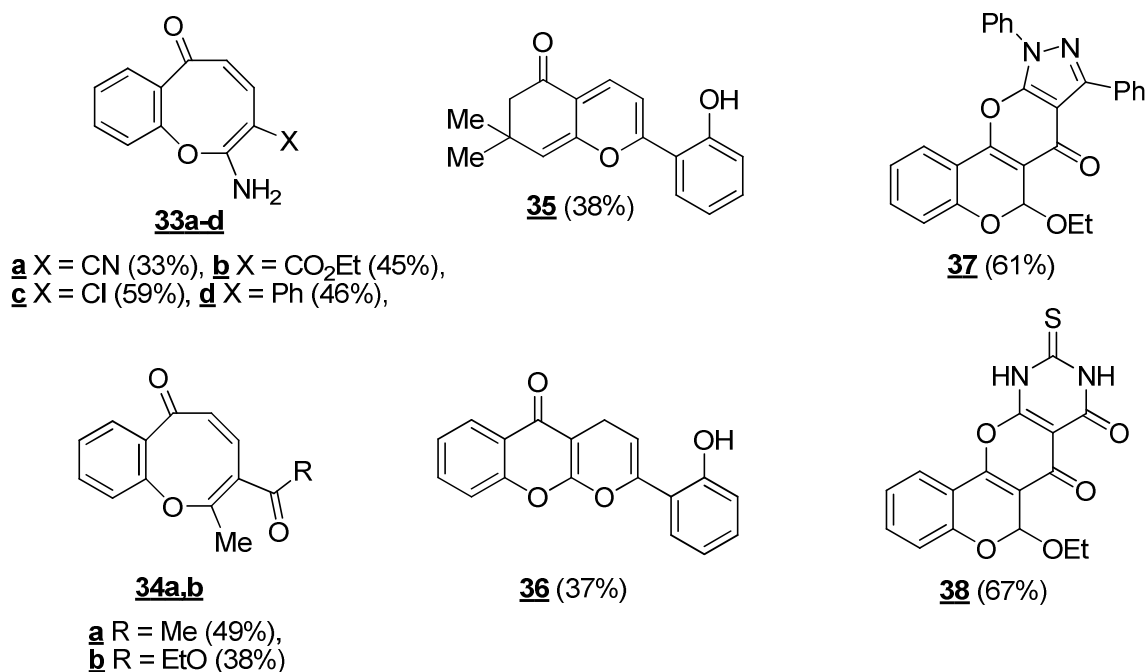


При взаимодействии кислоты **8** с 3-ацетоацетилкумаринами **31** в условиях образования соединения **30** были получены бензо[с]кумарины **32** [50]. Механизм этого превращения

включает 1,4-присоединение метиленактивного кумарина **31**, декарбоксилирование, катализируемую основанием 1,6-циклизацию интермедиата **A** и ароматизацию (схема 1.13).

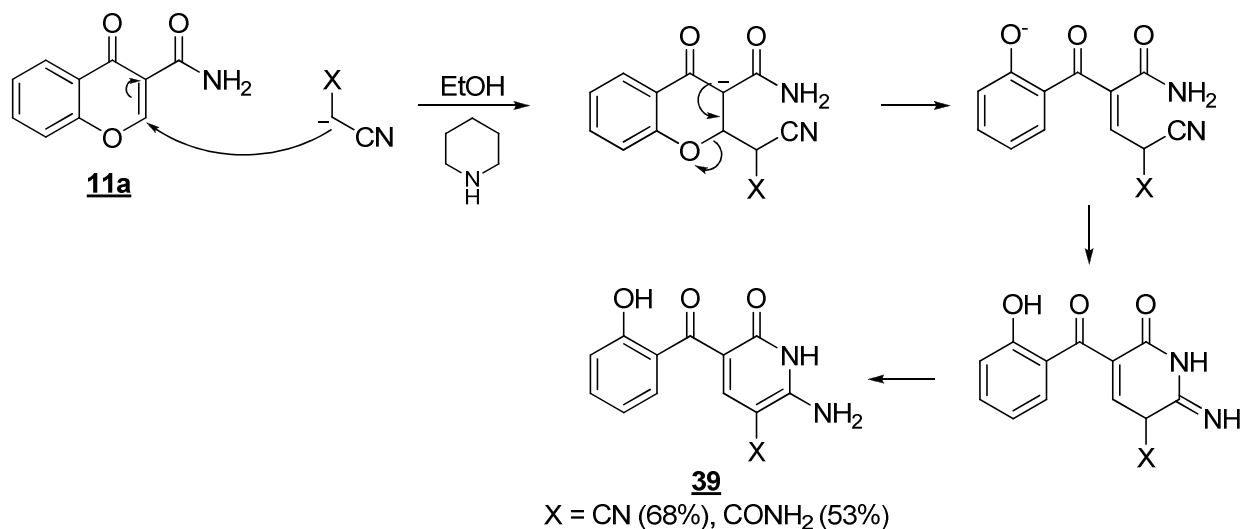
Недавно Ибрагим и Али [42,51] изучили взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с широким рядом метиленактивных соединений, таких как малонитрил, этилцианацетат, хлор- и фенилацетонитрилы, ацетилацетон, этилацетоацетат, димедон, диэтилмалонат, 1,3-дифенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-он и тиобарбитуровая кислота. Все реакции проводили при кипячении в абсолютном этаноле в присутствии нескольких капель триэтиламина в течение 4 ч и во всех случаях с выходами от умеренных до хороших были получены продукты, которым авторы приписали весьма неожиданные и труднообъяснимые структуры **33–38** (схема 1.14). Поскольку для доказательства их строения использовались только стандартные спектральные методы без привлечения 2D спектроскопии ЯМР для полного отнесения всех сигналов, приведенные структуры нельзя считать строго доказанными и требуется дальнейшая работа по их верификации.

Схема 1.14



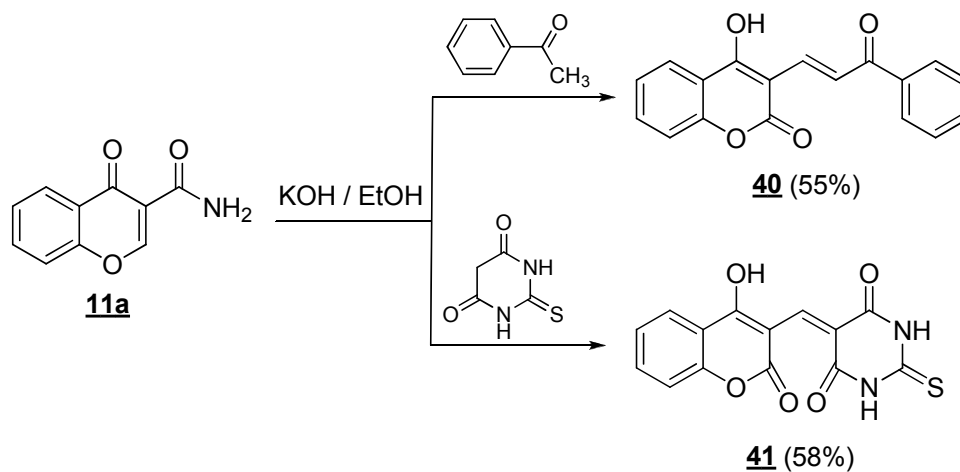
Поведение хромон-3-карбоксамидов в реакциях с *C*-нуклеофилами также интенсивно исследовалось Ибрагимом [18]. Установлено, что двухчасовое кипячение амида **11a** с малондинитрилом или цианоацетамидом в этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина приводит к салицилоилпиридинам **39** (схема 1.15).

Схема 1.15



С ацетофеноном амид **11a** реагирует как синтетический эквивалент 3-формил-4-гидроксикумарина, образуя в этанольном растворе KOH α,β -ненасыщенный кетон **40** с выходом 55%. Тиобарбитуровая кислота в тех же условиях дает аналогичный продукт конденсации **41** (схема 1.16) [18].

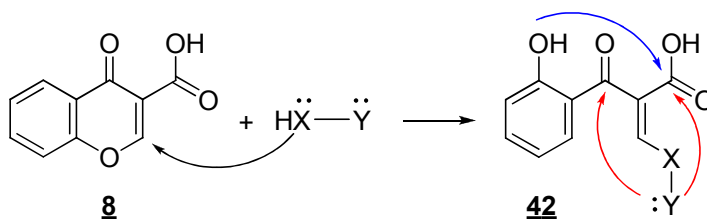
Схема 1.16



1.1.2.2. Реакции с бинуклеофилами

В отличие от реакций с мононуклеофилами, строение продуктов взаимодействия хромон-3-карбоновой кислоты с бинуклеофилами зачастую бывает трудно предсказать *a priori*, что связано, главным образом, с региохимией процесса. В возникающем интермедиате **42** (схема 1.17) имеются два электрофильных центра, доступных для вторичной атаки нуклеофила – на атомах углерода карбонильной и карбоксильной групп (если не происходит декарбоксилирование). В обоих случаях атака внутреннего нуклеофила Y приводит к образованию циклов одинакового размера, а фенольный гидроксил может конкурировать с группой Y в рециклизации по CO₂H группе.

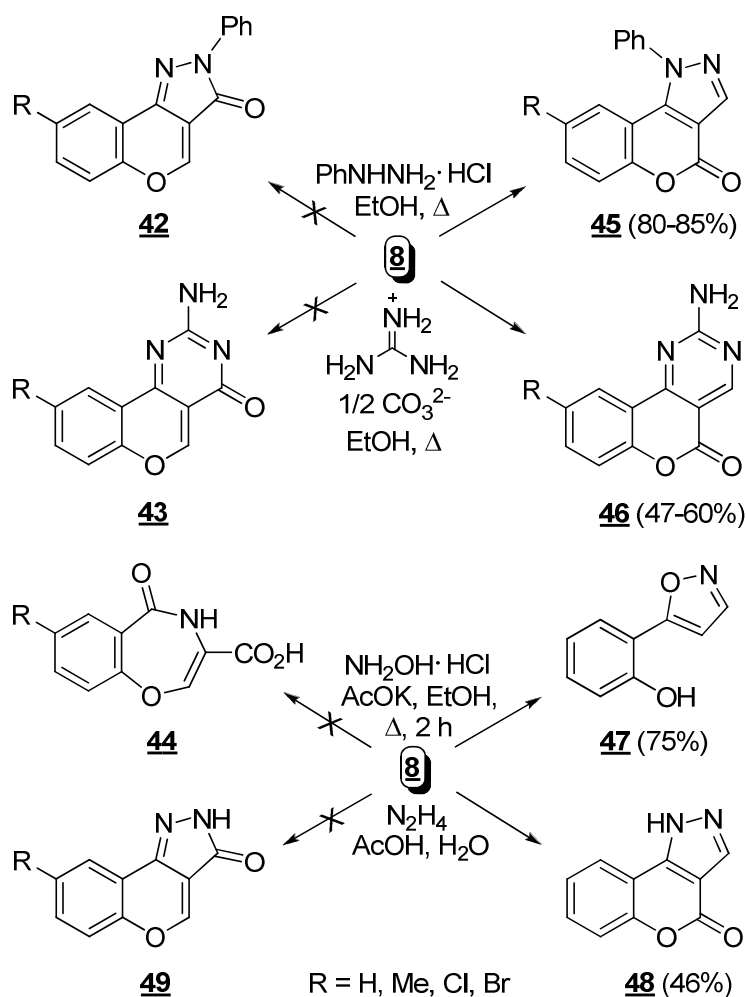
Схема 1.17



Именно трудности в установлении региохимии взаимодействия с бинуклеофилами являются главной причиной, из-за которой в литературе, посвященной исследованиям такого рода реакций, иногда встречаются противоречивые данные.

Реакции с *N,N*-бинуклеофилами. Первая попытка изучить взаимодействие кислоты **8** с фенилгидразином, гуанидином и гидросиламином, предпринятая Гошем и сотр. в 1978 г., оказалась неудачной [52]. Продуктам этих реакций авторы приписали структуры **42–44**, которые в действительности оказались соединениями **45–47** [18,53-58]. В реакции с гидразингидратом в уксусной кислоте продуктом является пиразолокумарин **48** [42,58], а не хроменопиразолон **49**, как указано в работе Жоу [59] (схема 1.18).

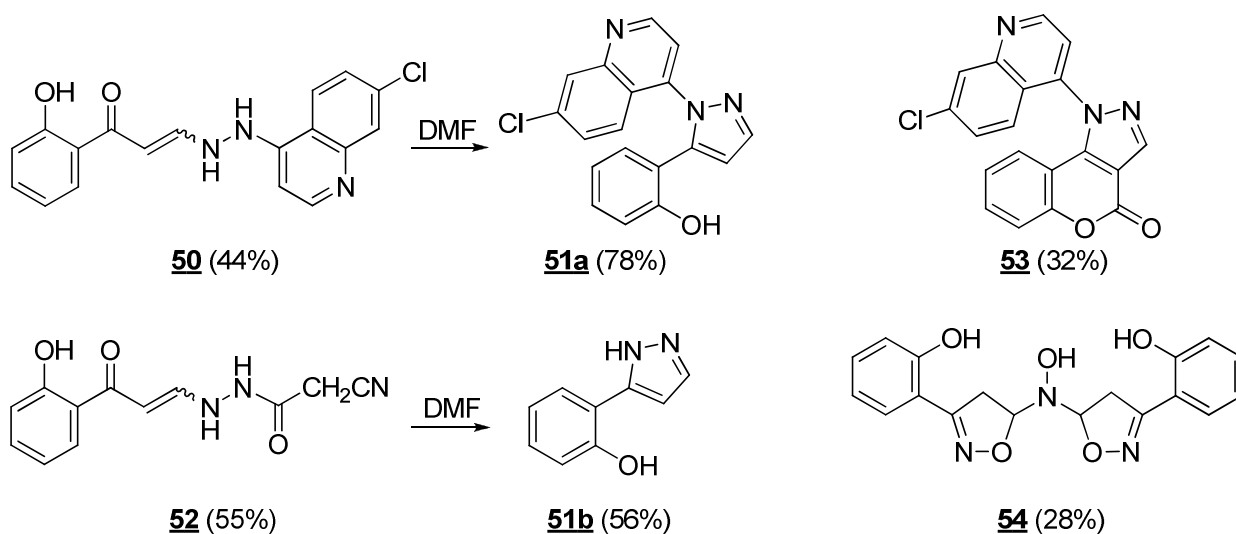
Схема 1.18



В дальнейшем было показано, что 4-гидразино-7-хлорхинолин реагирует с кислотой **8** в этаноле с образованием енгидразина **50**, который при 2 ч кипячении в диметилформамиде дает пиразол **51a**. Аналогичные реакции с цианоацетгидразидом привели к образованию соединений **52** и **51b**. В уксусной кислоте эти гидразины давали хромено[4,3-с]пиразолы **53** и **48**. Следует отметить, что взаимодействие кислоты **8** с гидразингидратом в этаноле также приводит к пиразолу **51b** с выходом 44% [42] (схема 1.19).

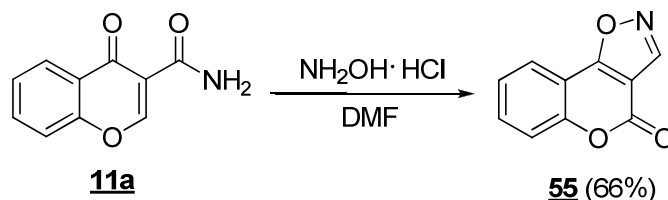
При обработке кислоты **8** гидрохлоридом гидросиламина в присутствии КОН в этаноле при комнатной температуре в течение 24 ч образуется бисизоксазолин **54** [60], полученный также из хромона (**15**) в основной среде [61].

Схема 1.19



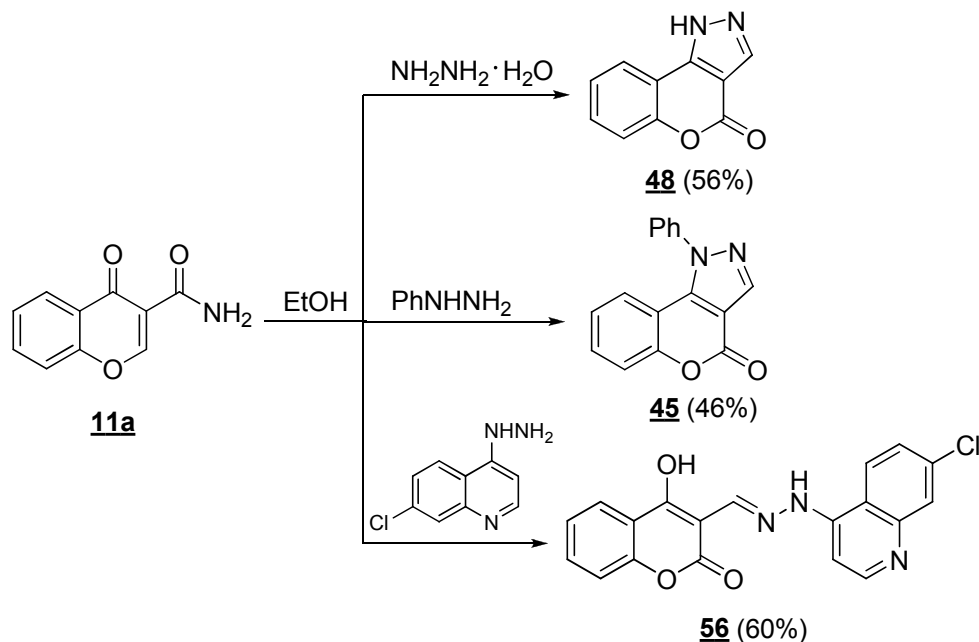
Ибрагимом было изучено химическое поведение хромон-3-карбоксамид **11a** в отношении ряда бинуклеофилов. Так, было установлено, что в кипящем ДМФА он реагирует с гидрохлоридом гидросиламина с образованием кумариноизоксазола **55** (схема 1.20) с хорошим выходом [18].

Схема 1.20



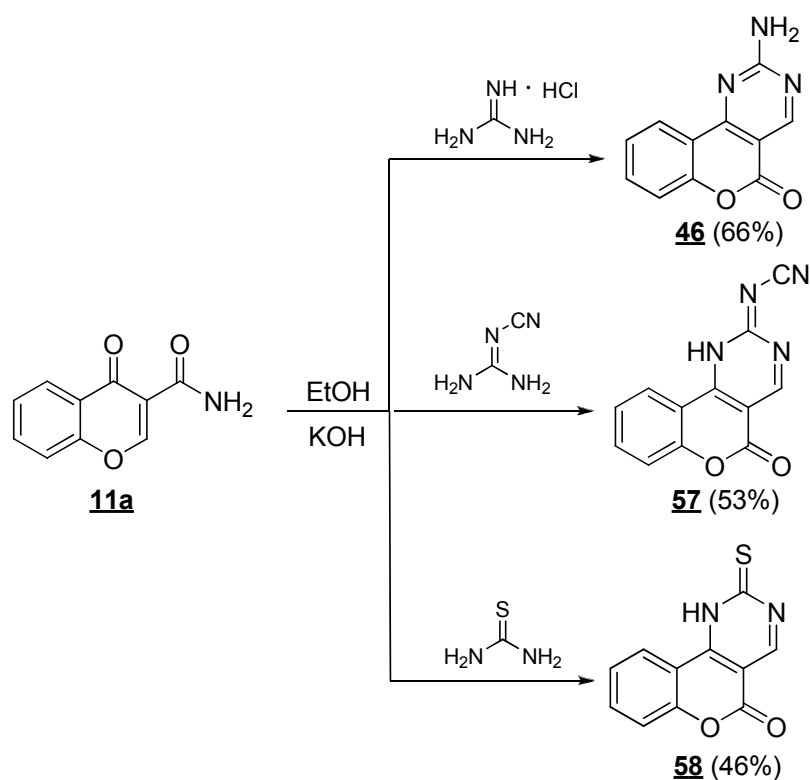
Из амида **11a** и гидразингидрата или фенилгидразина при кипячении в этаноле образуются хроменопиразолы **48** или **45**, соответственно, а его реакция с 7-хлор-4-гидразинохинолином дает не конденсированный гетероцикл, а гидразон 3-формил-4-гидроксикумарина **56** (схема 1.21).

Схема 1.21



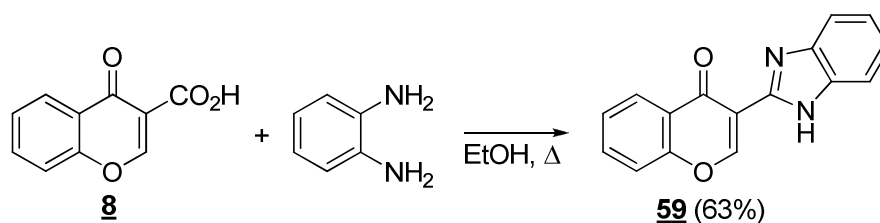
Реакции амида **11a** с гидроклоридом гуанидина, цианогуанидином и тиомочевинной протекают аналогичным образом и приводят к пиридинокумаринам **46**, **57** и **58** с выходами от умеренных до хороших (схема 1.22) [18].

Схема 1.22



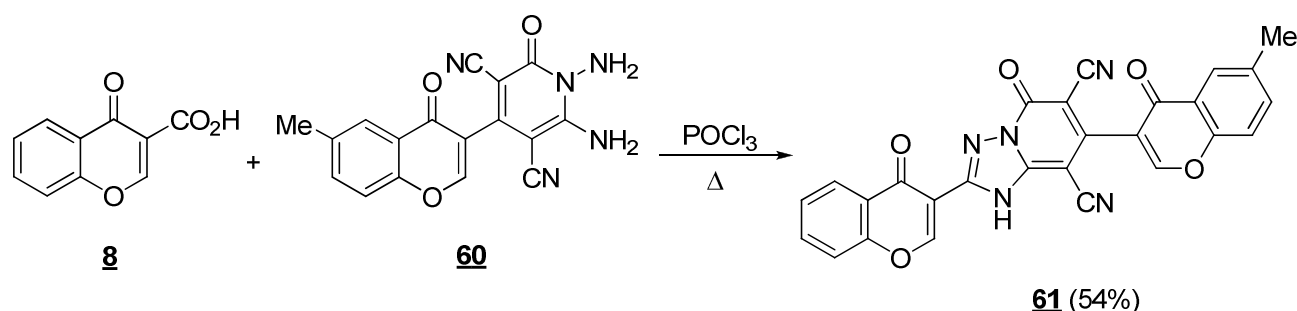
При кипячении в этаноле кислота **8** реагирует с *o*-фенилендиамином по карбоксильной группе, углеродный атом которой включается в состав бензимидазольного фрагмента. При этом с выходом 63% образуется 3-бензимидазолилхромон **59** [62] (схема 1.23).

Схема 1.23



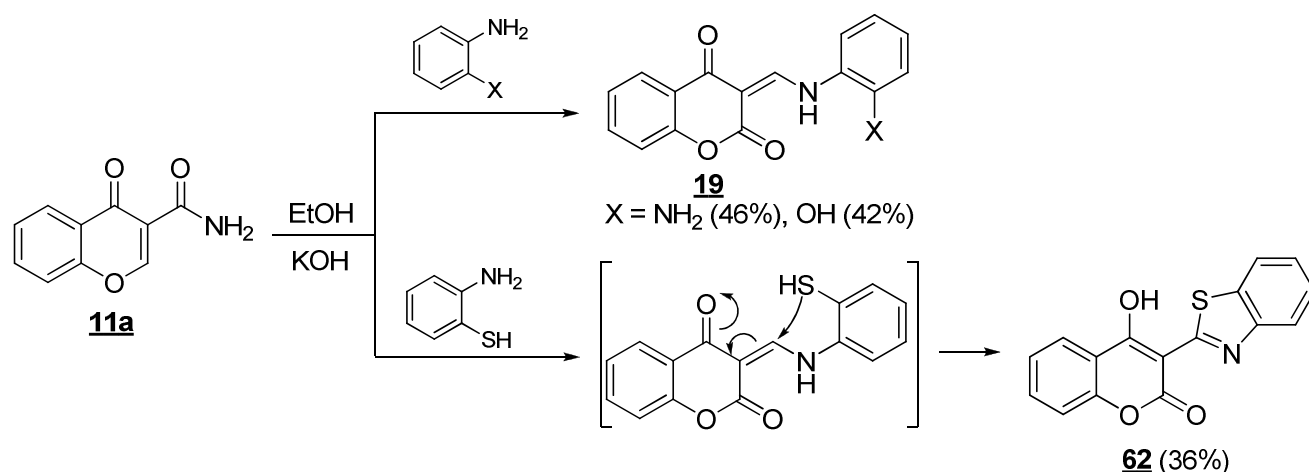
Гетероциклическое производное хромона **60**, в состав которого входит фрагмент 1,2-диамина, реагирует с кислотой **8** в присутствии POCl_3 аналогичным образом, давая соединение **61** с выходом 54% [63] (схема 1.24).

Схема 1.24



Взаимодействие амида **11a** с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом в кипящем ДМФА приводит к производным хромандиона **19** в виде *Z*-изомеров, в то время как реакция с *o*-аминотиофенолом после первичной атаки аминогруппы по положению 2 хромоновой системы не заканчивается. Вторичная циклизация происходит путем михаэлевского присоединения серы, в результате чего образуется бензотиазолилкумарин **62** (схема 1.25).

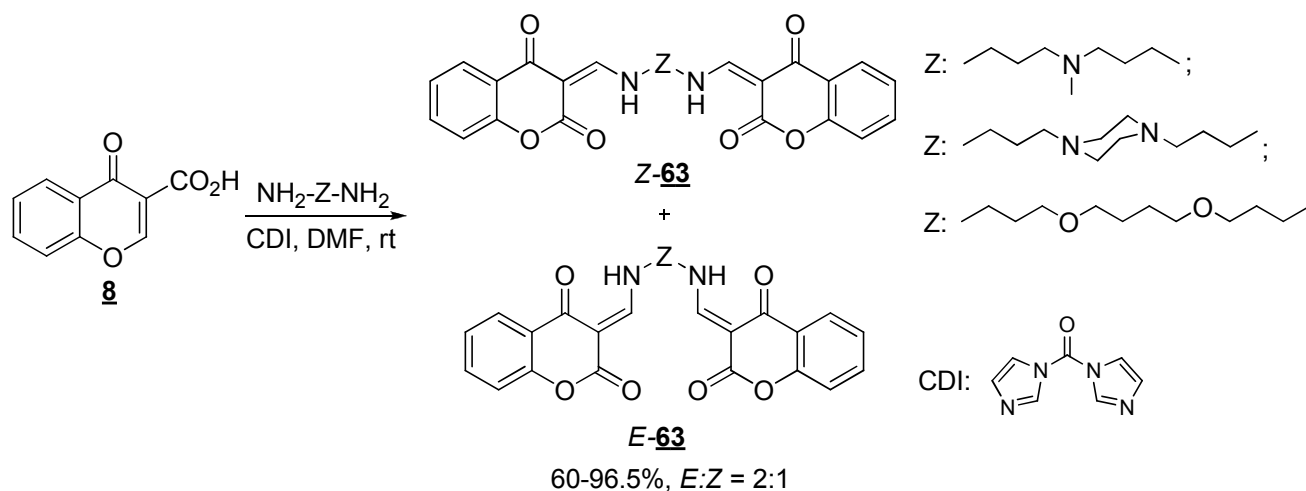
Схема 1.25



Бис-хромоны **63**, в которых гетероциклические фрагменты связаны линкерами различной длины, структурно сходны с веществами, интеркалирующими между основаниями ДНК. Синтез таких соединений из кислоты **8** и алифатических диаминов может быть осуществлен в ДМФА с использованием карбодиимидола (CDI) в качестве активирующего агента (схема 1.26). В этих условиях соединения **63** образуются с выходами 60–96.5% в виде стереоизомерной

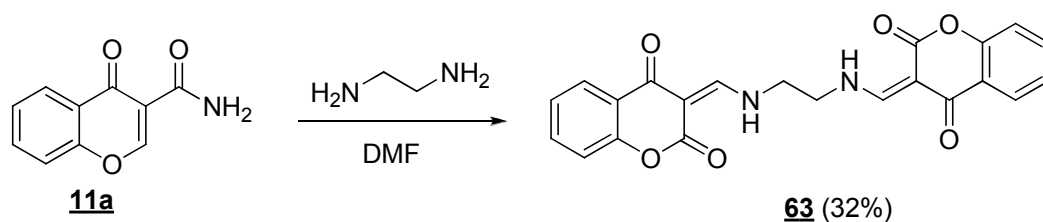
смеси *E*- и *Z*-изомеров в примерном соотношении 2:1, соответственно. Установлено, что бис-хромоны **63** ингибируют пролиферацию клеток меланомы *in vitro* в микромолярных концентрациях [64].

Схема 1.26



В реакциях с амидом **11a** алифатические 1,2-диамины дают подобные продукты. Так, при кипячении в ДМФА этилендиамин вступает во взаимодействие с двумя эквивалентами амида **11a**, и образуются биссированные хромандионы **63** с умеренными выходами (схема 1.27) [18].

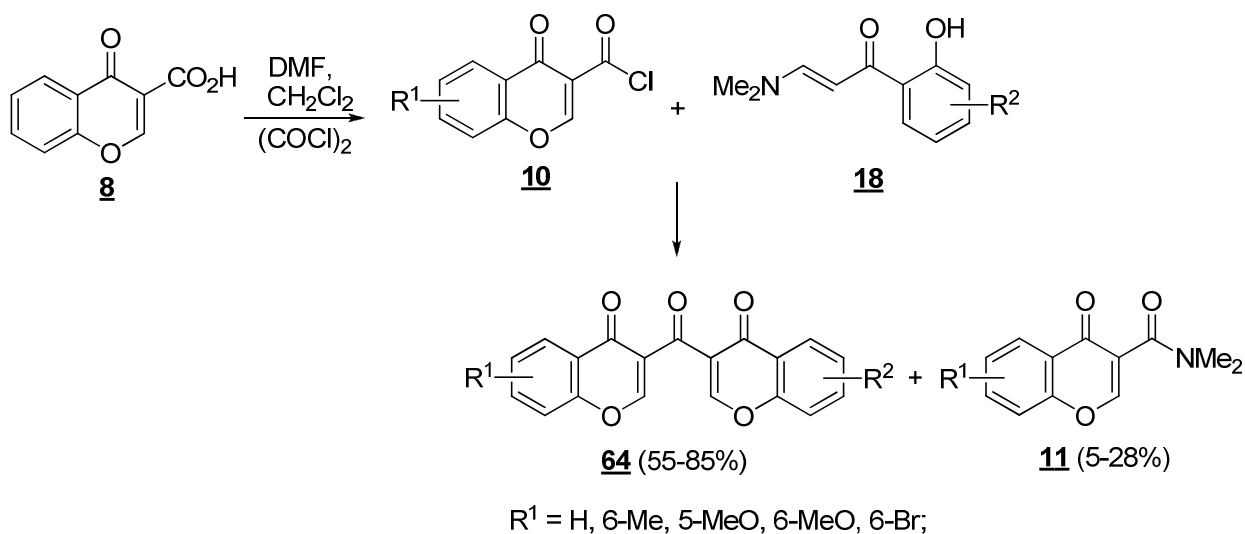
Схема 1.27



Таким образом, в реакциях с *N,N*-бинуклеофилами и гидроксиламином хромон-3-карбоновая кислота дает либо соответствующие производные 4-гидрокси-3-формилкумарина (соединения **45**, **46**, **48** и **53**), либо декарбоксилируется и выступает в роли незамещенного хромона (соединения **47**, **50–52** и **54**). Исключением являются реакции с 1,2-диаминами, протекающие по карбоксильной группе.

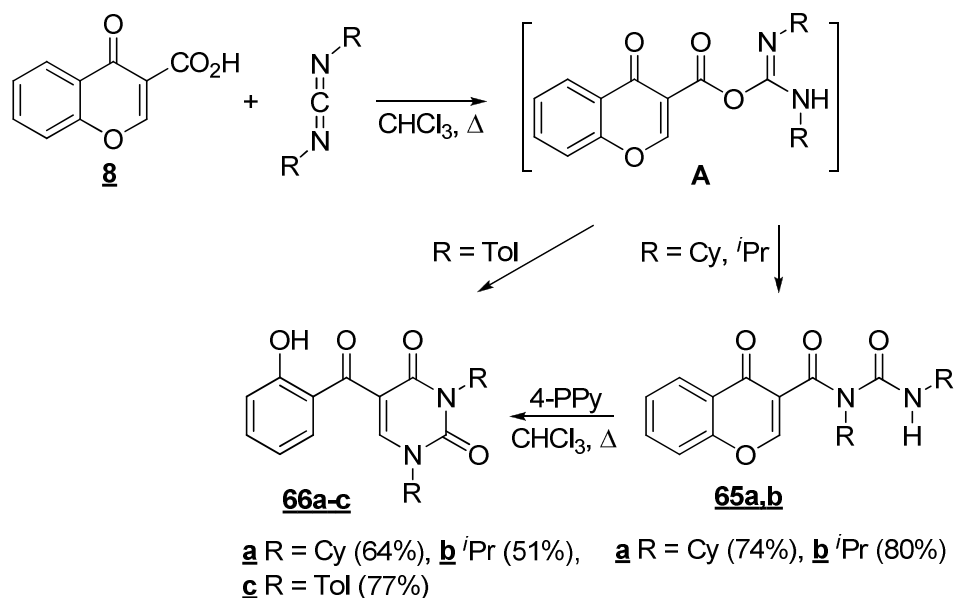
Другие реакции по карбоксильной группе. Недавно были описаны еще две реакции хромон-3-карбоновой кислоты по карбоксильной группе с участием енаминокетонов и карбодиимидов. Бис-хромоны **64**, связанные посредством карбонильной группы, были получены недавно Лангером и сотр. [65] реакцией енаминокетонов **18** с хлорангидридами **10**. Метод применим для синтеза как симметричных, так и несимметричных бис-хромонов, наряду с которыми в качестве побочных продуктов выделены амиды **11**. Показано также, что соединения **64** обладают ингибиторной активностью в отношении щелочной фосфатазы млекопитающих (схема 1.28).

Схема 1.28



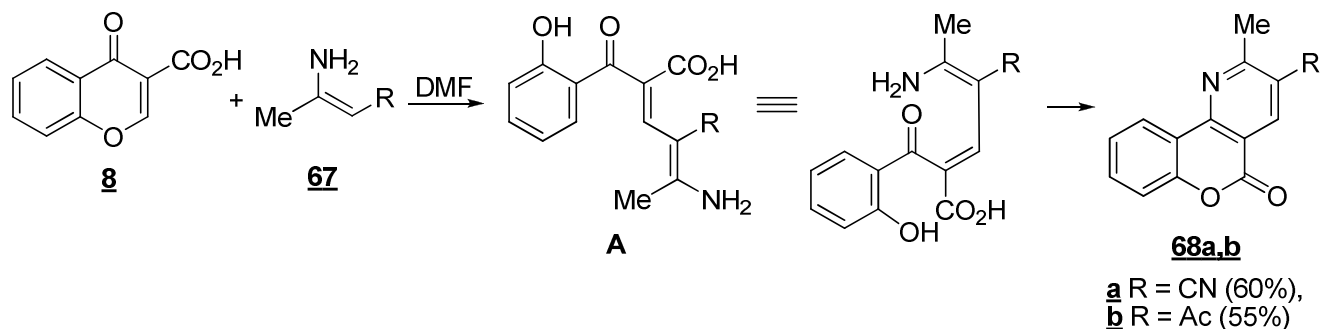
Некатализируемое нуклеофильное присоединение кислоты **8** по связи C=N дициклогексил- или диизопропилкарбодиимидов сопровождается последующим O→N ацильным сдвигом и приводит к выделению *N*-ацилкарбамидов **65a,b**, добавление к которым 4-пирролидинилпиридина (4-PPy) вызывает рециклизацию и образование пиримидиндионов **66a,b**. Реакция с толильным производным карбодиимида не останавливается на стадии ацилкарбамида, а сразу дает пиримидиндион **66c** [66] (схема 1.29).

Схема 1.29



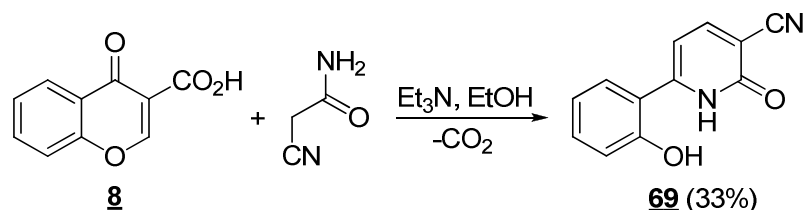
Реакции с C,N-бинуклеофилами. Несмотря на многообразие маршрутов реакции кислоты **8** с бинуклеофилами, ее взаимодействие с пуш-пульными енаминами **67** в ДМФА идет однозначно и приводит к пиридино[3,2-*c*]кумаринам **68**. В этом случае енамин как C-нуклеофил атакует атом C-2 хромона с последующим раскрытием пиринового кольца (интермедиат **A**) и внутримолекулярной циклизацией с участием обоих электрофильных центров [67] (схема 1.30).

Схема 1.30



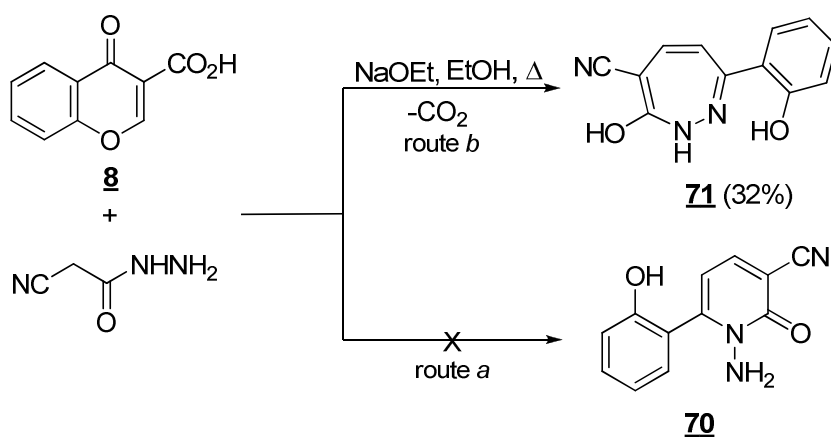
Реакция с амидом циануксусной кислоты в присутствии триэтиламина сопровождается декарбоксилированием и дает замещенный 2-пиридон **69** с выходом 33% [42] (схема 1.31), который был получен также из хрома (15) в присутствии этилата натрия (выход 60%) [68].

Схема 1.31



В работе Ибрагима [42] для продукта взаимодействия кислоты **8** с гидразидом циануксусной кислоты из двух предложенных структур **70** и **71** на основании спектра ЯМР ^1H предпочтение было отдано весьма сомнительной 1,2-дiazепиновой структуре с енолизированным амидным карбонилем **71** (схема 1.32).

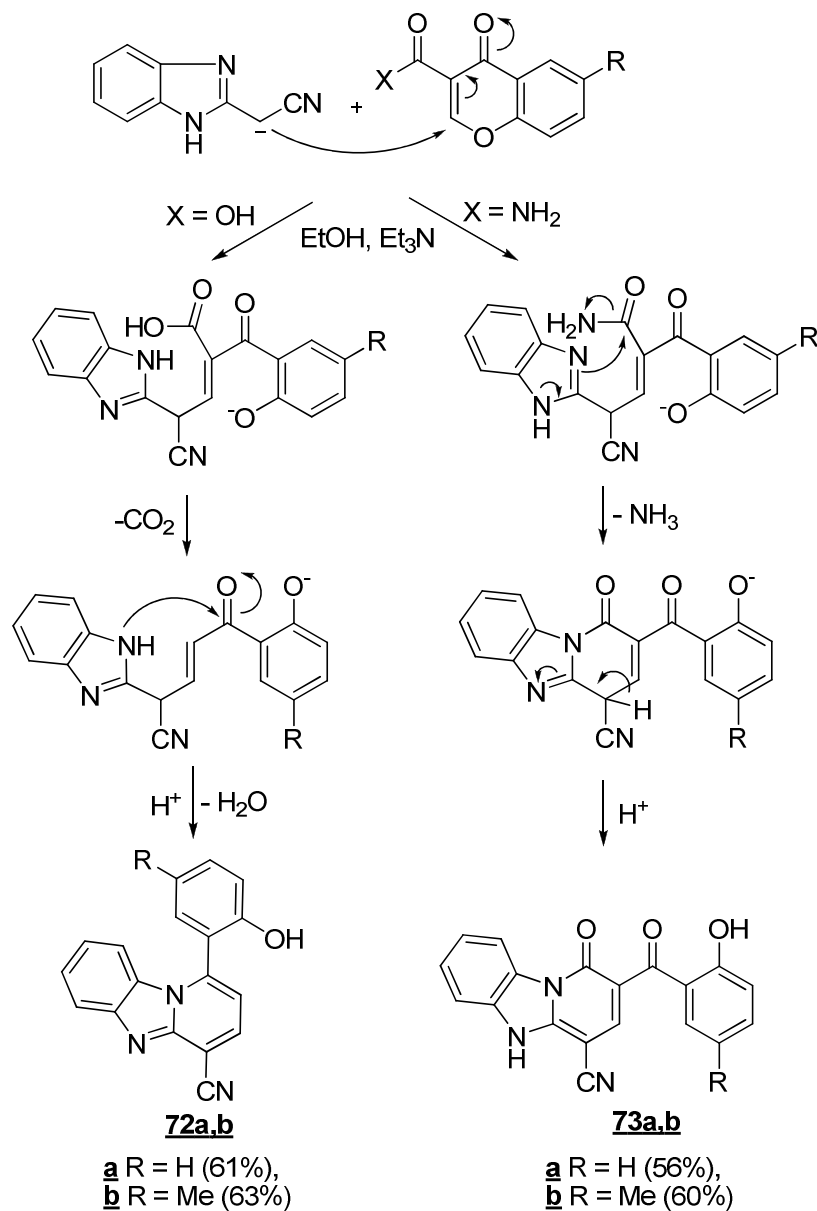
Схема 1.32



Еще одним примером взаимодействия кислот **8** с 1,3-*C,N*-динуклеофилами является реакция с бензимидазолилацетонитрилом, которая протекает при кипячении в абсолютном этаноле с добавлением триэтиламина в течение 30 мин и с хорошим выходом дает пиридобензимидазолы **72a,b** [69]. Реакция начинается с атаки *C*-нуклеофилом положения 2 с последующим раскрытием пиринового кольца (интермедиат **A**) и декарбоксилированием (интермедиат **B**), а завершается формированием пиридинового цикла с участием атома азота

бензимидазольного цикла и карбонильной группы. Поведение амидов **11** в этой реакции отличается направлением вторичной нуклеофильной атаки: в данном случае она идет по амидному карбонилу, что впоследствии вызывает отщепление молекулы аммиака и образование пиридобензимидазолов **73a,b** с выходом 56-60% [69] (схема 1.33).

Схема 1.33



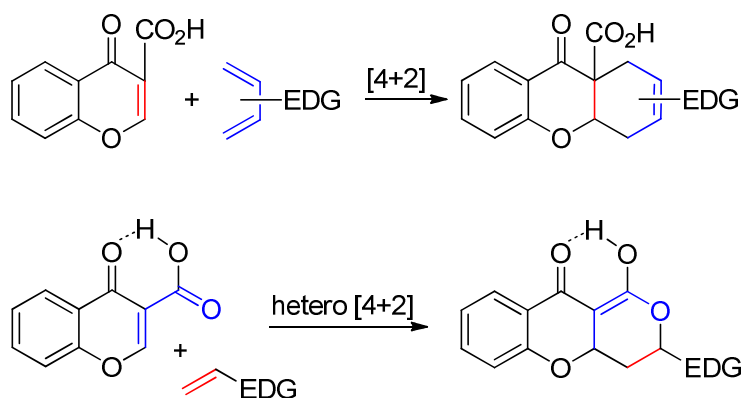
Таким образом, хромон-3-карбоновая кислота в реакциях с *C,N*-бинуклеофилами ведет себя как синтетический эквивалент незамещенного хромона (соединения **69** и **72a,b**), однако имеется и исключение, каковым является реакция с пуш-пульными енаминами, в которых она выступает в роли скрытого 4-гидрокси-3-формилкумарина (соединения **68a,b**).

1.2. Хромон-3-карбоновая кислота и ее функциональные производные в реакциях циклоприсоединения

1.2.1. Хромон-3-карбоновая кислота в реакциях циклоприсоединения

[4+2] Циклоприсоединение. Хромон-3-карбоновая кислота является геминально активированным алкеном, что делает возможным ее участие в реакциях Дильса-Альдера в качестве диенофила. С другой стороны, наличие сопряженной гетеродиеновой системы связей C(2)=C(3)–C=O с участием карбонила карбоксильной группы, находящейся в закрепленной благодаря ВМВС *s-цис*-конформации, позволяет этой кислоте вступать в реакции гетеро-Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями в роли диена (схема 1.34).

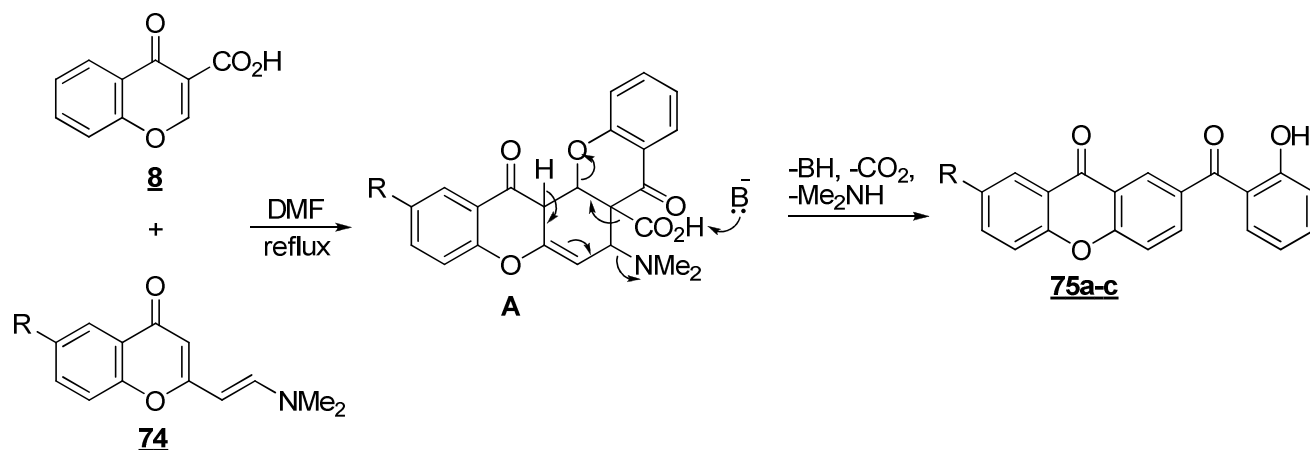
Схема 1.34



Гош с сотр. [70] исследовали синтетические возможности хромоновых енаминов **74** и установили, что при использовании кислоты **8** в качестве диенофила с умеренными выходами образуются ксантоны **75a–c**. Хотя механизм реакции достоверно не установлен, авторы полагают, что она может протекать либо по пути [4+2] циклоприсоединения с участием интермедиата **A**, либо как ступенчатый процесс, включающий присоединение Михаэлю с последующей электроциклизацией (схема 1.35).

Попытка провести реакцию кислоты **8** с более простыми диенами, такими как 2,3-диметилбутадиен, привела к неразделимой смеси продуктов, в то время как метиловый эфир хромон-3-карбоновой кислоты дает продукты циклоприсоединения в тех же условиях (см. далее) [29].

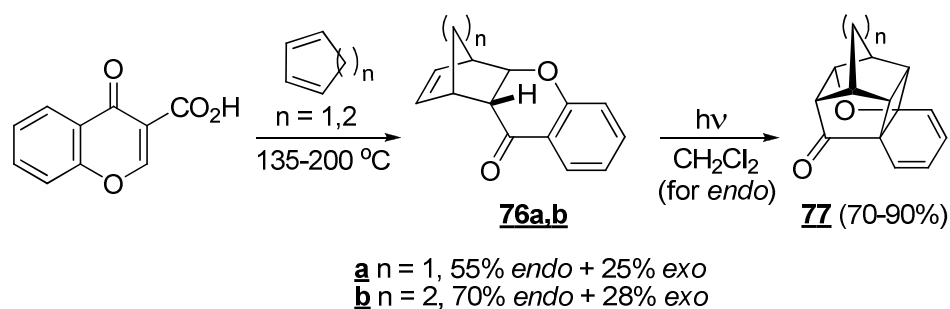
Схема 1.35



a R = H (40%), **b** R = Me (35%), **c** R = Cl (37%)

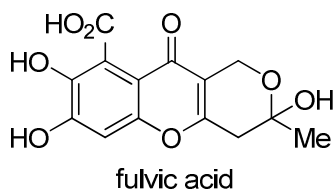
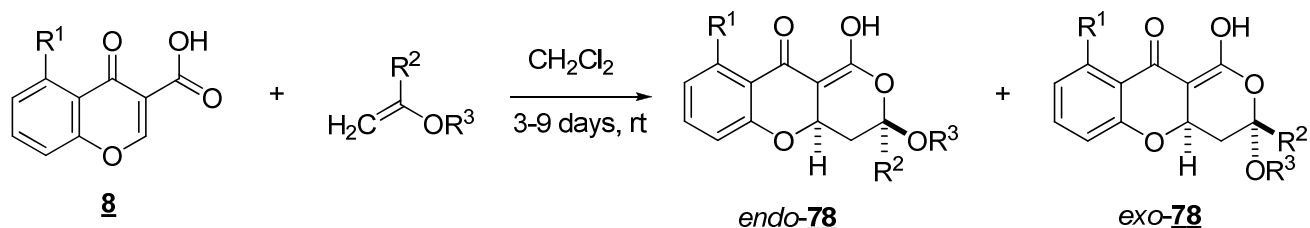
В работе Валиулина и сотр. [71] на основе реакции Дильса-Альдера с участием кислоты **8** и циклических диенов разработан двухстадийный метод получения веществ с каркасной структурой **77**. В ходе циклоприсоединения происходит декарбоксилирование, а CO_2H группа играет роль активирующего заместителя. Важно отметить, что сам хромон (**15**) в эту реакцию не вступает. *Эндо*-аддукты **76** при облучении ультрафиолетовым светом претерпевают внутримолекулярную [2+2] фотоциклизацию, давая каркасные аддукты **77** с хорошими выходами. Эта реакция является первым примером алкен-ареновой фотоциклизации, в которой не участвует 1,4-нафтохинон (схема 1.36).

Схема 1.36



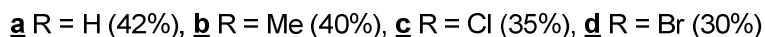
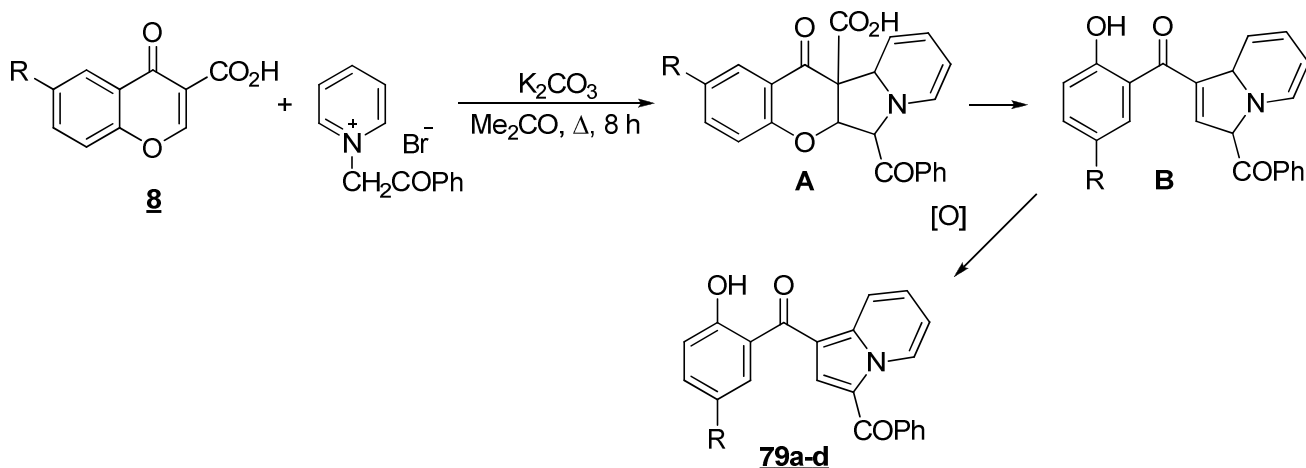
Впервые реакцию Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями между хромон-3-карбоновой кислотой, как гетеродиеном, и виниловыми эфирами, включая диметилацеталь кетена, исследовали Коутс и Валлас в 1994 г. [72]. Установлено, что при проведении реакции в дихлорметане при комнатной температуре в течение нескольких суток образуется смесь *эндо*- и *экзо*-изомеров **78** с существенным преобладанием первого (4–7:1). Циклоприсоединение с участием диметилацетала кетена протекает с более высокой скоростью и завершается в течение 15 мин. Следует отметить, что полученные аддукты близки по структуре к фульвойной кислоте, метаболиту некоторых пенициллиновых грибов (схема 1.37).

Схема 1.37



[3+2] Циклоприсоединение. Единственным примером подобной реакции является взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты и ее 6-замещенных производных **8** с *N*-фенацилпиридиний бромидом в присутствии поташа в кипящем ацетоне в течение 8 ч (схема 1.38) [73]. Первоначально возникающий циклоаддукт **A** декарбоксилируется с раскрытием пиринового цикла и дает интермедиат **B**, который окисляется на воздухе в индолизин **79**. Это же соединение образуется с почти количественным выходом из хромона (**15**) и фенацилида пиридиния [74].

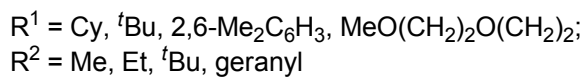
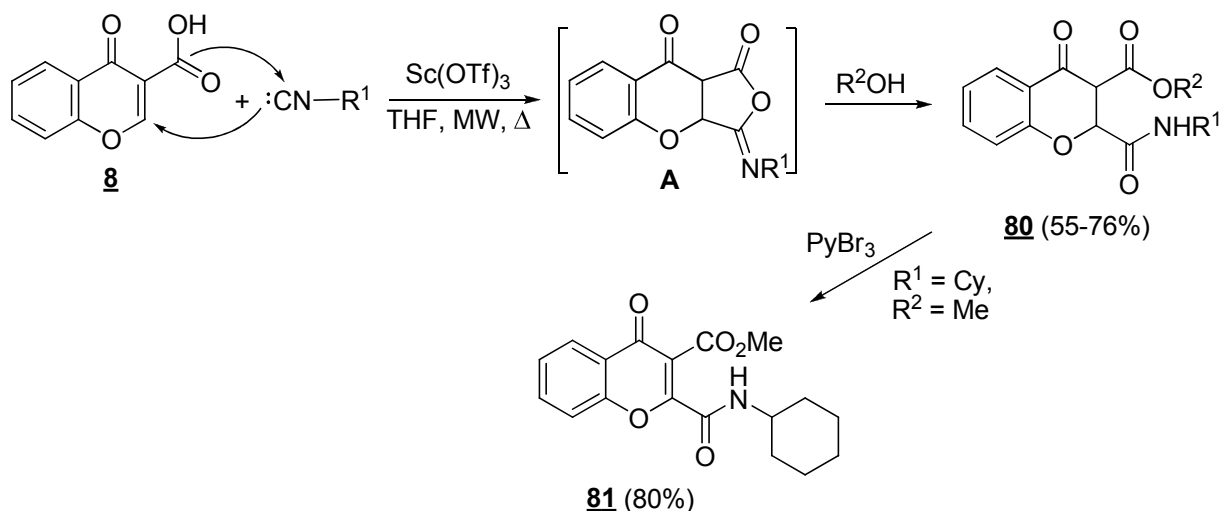
Схема 1.38



[4+1] Циклоприсоединение. Недавно был описан синтез 2-карбоксамидо-3-алкоксикарбонилхроман-4-онов **80** путем [4+1] циклоприсоединения изонитрилов к 3-карбоксихромонам **8** с последующим нуклеофильным раскрытием интермедиата **A** под действием спиртов [75]. С наибольшими выходами эти соединения образуются в присутствии катализатора $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ при микроволновом излучении (MW) в растворе ТГФ (схема 1.39). При

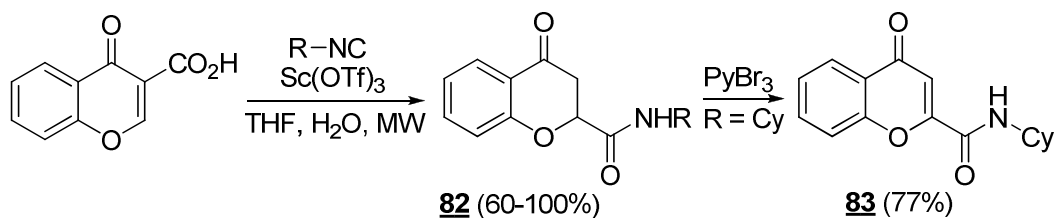
использовании в качестве нуклеофила воды образующаяся β -кетокислота подвергается

Схема 1.39



декарбоксилированию и дает хроман-4-он-2-карбоксамиды **82** (схема 1.40), некоторые представители которых превосходят по антиоксидантной активности витамин Е и препарат Тролокс [76]. Стоит отметить, что хроманоны **80** и **82** могут быть окислены трибромидом пиридиния (PyBr₃) до соответствующих хромон-2-карбоксамидов **81** и **83** с высокими выходами [75].

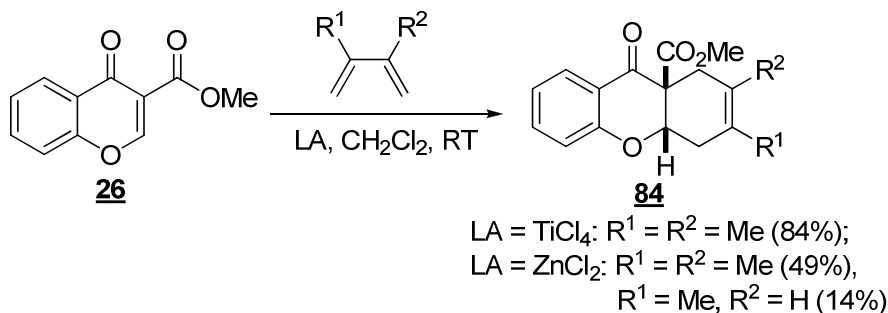
Схема 1.40



1.2.2. Эфиры хромон-3-карбоновой кислоты в реакциях циклоприсоединения

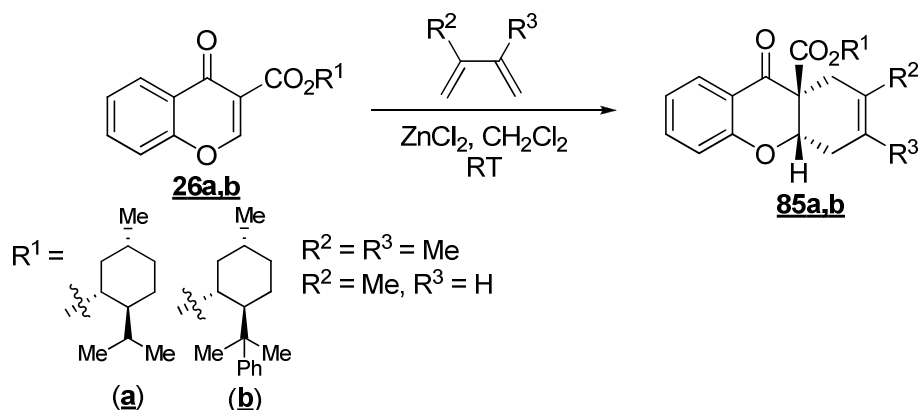
[4+2] Циклоприсоединение. Реакцию циклоприсоединения между метиловым эфиром хромон-3-карбоновой кислоты и диенами изучали Креминс и Оката [29, 77]. Было установлено, что эфир **26** в присутствии кислот Льюиса реагирует с диметилбутадиеном и изопреном, образуя дигидроксантеноны **84** (схема 1.41).

Схема 1.41



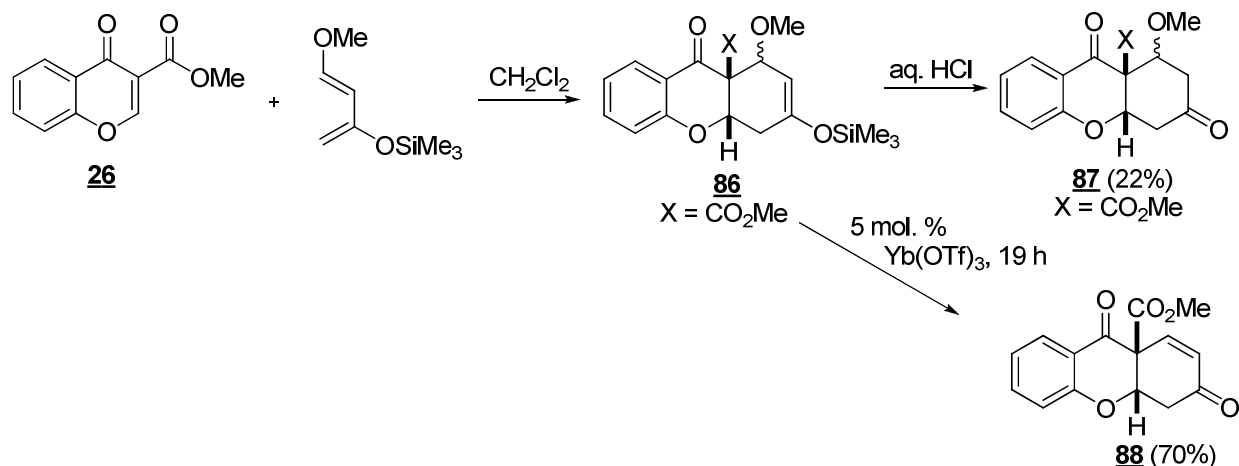
Японские исследователи [77] осуществили асимметрическое [4+2] циклоприсоединение изопрена и диметилбутадиена к эфирам хромон-3-карбоновой кислоты и спиртов, содержащих асимметрический центр (схема 1.42). Так, реакции диметилбутадиена с эфирами **26a,b** и изопрена с **26b** в CH_2Cl_2 в присутствии ZnCl_2 при RT протекают стереоселективно и с высокими выходами (61–83%), причем в случае использования **26b** диастереомерный избыток составляет более 98%. Установлено, что продукт **85b** имеет 2*S*,3*S*-конфигурацию.

Схема 1.42



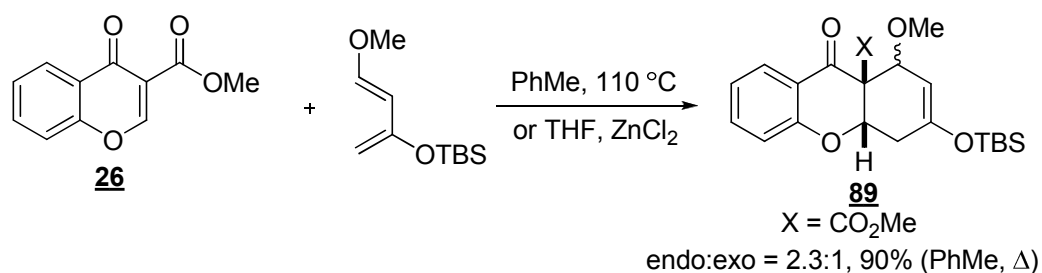
Взаимодействие с диеном Данишевского не требовало присутствия кислот Льюиса, однако для завершения реакции потребовалось несколько дней (схема 1.43). Полученные аддукты **86** при обработке соляной кислотой в ТГФ десилилируются, образуя смесь стереомерных метоксикетонов, один из которых, **87**, был выделен с выходом 22%. Позднее было найдено [78], что продукт полного гидролиза, енон **88**, может быть получен при действии на циклоаддукт **86** каталитических количеств $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в толуоле (выход 70%).

Схема 1.43



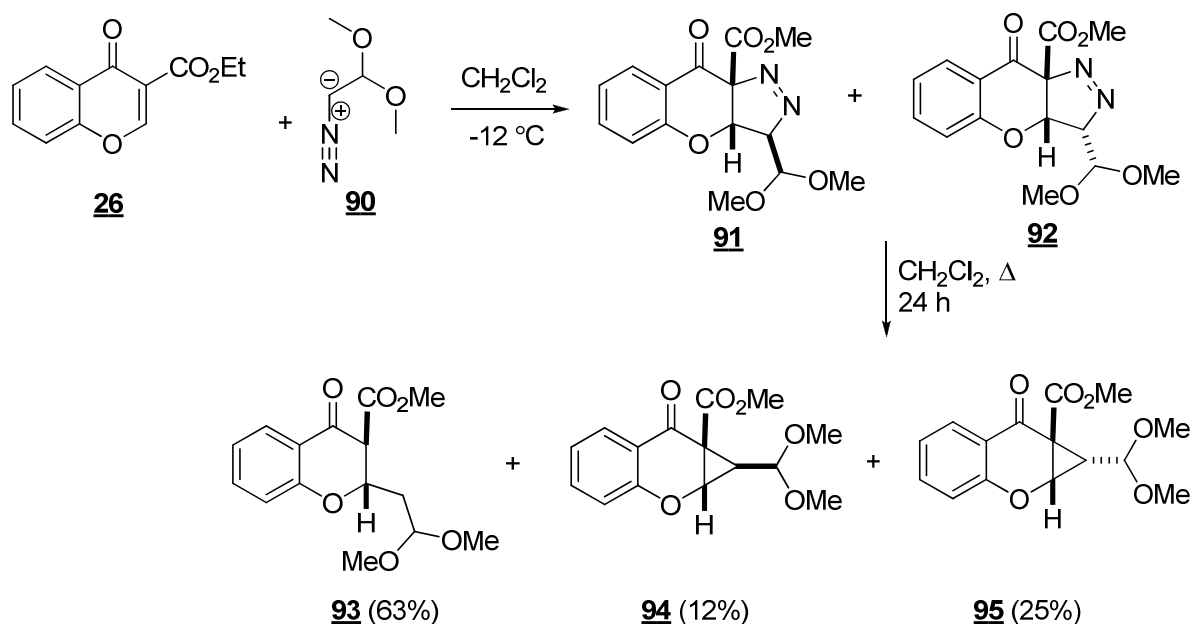
Реакция метилового эфира **26** с диеном Данишевского, содержащим в положении 3 *трет*-бутилдиметилсилилокси группу (схема 1.44), проходит как при кипячении в толуоле, так и при катализе кислотами Льюиса в ТГФ при 0 °С и дает смесь *экзо*- и *эндо*- аддуктов **89** (соотношения *эндо*:*экзо* равны 2,3:1 и 8:1, соответственно) [79].

Схема 1.44



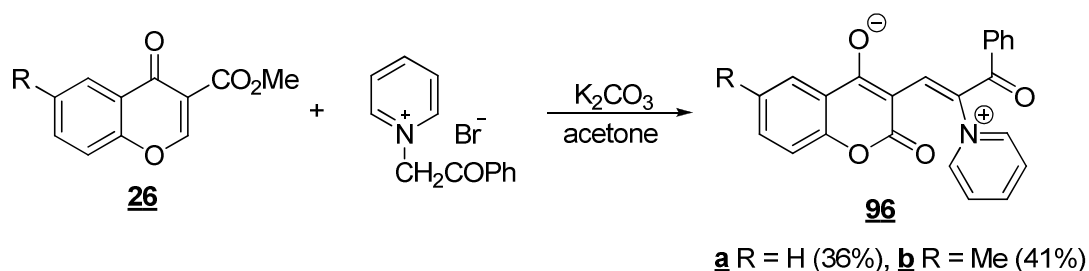
[3+2] Циклоприсоединение. Известны лишь два примера реакций [3+2] циклоприсоединения с участием эфиров хромон-3-карбоновой кислоты. Так, взаимодействие с диазоацеталем **90** (схема 1.45) протекает количественно и приводит к смеси продуктов, которые были охарактеризованы как пиразолины **91** и **92** [80]. Выделить эти пиразолины в чистом виде не удалось, поскольку они являются термически нестабильными. Интересно, что при нагревании изомеры разлагаются с различной скоростью: **92** переходит в указанную смесь продуктов уже при 0 °С, тогда как для полного разложения **91** требуется нагрев до 40 °С. Действие на эту смесь нитрата церия-аммония (CAN) в ацетоне при –12 °С приводит к смеси, содержащей те же продукты и 12% исходного эфира **26**.

Схема 1.45



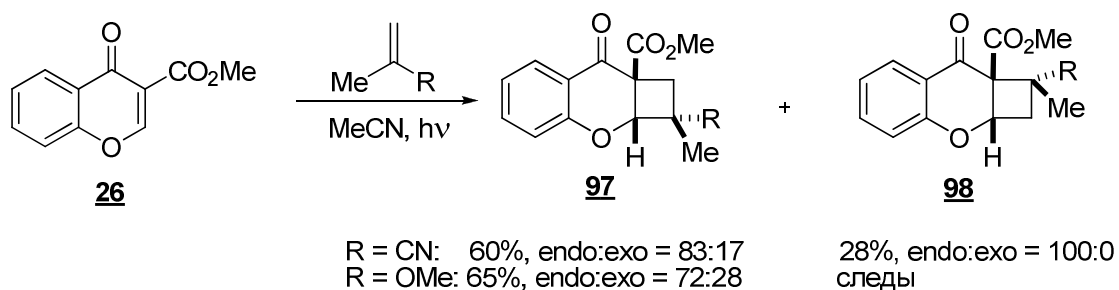
При кипячении с фенацилидом пиридиния в присутствии оснований метиловый эфир хромон-3-карбоновой кислоты образует высокостабилизированный илид **96** (схема 1.46) [73].

Схема 1.46



[2+2] Циклоприсоединение. Облучение эфира **26** в присутствии различных алкенов ультрафиолетовым светом вызывает реакцию [2+2] циклоприсоединения и приводит к цикlobутанам **97** и **98** (схема 1.48). Реакция протекает нерегиоселективно; среди стереоизомеров преобладают *эндо*-аддукты (схема 1.47) [81].

Схема 1.47

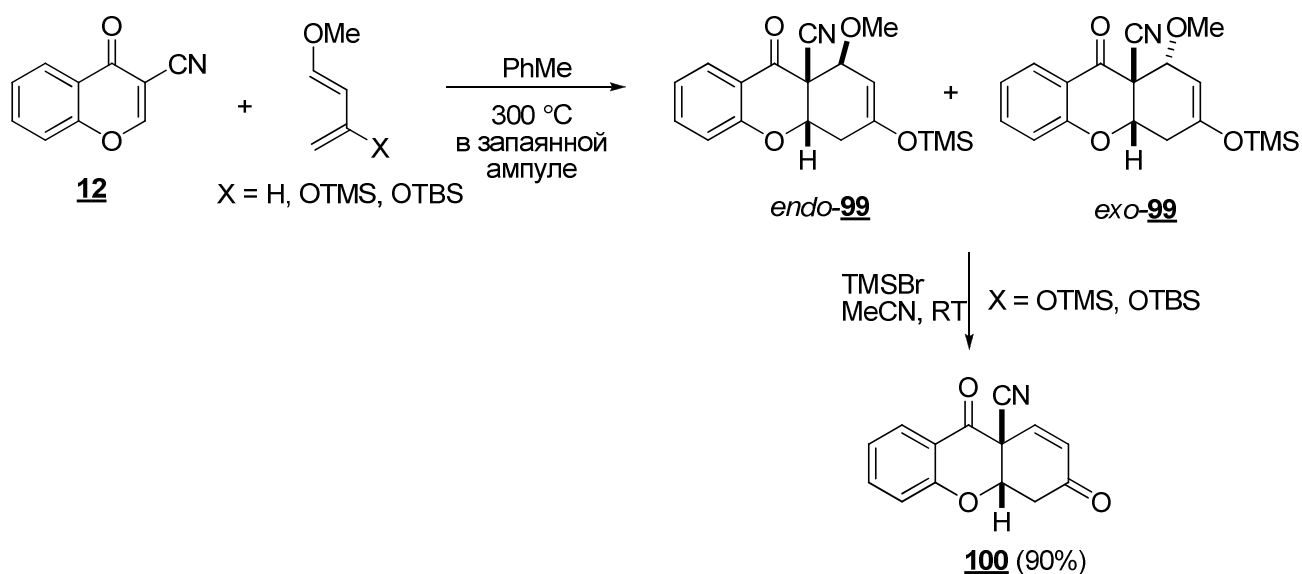


1.2.3. Хромон-3-карбонитрил в реакциях циклоприсоединения

[4+2] Циклоприсоединение. Реакция Дильса-Альдера с участием 3-цианохромона **12** и различных диенов исследовалась Хсунгом и сотр. 3-Цианохромон в толуоле в запаянной ампуле при 200–300 °С с диенами Данишевского (1-метокси-3-триметилсилилокси-1,3-бутадиеном и 1-метокси-3-*трет*-бутилдиметилсилилокси-1,3-бутадиеном) образует аддукты **99** в виде смеси стереоизомеров с соотношением *эндо*:*экзо* 1:2 и 1.3:1, соответственно [82, 83]. Осуществить гидролиз полученных силиловых эфиров енолов **99** оказалось непросто, поскольку в большинстве попыток он останавливался на стадии метоксикетонов; только обработка TMSBr в ацетонитриле при комнатной температуре позволила выделить енон **100** с выходом 90% (схема 1.48).

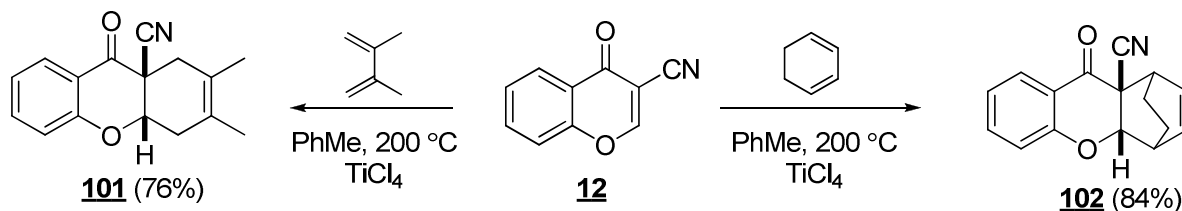
3-Цианохромон также реагирует с 1-метоксибутадиеном в тех же условиях (соотношение *эндо*- и *экзо*- аддуктов 92:8). Стереохимический результат циклоприсоединения 3-цианохромона к электронодонорным диенам, как было показано [84], зависит от концентрации диенофила. Поскольку полученные циклоаддукты являются структурными аналогами такрина, была определена их активность в отношении ацетилхолинэстеразы [85].

Схема 1.48



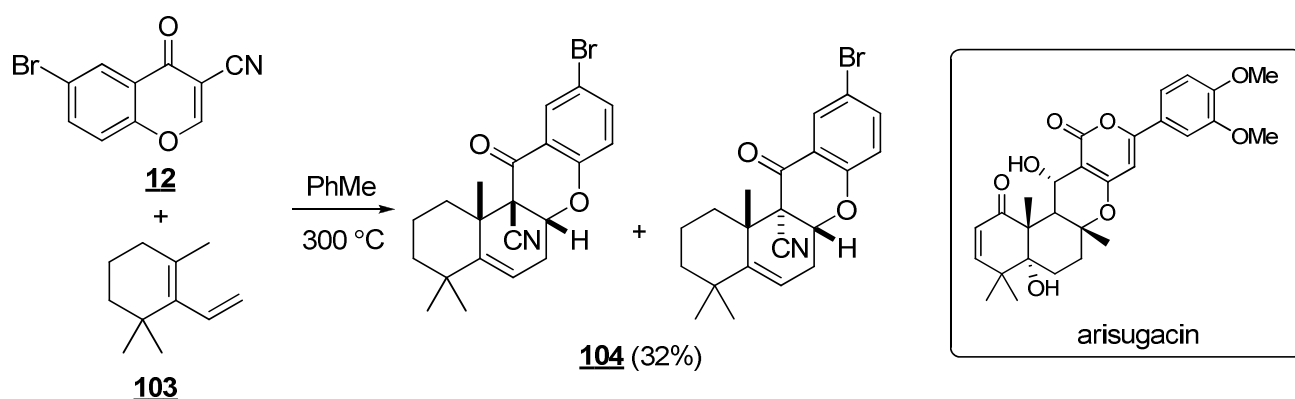
Реакции Дильса-Альдера с 2,3-диметилбутадиеном и циклогексадиеном (схема 1.49) требуют присутствия кислот Льюиса и протекают с подавляющим преобладанием *эндо*-аддуктов **101** и **102** (94:6 и более) [82].

Схема 1.49



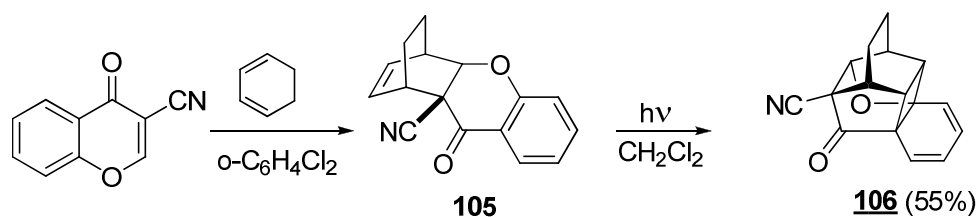
В работе Хсунга [82] также был продемонстрирован потенциал использования [4+2] циклоприсоединения с участием 3-цианохромон в качестве диенофилов в синтезе по конвергентной схеме трициклической системы арисугацина, селективного ингибитора ацетилхолинэстеразы (схема 1.50).

Схема 1.50



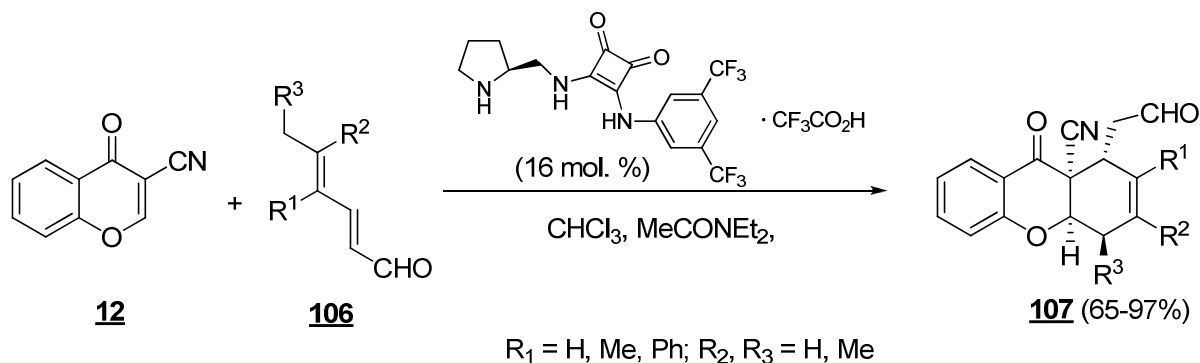
При кипячении с циклогексадиеном в *o*-дихлорбензоле в отсутствие катализаторов, 3-цианохромон образует смесь стереоизомеров. Эндо-аддукт **105**, выделенный хроматографически, при облучении УФ-светом претерпевает внутримолекулярную [2+2] арен-алкеновую фотоциклизацию в **106** (схема 1.51), который может выступать в качестве диена в дальнейших превращениях [71,86].

Схема 1.51



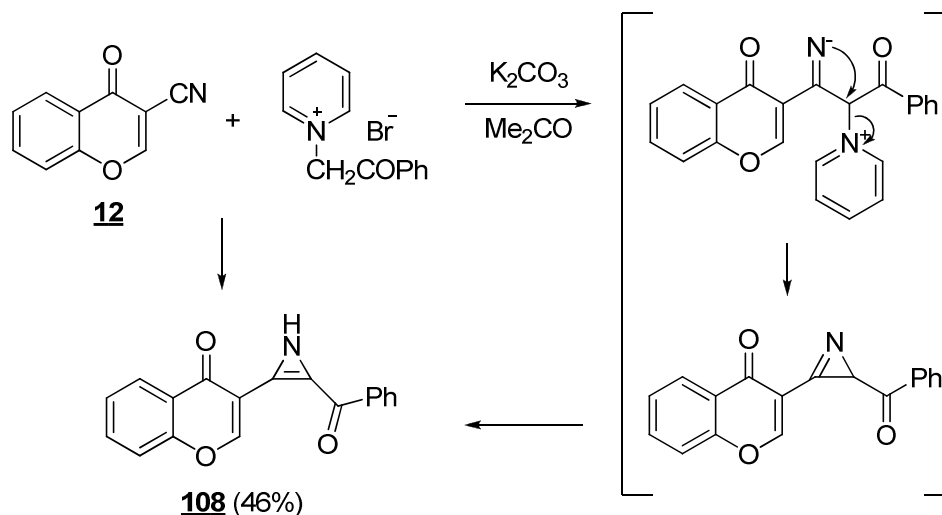
Цианохромон **12** способен вступать в стереоселективную реакцию [4+2] циклоприсоединения с диеналями **106** в присутствии катализатора на основе диамида квадратной кислоты, образуя дигидроксантеноны **107** с 90% энантиомерным избытком и 20-кратным преобладанием приведенного диастереомера (схема 1.52) [87].

Схема 1.52



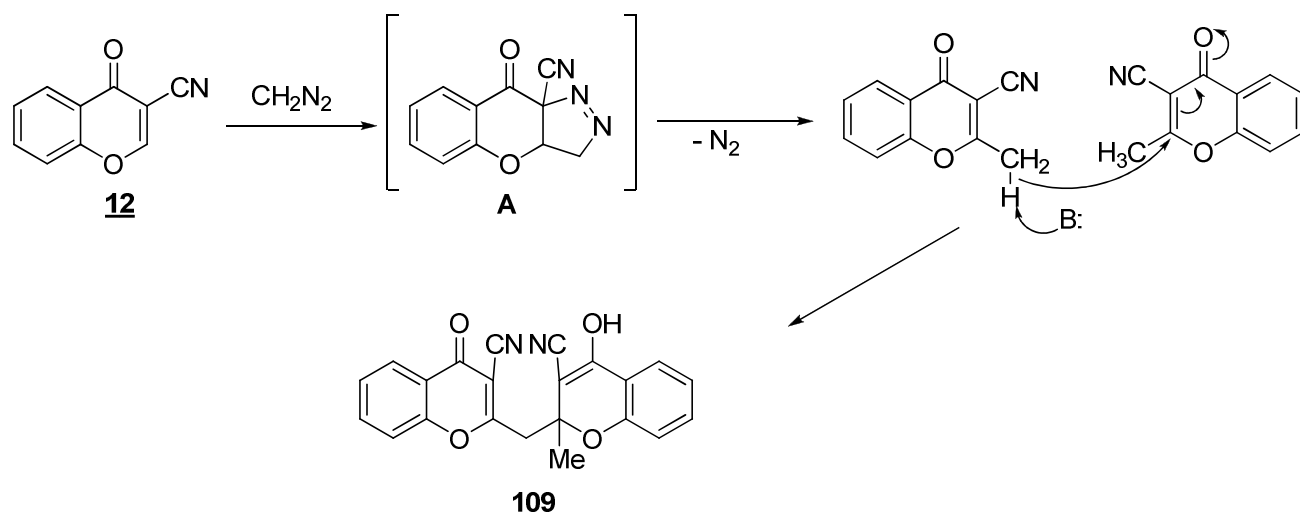
[3+2] Циклоприсоединение. Хотя фенацилид пиридиния в основных условиях способен вести себя как диполь в реакциях [3+2] диполярного циклоприсоединения, его взаимодействие с 3-цианохромомом **12** в ацетоне в присутствии поташа, по мнению авторов, идет по механизму нуклеофильного 1,2-присоединения по цианогруппе и в результате циклизации и 1,3-водородного сдвига приводит к азирину **108** [73] (схема 1.53).

Схема 1.53



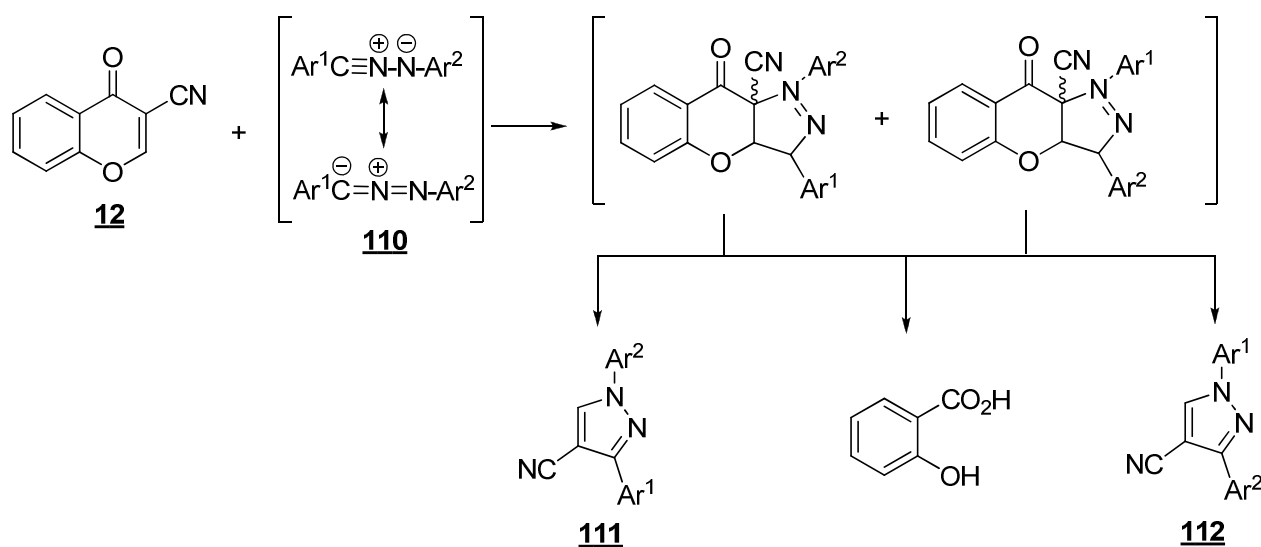
Диазометан присоединяется по двойной связи 3-цианохромона с образованием интермедиата **A** (схема 1.54), который элиминирует азот и претерпевает 1,3-водородный сдвиг, в результате чего образуется 2-метил-3-цианохромон. Последний в присутствии оснований, которыми могут выступать диазометан или промежуточный пиразолин, присоединяется по Михаэлю ко второй молекуле с образованием биссированного продукта **109** [88]. Диазометан, диазоэтан, 2-диазопропан и *трет*-бутилдиазометан вызывают алкилирование 6-метил-3-цианохромона по положению 2 с выходами 90-94% [89].

Схема 1.54



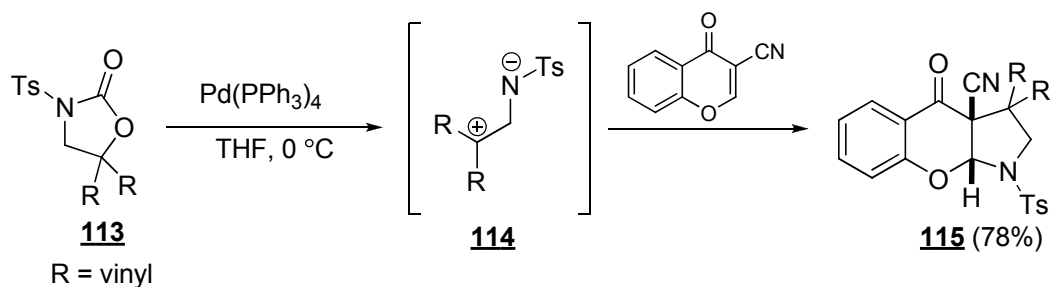
3-Цианохромон также реагирует с диарилнитрилиминами **110**, которые могут быть изображены в виде двух резонансных структур (схема 1.55). Образующиеся аддукты путем ретро-реакции Дильса-Альдера превращаются в 4- и 5-цианопиразолы **111** и **112** и кетен, образующий в результате гидратации салициловую кислоту [90].

Схема 1.55



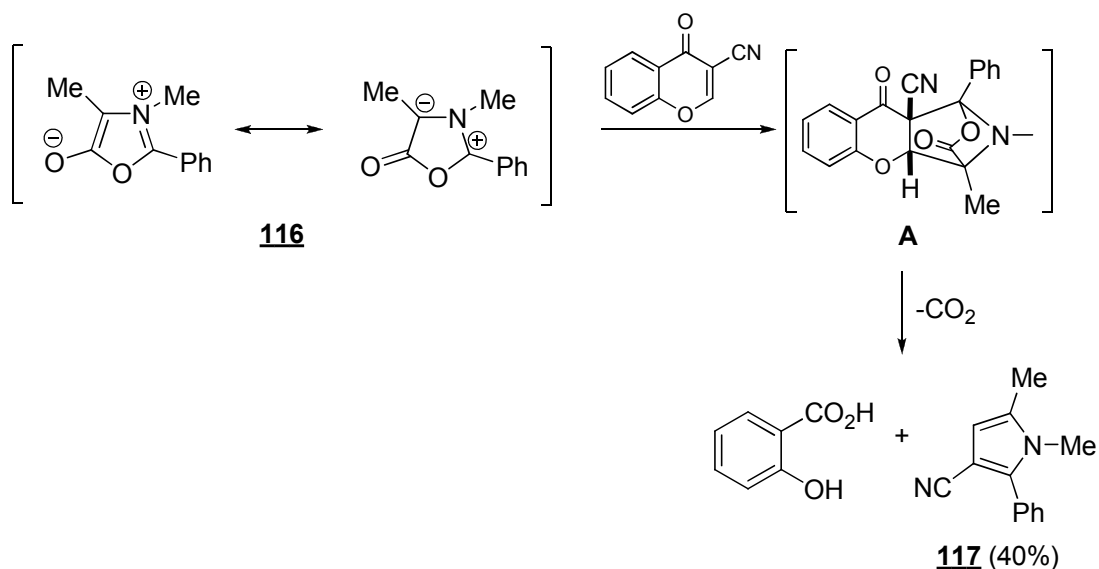
N-Тозил-5,5-дивинилоксазолидин-5-он **113** ($\text{R} = \text{CH}=\text{CH}_2$), получаемый из *N*-Вос-глицината последовательной обработкой винилмагнийбромидом, *tert*-бутилатом калия и тозилхлоридом, декарбоксилируется в присутствии комплексов палладия (0), образуя с 3-цианохромомом замещенный пирролидинохроманон **115** (схема 1.56). Палладиевый катализатор в этой реакции вызывает декарбоксилирование оксазолидинона и образование 1,3-диполя **114**, который стереоселективно присоединяется по двойной связи пиранового кольца 3-цианохромона с образованием аддукта **115** [91].

Схема 1.56

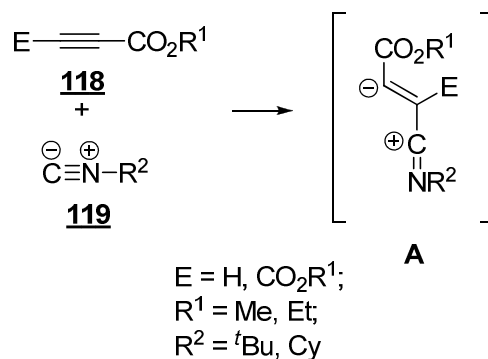


Дипольное циклоприсоединение 3,4-диметил-2-фенилоксазолий-5-олатов (мюнхнонов) **116** к 3-цианохроному исследовал Кордаро и сотр. [92]. Мюнхнон в виде преобладающей структуры **B** образует с 3-цианохроном *эндо*-аддукт **A**, претерпевающий декарбосилирование и распад с образованием конечных продуктов – пиррола **117** и салициловой кислоты (схема 1.57).

Схема 1.57

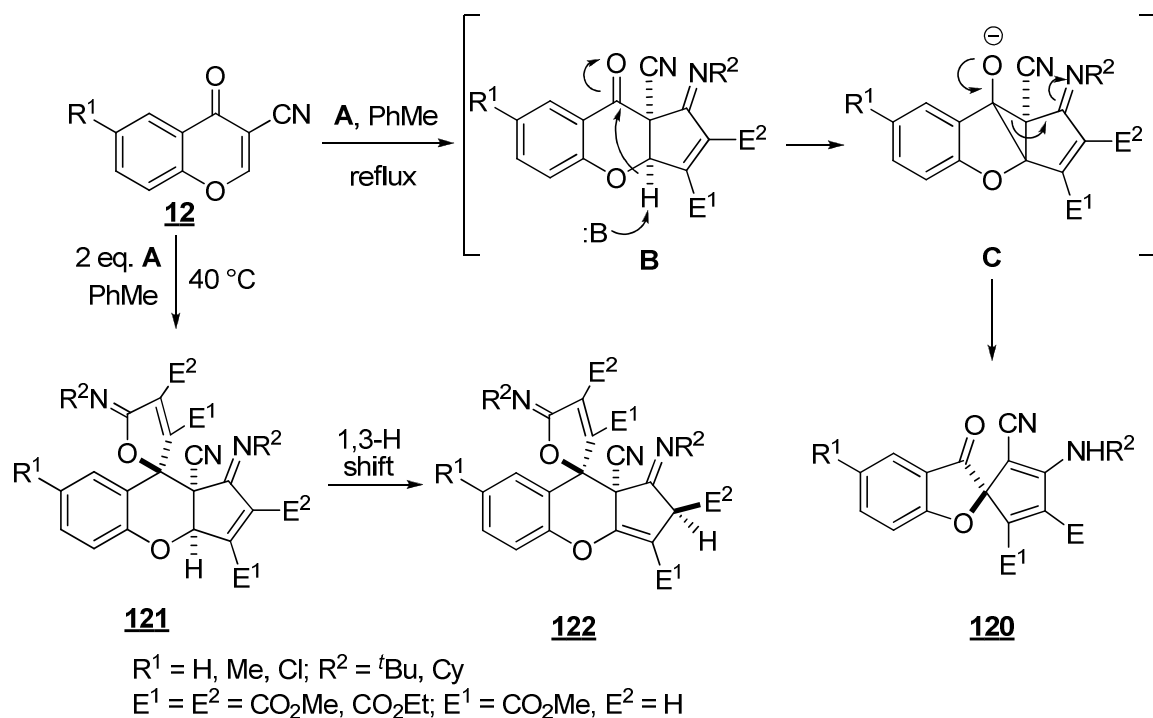


Реакция между 3-цианохроном, эфирами ацетиленкарбоновых кислот **118** и изонитрилом **119** в молярном соотношении 1:1,2:1,2 приводит к единственному продукту – спиробензофурану **120** (схема 1.59). В данном случае участвующий в циклоприсоединении диполь генерируется из изонитрила и эфира (схема 1.58); образующийся циклоаддукт **B** в



присутствии основания (в качестве которого может выступать изонитрил) перегруппировывается с участием интермедиата **C** в спиро-продукт **120**. При использовании в этой реакции эфиров ацетилендикарбоновой кислоты ($E = \text{CO}_2\text{Me}$ или CO_2Et) выходы продуктов составляют 56–64%; менее активный эфир пропаргиловой кислоты ($E = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$) дает продукт **120** с выходом ниже 20% [93].

Схема 1.59



Проведение этой же реакции в толуоле при 40 °С с участием 2 экв. диполя **A** приводит к спирохроменам **121** или **122**, в зависимости от заместителей R^1 и R^2 (но не к их смеси) с выходами 60–80% [94]. Выделение таких продуктов было неожиданным для авторов, поскольку хорошо известно, что хромоны с электроноакцепторными группами в положении 3 вступают в реакции по связи 2,3 или атому С-2, не затрагивая карбонильную группу.

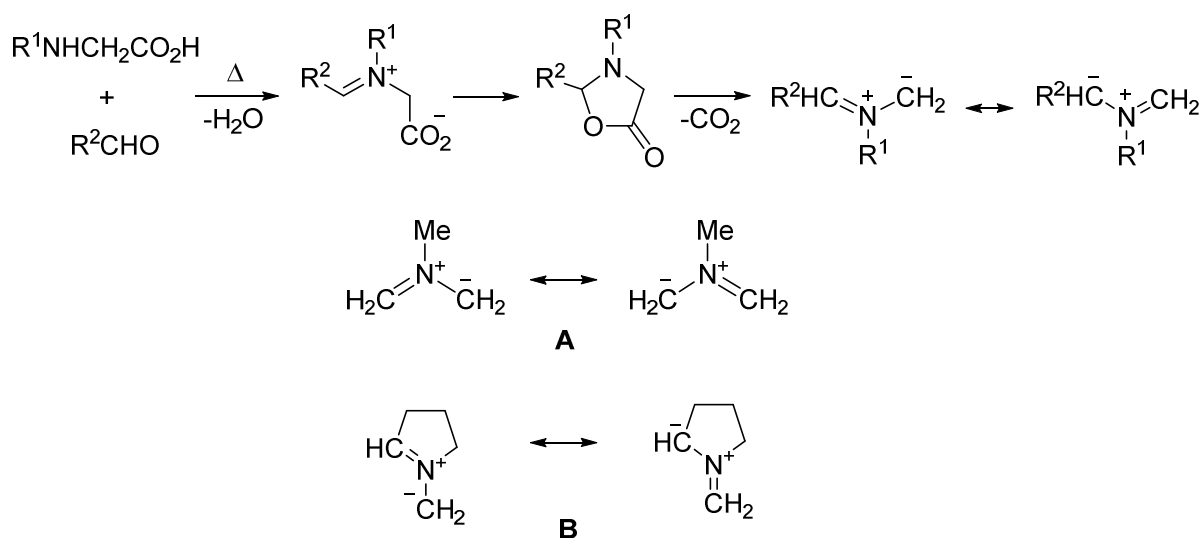
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Хромоны в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

2.1.1. Реакции хромонов с нестабилизированными азометин-идами из саркозина/формальдегида и пролина/формальдегида

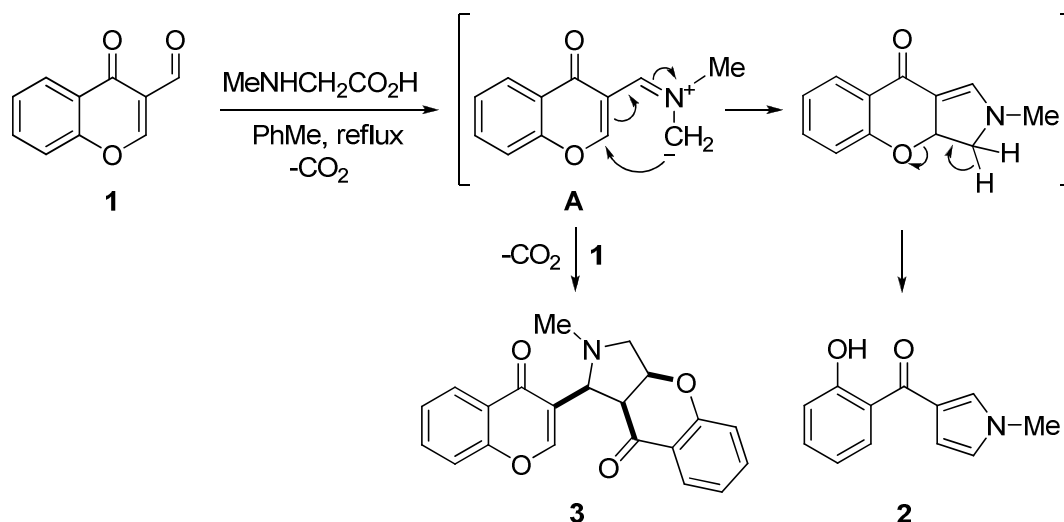
Азометин-илиды – 1,3-диполи с электронами, распределенными по системе углерод-азот-углерод. Они способны легко присоединяться к различным диполярофилам, что приводит к образованию пятичленных гетероциклов – пирролидинов, пирролинов и пирролов [95, 96]. Одним из наиболее удобных путей генерации нестабилизированных азометин-илидов, которые в отличие от стабилизированных азометин-илидов не содержат в своем составе электроноакцепторного заместителя, является конденсация *N*-замещенных α -аминокислот и карбонильных соединений [97]. Так, из саркозина (*N*-метилглицина) или пролина и формальдегида образуются азометин-илиды **A** и **B**, соответственно (схема 2.1).

Схема 2.1



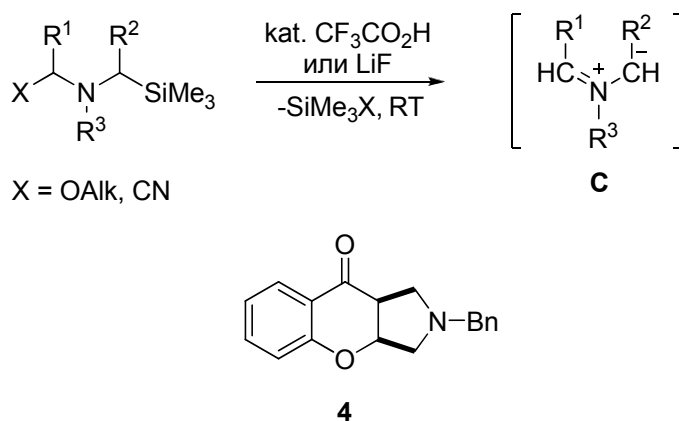
Известно, что взаимодействие 3-формилхромона **1** с саркозином в отсутствие других карбонильных соединений приводит к образованию в качестве интермедиата хромон-содержащего азометин-ида **A**, внутримолекулярное циклоприсоединение которого приводит к замещенному пирролу **2**. Также был выделен продукт присоединения ида **A** к другой молекуле 3-формилхромона **1** (соединение **3**, схема 2.2) [98].

Схема 2.2



Еще одним методом получения нестабилизированных азометин-илидов **C** может служить разложение кремнийорганических соединений в присутствии фторид-ионов или трифторуксусной кислоты [99–101] (схема 2.3). Циклоаддукт **4**, полученный таким способом из незамещенного хромона и *N*-бензил-*N*-(цианометил)-*N*-[(триметилсилил)метил]амин, впервые упоминается в статье французских авторов [102], однако методика его получения не приводится. Других данных о взаимодействии хромонов с азометин-илидами нам найти не удалось.

Схема 2.3



На основании литературных данных, а именно, результатов Граундвотера и сотр. [103, 104], которые продемонстрировали, что γ -пироны могут образовывать циклоаддукты в трехкомпонентной реакции с саркозином и параформальдегидом, а также исследований по циклоприсоединению азометин-илидов к кумаринам, проведенных в нашей лаборатории [105], мы посчитали, что хромоны, вероятно, тоже могут выступать в качестве субстрата в этой реакции. Принимая во внимание результаты работ [106–108], мы предположили, что введение сильных электроноакцепторных заместителей, таких как CF_3 , CO_2Me , $\text{CON}(\text{CH}_2)_5$ и CN в

положения 2 и 3 хромоновой системы увеличит реакционную способность C=C связи по отношению к нестабилизированным азометин-иридам.

С целью получения представителей редкого класса соединений, 1-бензопирано[2,3-с]пирролидинов, мы изучили реакции азометин-иридов, получаемых двумя способами, с 2- и 3-замещенными хромонами в качестве диполярфилов. Кипячение 2-замещенных хромонов **5a–c** или 3-замещенных хромонов **5d–f** (1 экв.), саркозина (1 экв.) и параформальдегида (1.5 экв.) в бензоле в течение 4 ч с азеотропной отгонкой выделяющейся воды приводит к образованию ранее неизвестных бензопиранопирролидинов **6a–f** с выходами 46–89% (схема 2.4, таблица 2.1). Параформальдегид для этих реакций всегда брался в избытке, поскольку формальдегид, образующийся в результате его деполимеризации, испаряется и в заметных количествах покидает реакционную среду.

Стереохимия полученных соединений выведена на основании известных данных [103, 104, 106-108] и склонности к образованию *цис*-сочленения нового пирролидинового кольца в результате синхронности реакций азометин-иридов с алкенами. Обработка продуктов **6a–f** сухим хлороводородом, получаемым из изопропанола и ацетилхлорида, или щавелевой кислотой в ацетоне позволила выделить эти жидкие при обычных условиях пирролидины в виде аналитически чистых гидрохлоридов или гидрооксалатов, не прибегая к хроматографическим методам очистки.

Схема 2.4

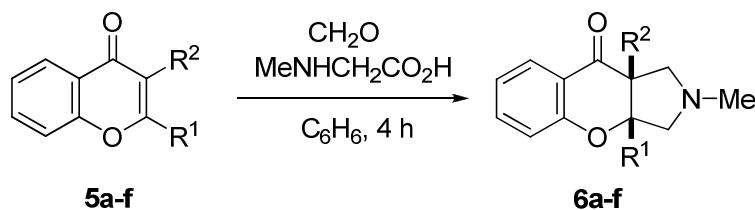


Таблица 2.1. Синтез бензопиранопирролидинов **6a–f**

Хромон	R ¹	R ²	Продукт	Выход (%)
5a	CO ₂ Et	H	6a	89 ^a
5b	CF ₃	H	6b	63 ^b
5c	(CF ₂) ₂ H	H	6c	46 ^a
5d	H	CO ₂ Me	6d	88 ^b
5e	H	CON(CH ₂) ₅	6e	89 ^a
5f	H	Br	6f	72 ^a

^a Выход гидрохлорида.

^b Выход гидрооксалата.

Структура продуктов **6a–f** установлена при помощи спектральных и физико-химических методов анализа: ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C, масс-спектрологии, ИК-спектрологии и элементного анализа. В спектрах ¹H ЯМР этих продуктов помимо сигналов ароматических

протонов наблюдаются характерные дублеты дублетов при δ 3.48–3.61 м.д. ($J = 8.7, 6.0$ Гц), соответствующие атому Н-9а для **6a–c**, и δ 5.12–5.35 м.д. ($J = 7.0, 4.5$ Гц), соответствующие атому Н-3а в соединениях **6d–f**, сигналы двух метиленовых групп – два дублета дублетов и два дублета, а также синглет метильной группы (см. рис. 2.1, 2.2).

В случае использования в этой реакции незамещенного хромона **5g** или 6-нитрохромона **5h** отмечалось значительное снижение конверсии; хотя присутствие ожидаемых продуктов в реакционной смеси было зафиксировано спектральными методами, выделить их не удалось. Более донорные 2-метилхромон и флаван вообще не вступили в реакцию с саркозином и параформальдегидом. Таким образом, мы показали, что присутствие электроноакцепторной группы в положении 2 или 3 хромона является обязательным. Реакцию циклоприсоединения с участием *N*-незамещенного амида хромон-3-карбоновой кислоты осуществить также не удалось, что, возможно, связано с его кислотностью и низкой растворимостью этого соединения в бензоле; сама хромон-3-карбоновая кислота в реакции с илидом **A** образует смесь неидентифицируемых продуктов.

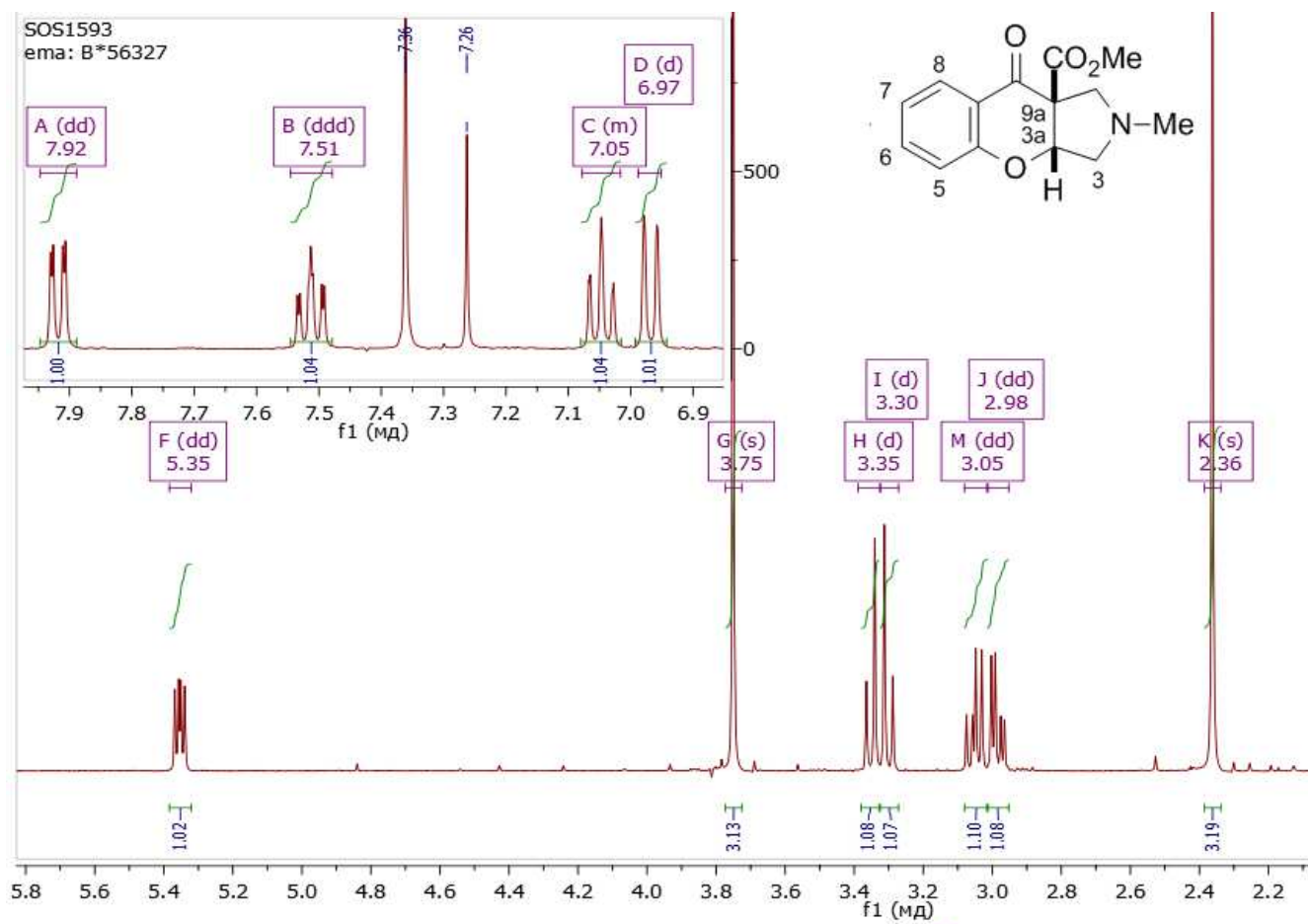


Рисунок 2.1. Спектр ^1H ЯМР соединения **6d**, продукта присоединения азометин-илида **A** к метилому эфиру хромон-3-карбоновой кислоты **5d**.

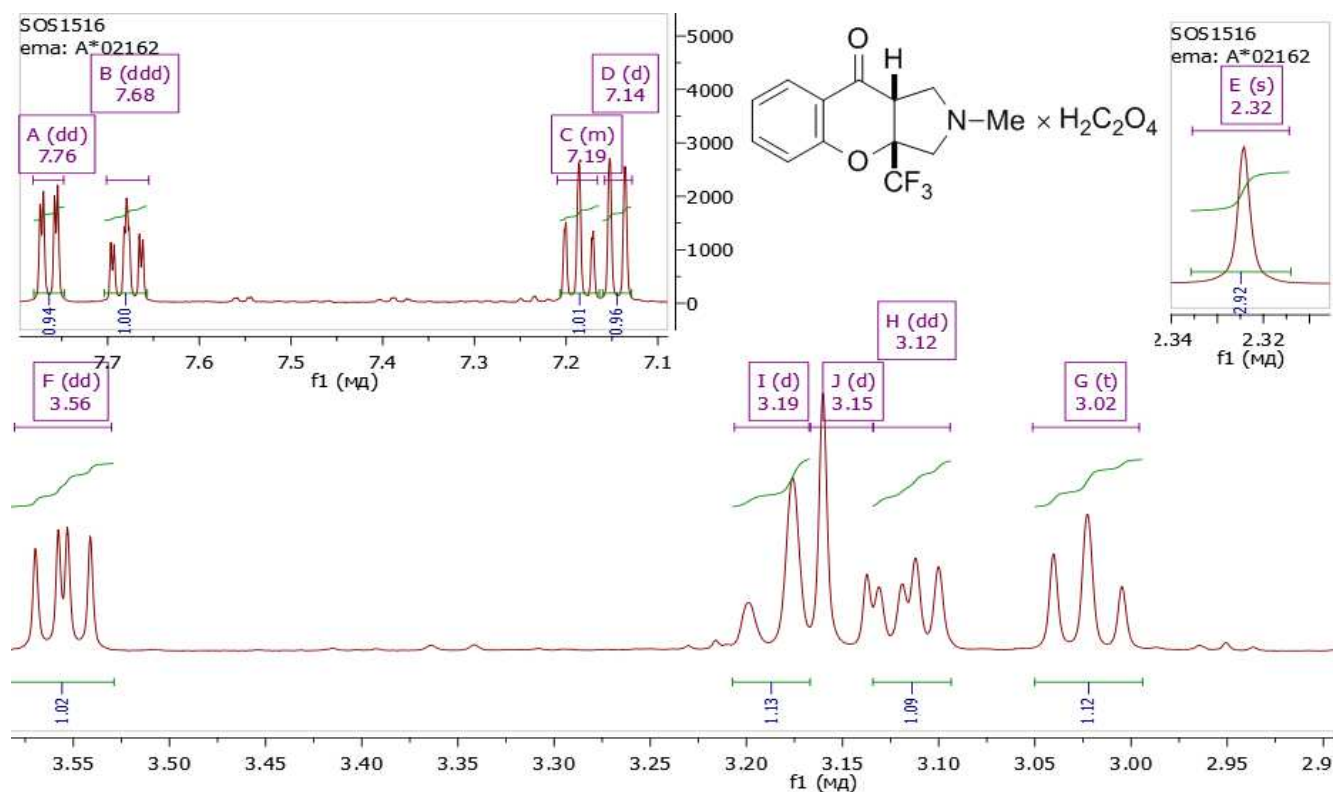
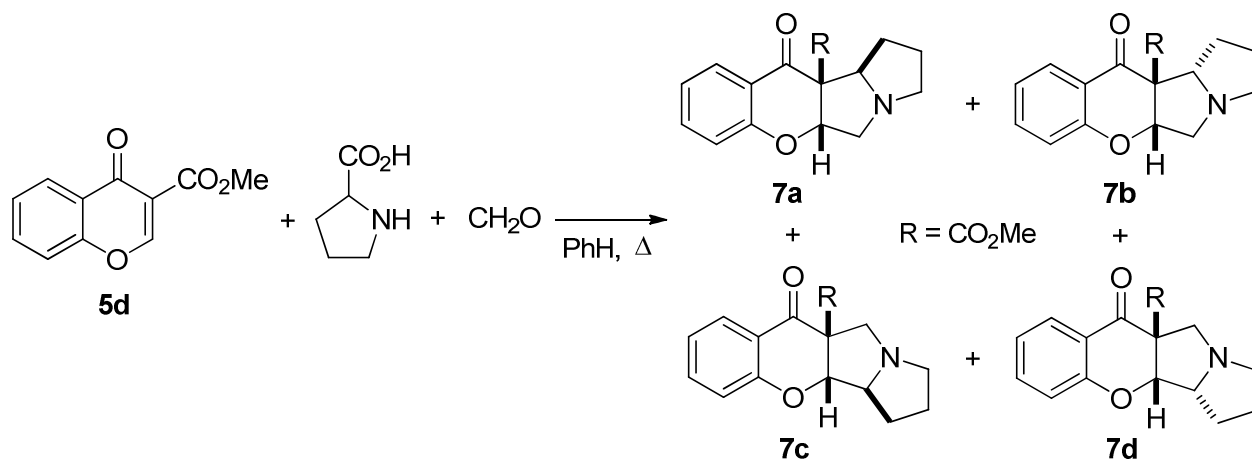


Рисунок 2.2. Спектр ^1H ЯМР соединения **6b**, продукта присоединения азометин-ирида **A** к 2-трифторметилхромону **5b**.

В ходе данного исследования нами также было изучено поведение в реакции циклоприсоединения азометин-ирида **B**, получаемого из пролина и формальдегида, с использованием хромона **5d** в качестве диполярофила. Мы нашли, что в этой реакции образуется смесь тетрациклических пирролизидинов **7a–d**. Согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии необработанная реакционная смесь состоит из четырех регио- и стереоизомеров со стереохимией, приведенной на схеме 2.5. Основными продуктами реакции оказались **7a** и **7b**; минорные изомеры **7c** и **7d** находятся с ними в соотношении 4:4:1:1. Две пары региоизомеров легко различимы, поскольку сигналы протонов их центральных пирролидиновых колец имеют разную мультиплетность (в соединениях **7c** и **7d** присутствует изолированная метиленовая группа). Аналогичным образом, неселективно, вступает в реакцию с азометин-иридом **B** и хромон **5e**.

Схема 2.5



Преобладающие в смеси продукты **7a,b** имеют гетероциклическую систему, лишь на одну метиленовую группу структурно отличающуюся от скелета алкалоидов элеокарпина и изоэлеокарпина (рис. 2.3), выделенных из растения *Elaeocarpus fuscoides* и обладающих анальгетическим эффектом [109]. Это дает основания полагать, что полученные нами вещества являются перспективными для создания на их основе новых анальгетических препаратов.

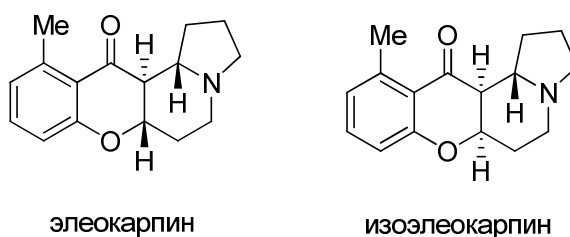


Рисунок 2.3. Структура природных алкалоидов элеокарпина и изоэлеокарпина.

2.1.2. Особенности взаимодействия хромон-3-карбонитрила с нестабилизированными азометин-идами

Взаимодействие 3-цианохромонов **8a–c** (их синтез и реакционная способность освещены в обзоре [110]) с азометин-идами имеет более сложный характер. Мы установили, что 3-цианохромон **8a** (1 экв.) с саркозином (1 экв.) и параформальдегидом (1.5 экв.) в описанных выше условиях дает в качестве основного продукта реакции (92%) моноаддукт **9a**, но также происходит образование минорного продукта (8%), который мы идентифицировали по сигналам в спектре ЯМР ^1H как образовавшийся в результате двойного [3+2] циклоприсоединения спиро-оксазолидин **10a** (схема 2.6). С целью получения чистого бисаддукта **10a**, мы стали повторять этот синтез, увеличивая количества вводимых в реакцию саркозина и параформальдегида. Процентные содержания в необработанной реакционной

смеси моно- и бис-аддуктов, полученных при использовании различных соотношений исходных веществ, приведены в таблице 2.2.

Схема 2.6

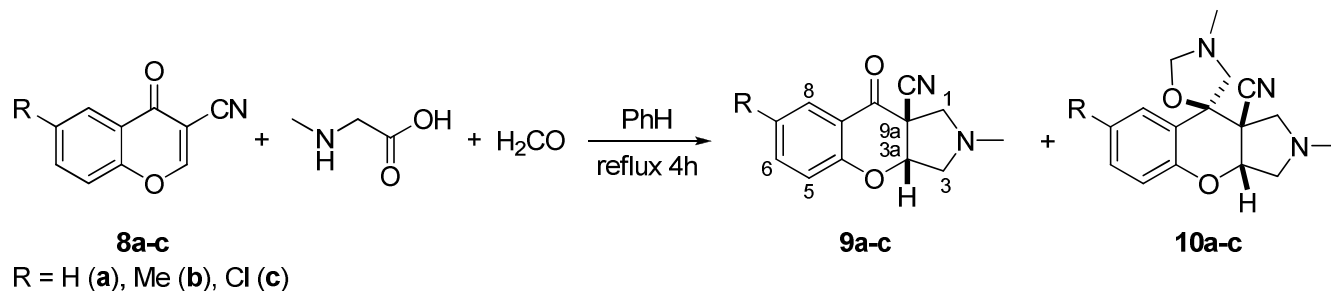


Таблица 2.2. Состав продуктов реакции **8a** с саркозином и формальдегидом при различных соотношениях реагентов

Число экв. саркозина	Число экв. формальдегида	Соотношение 9a:10a (по данным ЯМР ^1H)
1	1.5	92:8
1.2	1.7	80:20
3	6	26:74
6	10	0:100

Таким образом, мы установили, что бис-аддукт **10a** может быть получен в чистом виде без дополнительной очистки в виде одного диастереомера (стереохимия приведена на рис. 2.4) с почти количественным выходом только в случае использования большого избытка саркозина (6 экв.) и параформальдегида (10 экв.). Подобные реакции с 6-замещенными 3-цианохромономы **8b,c** дали моно- и бис-аддукты **9b,c** и **10b,c** с хорошими выходами (табл. 2.3). Соединение **10b** не было выделено в аналитически чистом виде из-за присутствия небольшого количества моноаддукта **9b** (около 10% по данным ЯМР), но эта примесь не повлияла на его дальнейшие превращения. Следует отметить, что получение бис-аддуктов возможно только в случае использования 3-цианохромонов **8**, в то время как циклоприсоединение с участием хромонов **5** останавливается на стадии моноаддуктов или приводит к неидентифицируемой смеси.

Циклоприсоединение по карбонильной группе протекало стереоселективно по менее стерически затрудненной поверхности бензопиранопирролидинов **9**, с образованием оксазолидинов **10** с R*-конфигурацией при C-9. Такая конфигурация является подходящей для последующей циклизации с участием цианогруппы. Наиболее явным свидетельством в пользу стереохимии соединений **10** являются данные ^1H ЯМР спектроскопии, представленные на рис. 2.4. Как можно увидеть из приведенных данных, атомы H при C-3 и C-4' легко различимы благодаря дезэкранирующему эффекту цианогруппы при C-9a. Следует отметить, что цианогруппа ведет себя аналогично карбоксиметильной группе и распространяет дезэкранирующий эффект на 1,2- и 1,3-*цис*-атомы водорода [111-113]. Так, химические сдвиги

сигналов атомов H^a-3 и H^b-3 , также как и H^a-4' и H^b-4' согласуются с приведенной стереохимической конфигурацией при C-9 (он же C-5'). В противном случае, сигналы атомов водорода при C-4' должны были бы иметь химические сдвиги в районе 2.5 м.д. Примечательным является и тот факт, что сигналы протонов бензольного кольца бис-аддуктов **10** несколько смещены в сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах моноаддуктов.

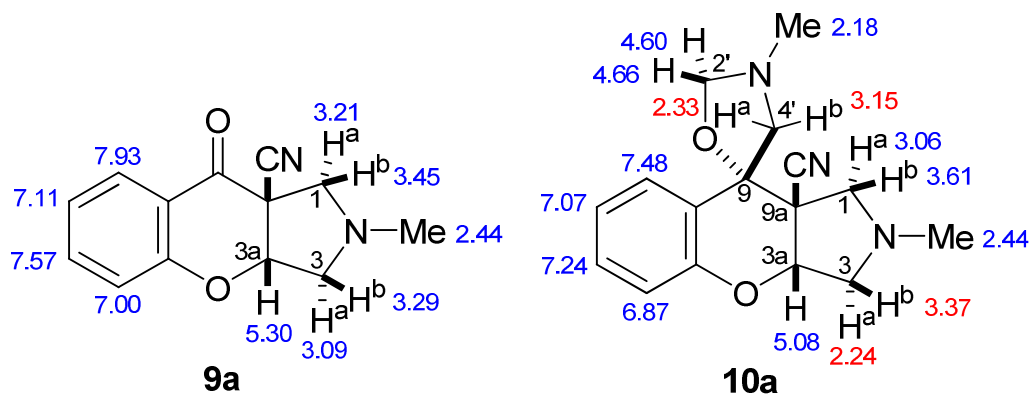


Рисунок 2.4. Химические сдвиги 1H ЯМР соединений **9a** и **10a** ($CDCl_3$)

Дополнительным подтверждением структуры бис-аддуктов **10** является наличие в ИК-спектре этих соединений полосы поглощения цианогруппы ($\approx 2240\text{ см}^{-1}$) и отсутствие полос поглощения в области $1600\text{--}1700\text{ см}^{-1}$. Все эти данные, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о том, что первичное циклоприсоединение протекает по двойной связи $C2=C3$ хромоновой системы, а вторичное – по кето-группе, с образованием *спиро*-оксазолидинов **10** предложенного нами строения. Возможных продуктов присоединения азометин-илида по цианогруппе замечено не было.

В масс-спектрах моноаддуктов **9** наиболее интенсивным является пик с m/z 57, соответствующий, вероятно, катион-радикалу, возникающему при ретро-реакции циклоприсоединения. Второй по интенсивности пик (m/z 42) мы относим к диметиленаммониевому катиону, образующемуся при его деметилировании. Пик молекулярного иона имеет небольшую относительную интенсивность (2%). Масс-спектр и предполагаемые структуры некоторых осколков, наблюдаемых в масс-спектре соединения **9c**, приведены на рис. 2.5 и схеме 2.7.

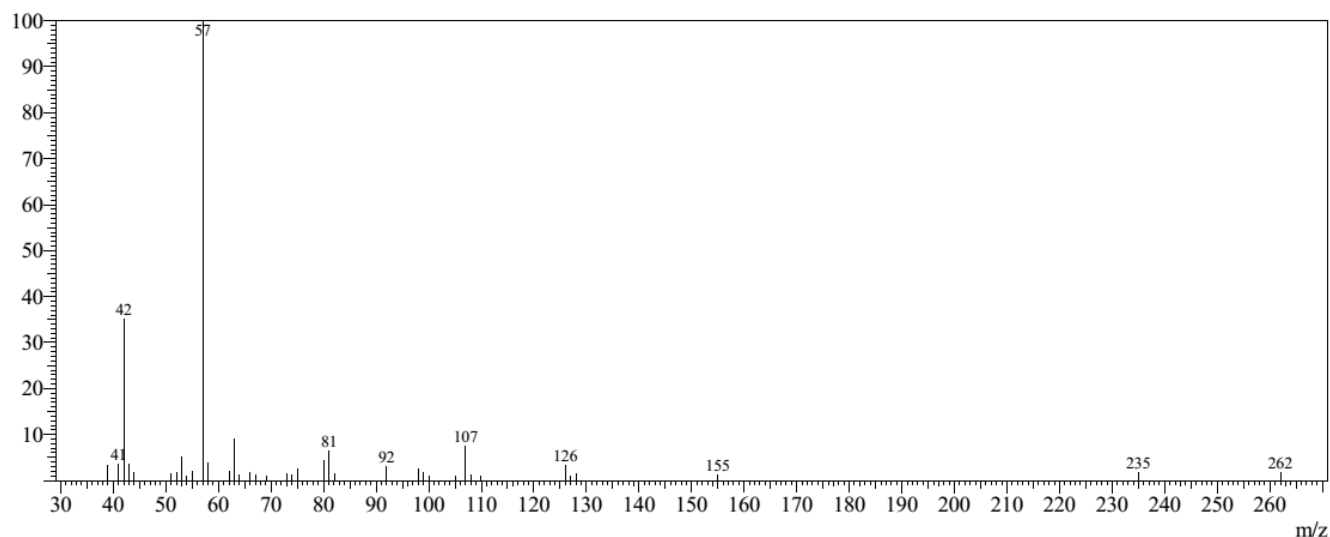
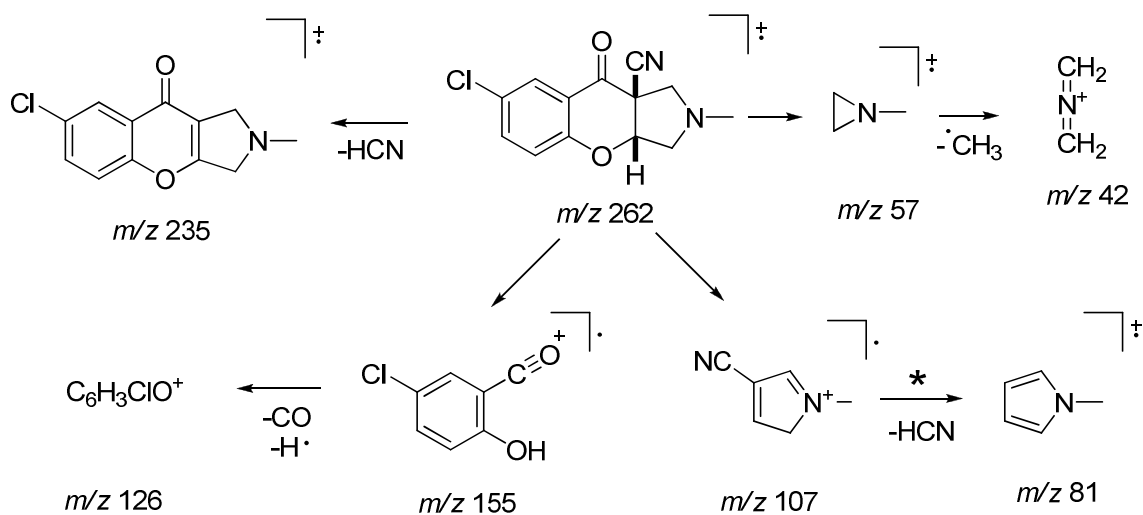
Рисунок 2.5. Масс-спектр (ЭУ) пирролидинохроманона **9c**

Схема 2.7



В масс-спектре бис-аддукта **10c** (рис. 2.6) максимальной интенсивностью обладают пики с теми же значениями m/z 42 и 57; молекулярный ион, вероятно, вследствие большего числа вариантов расщепления молекулы, имеет очень малую интенсивность. Как и в спектре моноаддукта, наблюдается пик иона $[M-29]^+$, образующегося при элиминировании HCN (схема 2.8).

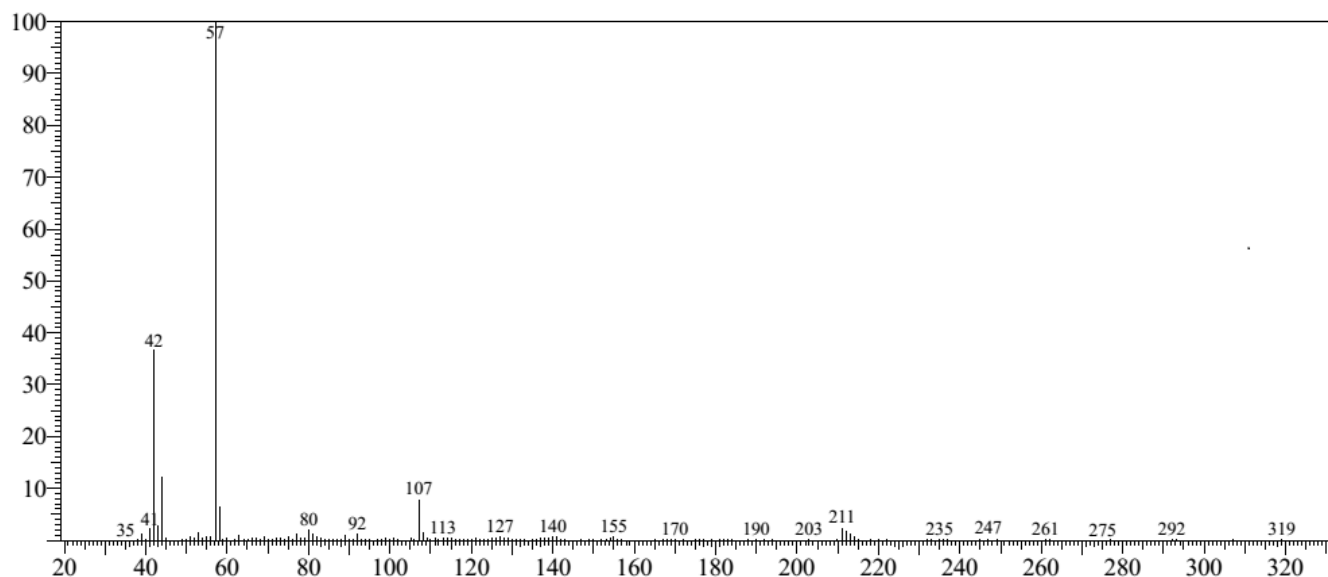
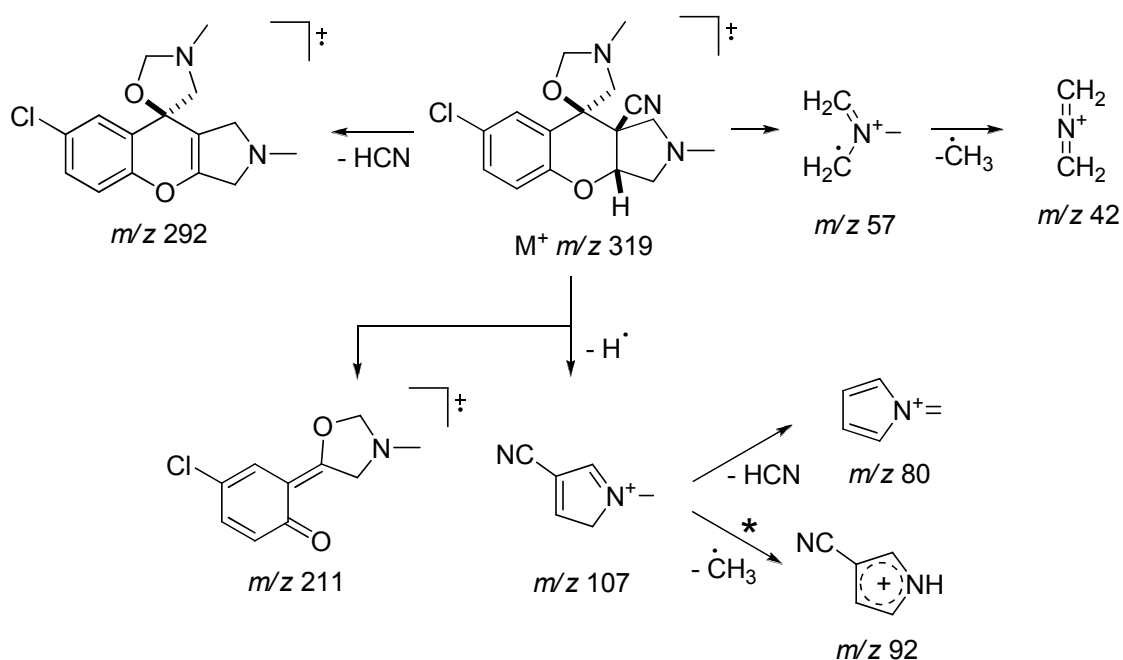
Рисунок 2.6. Масс-спектр (ЭУ) бис-аддукта **10c**

Схема 2.8

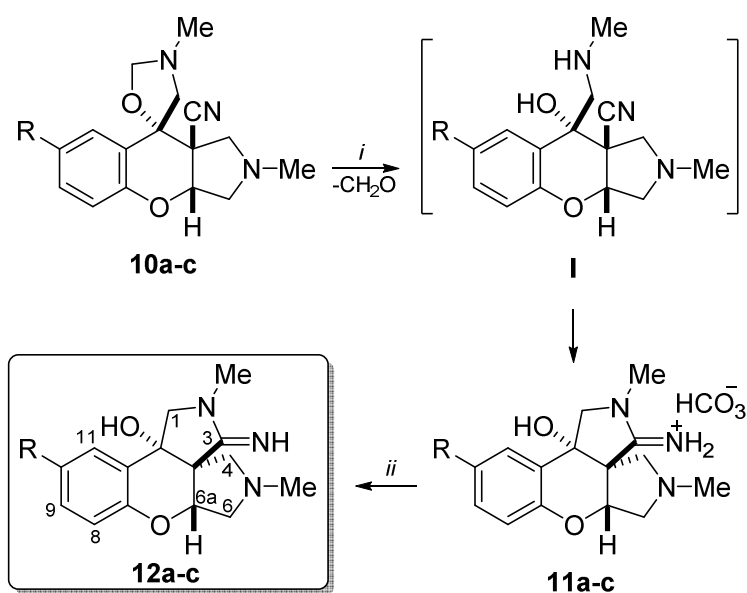


2.1.3. Перегруппировки бис-аддуктов хромон-3-карбонитрила и нестабилизированных азометин-илидов

Ввиду того, что бис-аддукты **10** содержат оксазолидиновый цикл, который можно рассматривать как скрытый вторичный амин [99, 101, 114, 115], представляло интерес изучение реакционной способности этих веществ. Мы предположили, что раскрытие оксазолидинового кольца и удаление полуаминальной метиленовой группы в продуктах **10** приведет к интермедиатам **I**, имеющим вторичную аминогруппу. Последние могут претерпевать

внутримолекулярное нуклеофильное присоединение группы NHMe по цианогруппе, приводящее к замещенным 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинам **12**. Действительно, нагревание соединений **10a–c** в 6М HCl при 60 °С в течение 5 мин и последующая нейтрализация карбонатом натрия привели к образованию гидрокарбонатов амидинов **11a–c** с хорошими выходами (схема 2.9). При обработке соединений **11** разбавленной щелочью с близким к количественному выходом образуются амидины **12**. Эти соединения также можно получить напрямую из 3-цианохромонов **8**, используя большой избыток саркозина и параформальдегида и обрабатывая реакционную смесь сначала 6М HCl, а затем 5% KOH. Интересно, что амиды, продукты возможного гидролиза иминной группы амидинов **12**, не образуются даже при нагревании в водных AcOH, AcOH/HCl или HCl. Относительная конфигурация трех смежных центров асимметрии в соединениях **11** и **12** диктуется конфигурацией бис-аддуктов **10** и не противоречит известной тенденции к образованию *цис*-сочленения при *спиро*-углеродном атоме [116].

Схема 2.9

Таблица 2.3. Выходы^a соединений **9**, **11** и **12**.

R	9 ·HCl	Выход ^b (%)	11	Выход ^c (%)	12	Выход ^c (%)
H	a	62	a	46	a	85
Me	b	42	b	39	b	37
Cl	c	55	c	69	c	63

^a Соединения **10** получены с почти количественным выходом.

^b Выход гидрохлорида.

^c Выход, рассчитанный исходя из хромона **8**.

В спектрах ЯМР ^1H две метильные группы амидинов **12** резонируют при 2.27–2.32 и 2.87–2.94 м.д. (рис. 2.7). В сильном поле также имеются сигналы неэквивалентных протонов трех метиленовых групп; протоны одной из них попадают в область действия конуса дезэкранирования иминной группы, что приводит к значительной разности их химических сдвигов ($\Delta\delta$ составляет 0.2–0.4 м.д.). Сигналы протонов бензольного кольца амидинов **12**, также как и бис-аддуктов **10**, смещены в сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах моноаддуктов **6**, что говорит об отсутствии среди заместителей акцепторных групп.

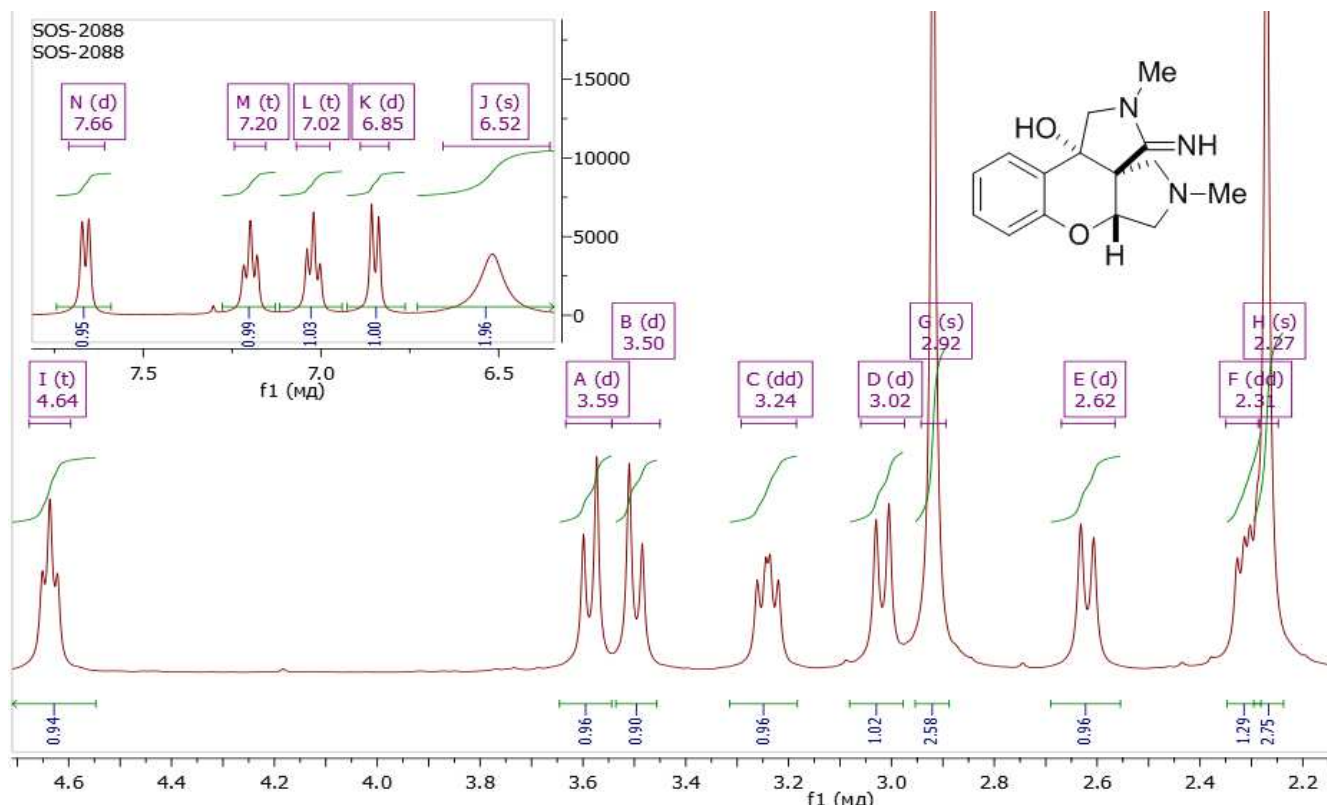


Рисунок 2.7. Спектр ЯМР ^1H амидина **12a**, продукта перегруппировки бис-аддукта 3-цианохромона и азометин-илида **A**.

Фрагментация амидинов **12** имеет довольно сложный характер (рис. 2.8). Наряду с пиками ионов $[\text{M}]^+$, $[\text{M}-1]^+$ и продуктов ретро-реакции, в масс-спектре амидина **12a** имеется еще несколько интенсивных пиков ионов, для которых мы предложили структуры, приведенные на схеме 2.10.

В целом, на наш взгляд, совокупность представленных данных убедительно подтверждает соответствие структуры продуктов, полученных при обработке спиро-оксазолидинов **10** соляной кислотой, предложенным структурам амидинов **12**.

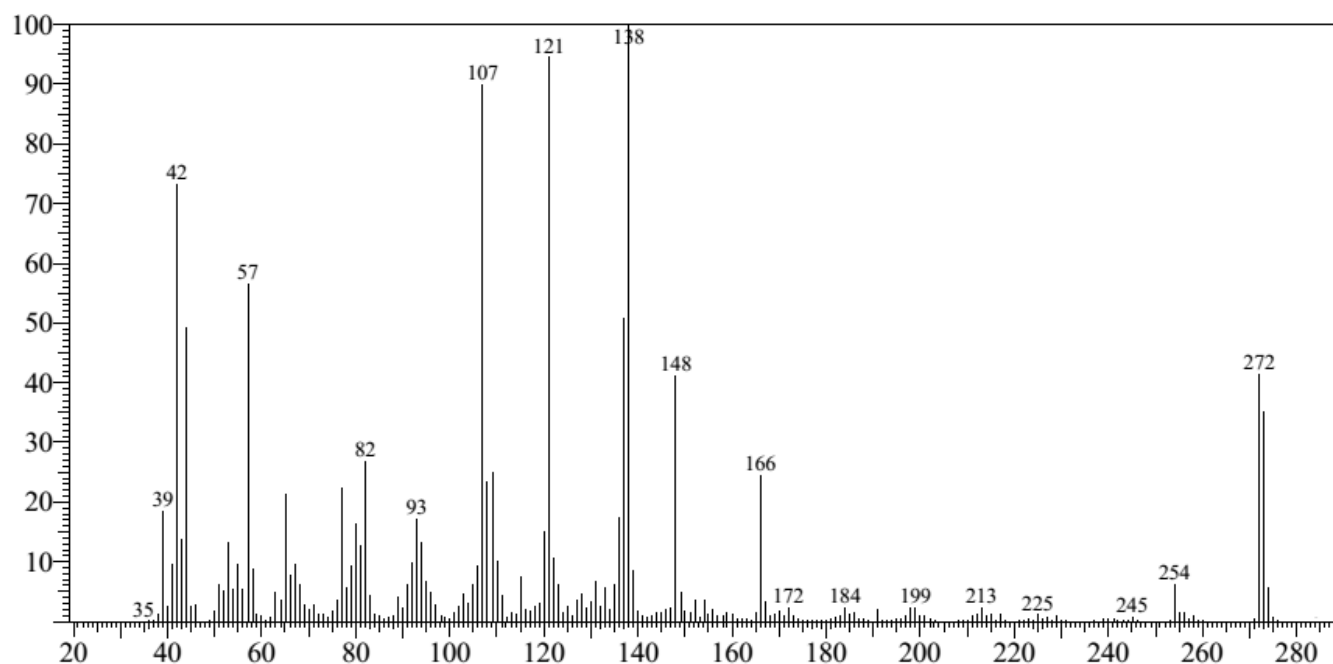
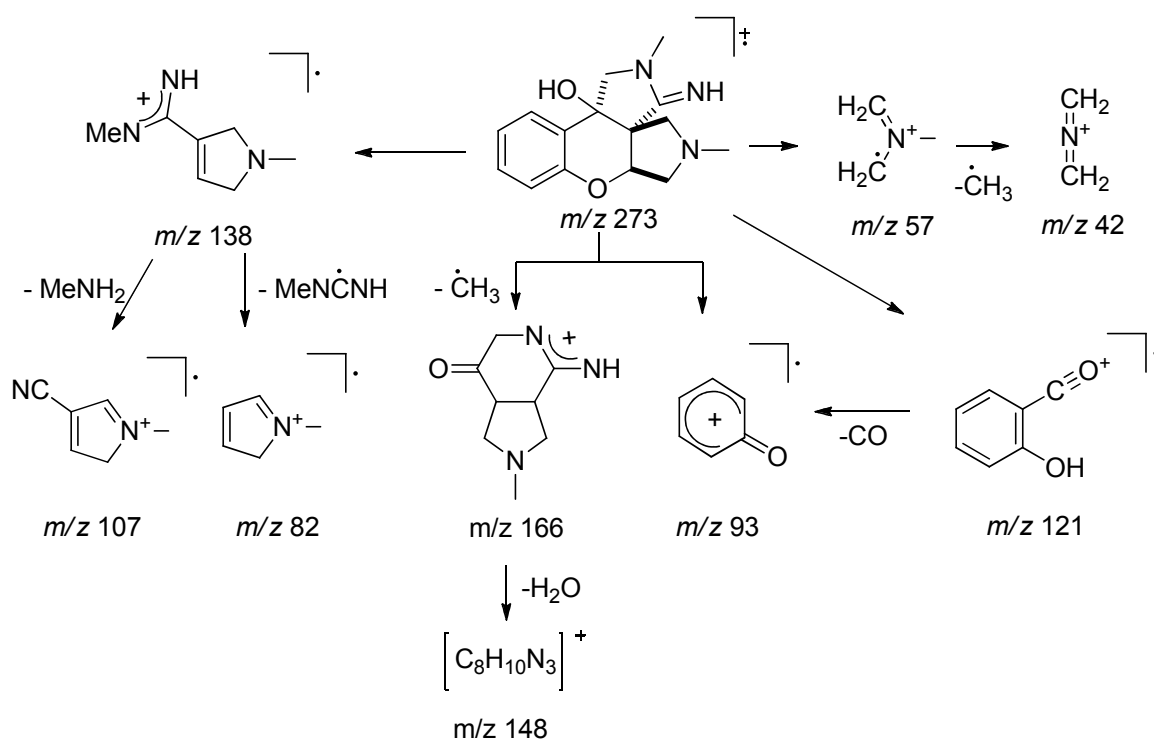
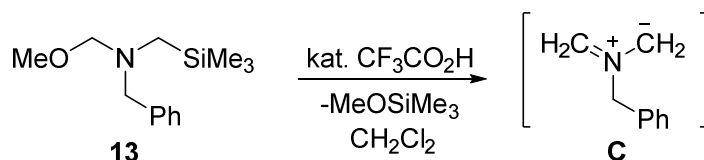
Рисунок 2.8. Масс-спектр (ЭУ) амидина **12a**

Схема 2.10



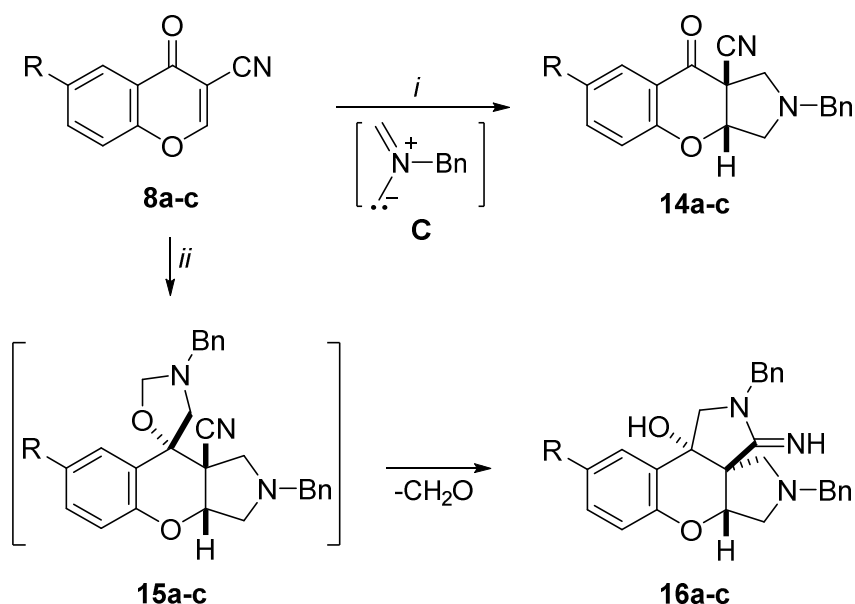
В целях исследования возможностей реакции двойного [3+2] циклоприсоединения, мы решили использовать другой вид азометин-илидов. Для этой цели был синтезирован *N*-бензил-*N*-(метоксиметил)-*N*-[(триметилсилил)метил]амин **13** (кремнийорганический илидоген), который, как известно [99-101], в присутствии фторид-ионов или трифторуксусной кислоты разлагается с образованием азометин-илида **C** (схема 2.11).

Схема 2.11



Установлено, что 3-цианохромоны **8a–c** реагируют с нестабилизированным азометин-илидом **C**, полученным десилилированием *N*-бензил-*N*-(метоксиметил)-*N*-[(триметилсилил)метил]амин (1.2 экв.) при комнатной температуре в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты в дихлорметане с образованием 1-бензопирано[2,3-*c*]пирролидинов **14a–c** (схема 2.12) с выходами от умеренных до хороших. В этих условиях реакция останавливается на стадии моноаддуктов.

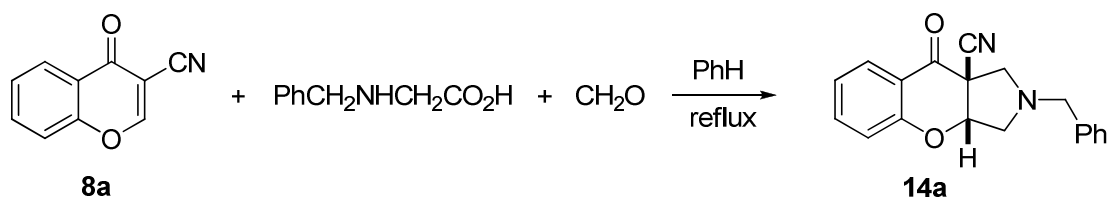
Схема 2.12



Реагенты и условия: (i) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{OMe})\text{Bn}$ (1.2 экв.), TFA (0.7 экв.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 ч; (ii) 1) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{OMe})\text{Bn}$ (4.0 экв.), TFA (1.2 экв.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 ч; 2) 6M HCl, $60\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 ч; 3) разб. NaOH.

Оказалось, что к тем же моноаддуктам **14** приводит и кипячение в бензоле цианохромонов с *N*-бензилглицином (1 экв.) и формальдегидом (1.5 экв.) в качестве источников азометин-илида **C** (схема 2.13).

Схема 2.13



Была также предпринята попытка оптимизировать условия для проведения двойного циклоприсоединения, раскрытия оксазолидинового кольца и перегруппировки в однореакторном процессе, поскольку это позволило бы избежать стадий выделения и очистки промежуточных продуктов. Мы обнаружили, что тетрациклы **16a–c** могут быть получены по реакции цианохромонов **8a–c** с избытком *N*-бензил-*N*-(метоксиметил)-*N*-[(триметилсилил)метил]амин **13** (4 экв.), протекающей в тех же условиях с последующей обработкой HCl и NaOH.

Таблица 2.4. Выходы соединений **14** и **16**.

R	14 ·HCl	Выход ^a (%)	16	Выход ^b (%)
H	a	52	a	73
Me	b	33	b	34
Cl	c	51	c	72

^a Выход гидрохлорида.

^b Выход, рассчитанный исходя из хромона **8**.

Соединения **16a–c** также представляли из себя индивидуальные диастереомеры. Предлагаемые структуры стабильных в кислых и щелочных условиях соединений **14** и **16** были подтверждены данными элементного анализа, а также ¹H и ¹³C ЯМР спектрами. В ¹H ЯМР спектре 2-бензил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбонитрила **14a** наблюдается сходный со спектрами моноаддуктов **6** набор сигналов; вместо синглета метильной группы имеется АВ-система диастереотопных бензильных протонов при 3.79 м.д. Фенильные протоны проявляются в виде мультиплета при 7.23–7.33 м.д. (рис. 2.9).

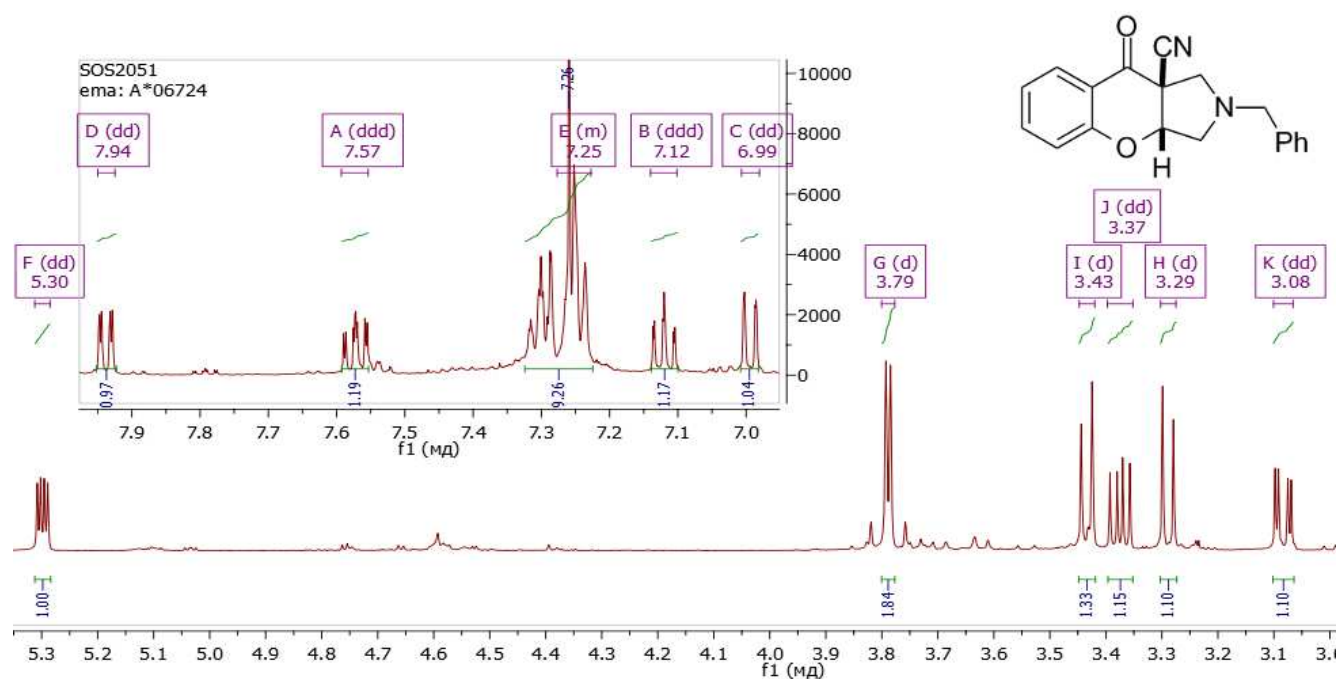


Рисунок 2.9. Спектр ¹H ЯМР моноаддукта **14a** из 3-цианохромона **8a** и азометин-ида **С**.

Структура амидинов **16** также подтверждена спектроскопическими исследованиями. Так, сигналы ароматических протонов двух бензильных заместителей и Н-11 в ^1H ЯМР спектре амидина **16b** проявляются в виде мультиплета с δ 7.18–7.31 (рис. 2.10). В сильном поле, помимо трех пар дублетов изолированных метиленовых групп, имеются три уширенных сигнала протонов Н-6а и Н-6. Уширение, которого не наблюдалось в спектрах амидинов **12** и моноаддуктов **14**, вероятно, связано с бензильной группой, пространственное положение которой в данном случае ограничено (в сравнении с моноаддуктами **14**) присутствием второго пирролидинового цикла. Действительно, при записи спектра ЯМР амидинов **16** в условиях повышенной температуры (60°C) бензильная группа становится более подвижной, при этом уширение сигналов исчезает и наблюдаются три разрешенных дублета дублетов.

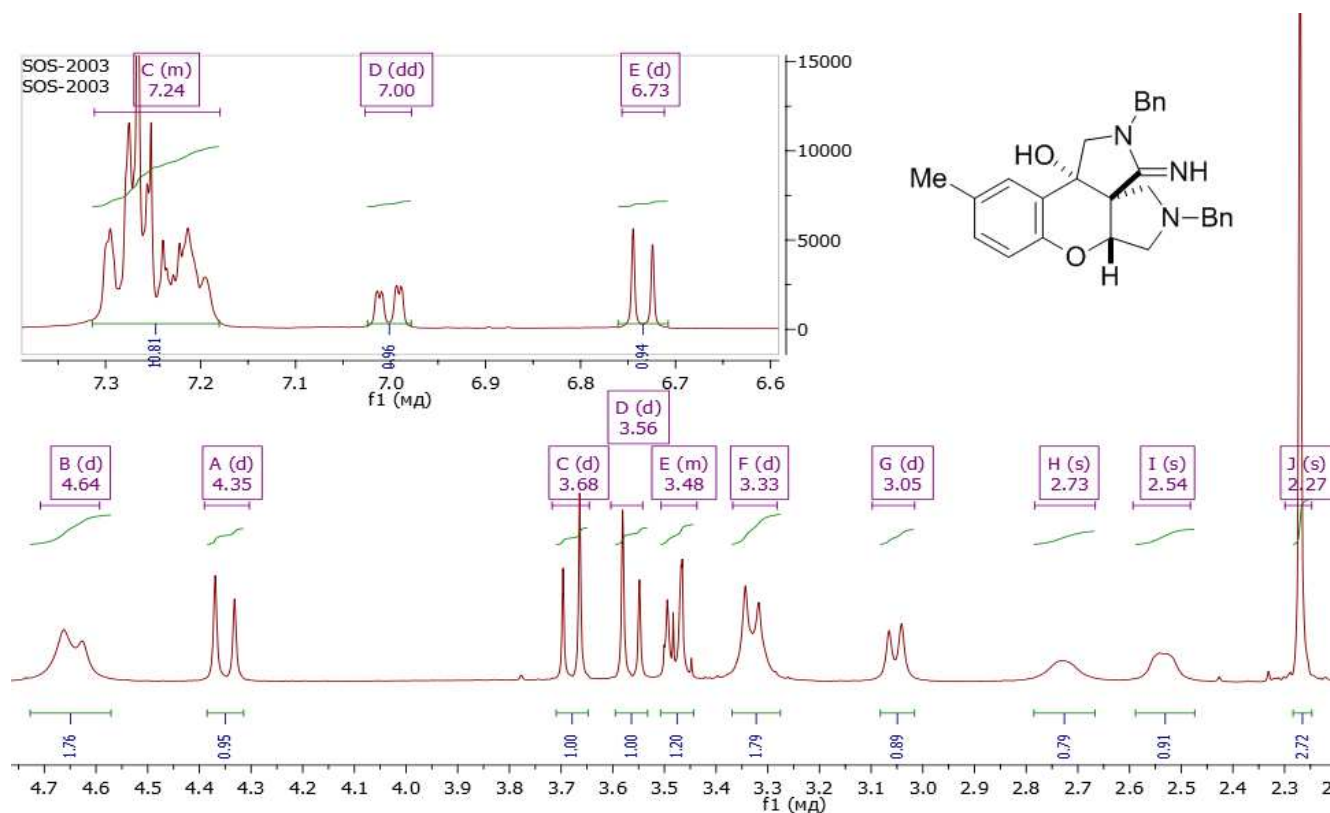


Рисунок 2.10. Спектр ^1H ЯМР амидина **16b**, продукта перегруппировки бис-аддукта 3-цианохромона **8b** и азометин-илида из кремнийорганического илидогена **13**, снятый при комнатной температуре.

Возможные структуры некоторых продуктов фрагментации амидина **16a** представлены на схеме 2.14. Как и следовало ожидать, в его масс-спектре (рис. 2.11) наиболее интенсивным является пик с m/z 91, соответствующий бензильному катиону (и находящемуся с ним в равновесии катиону тропилия). Большой интенсивностью обладает и пик остаточного фрагмента, монодебензилированного амидина ($[\text{M}-91]^+$). Один из наиболее интенсивных пиков

дает фрагмент с m/z 290, который мы относим к амидиниевому катиону по аналогии с пиком с m/z 138 в масс-спектре амидина **12a**.

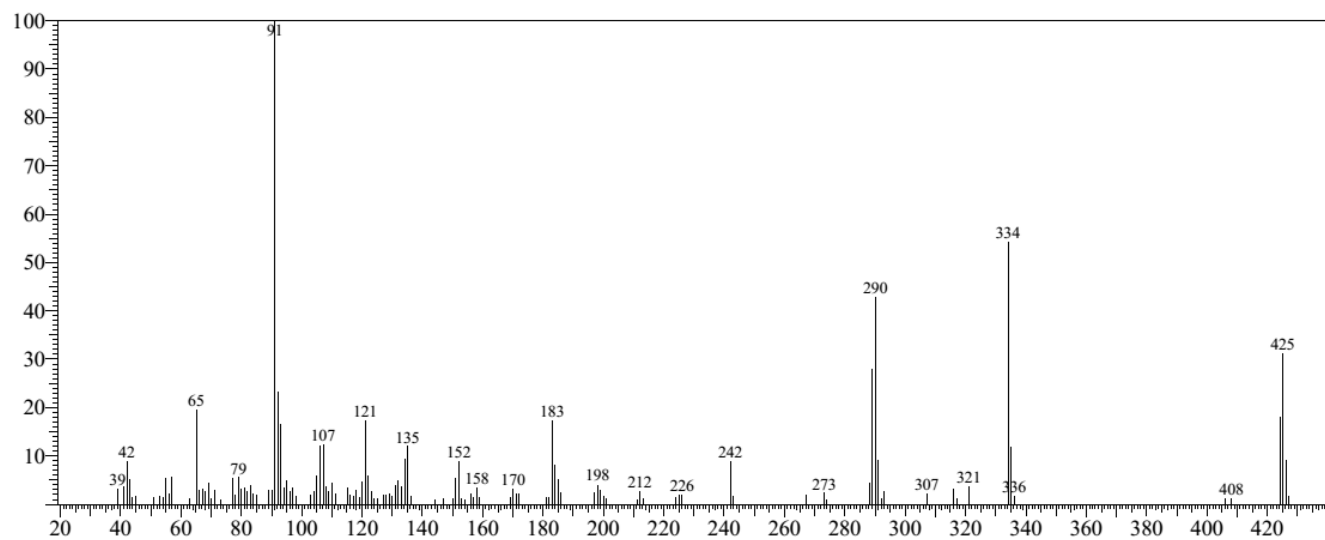
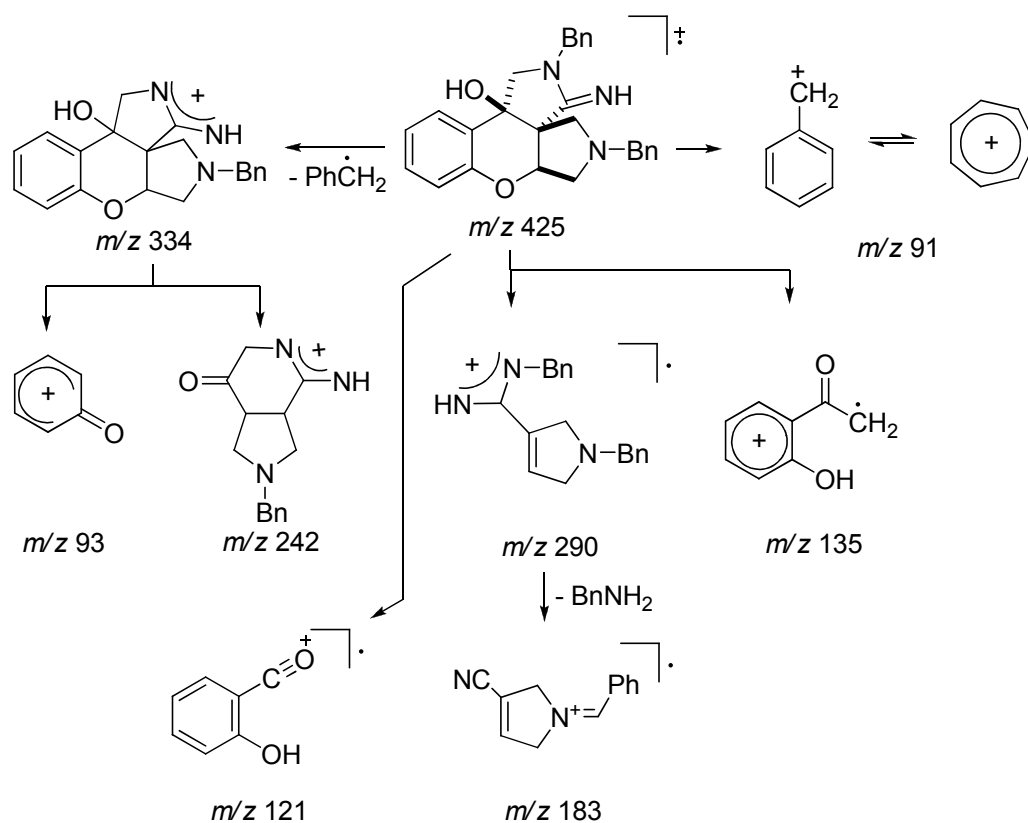


Рисунок 2.11. Масс-спектр (ЭУ) амидина **16a**.

Схема 2.14

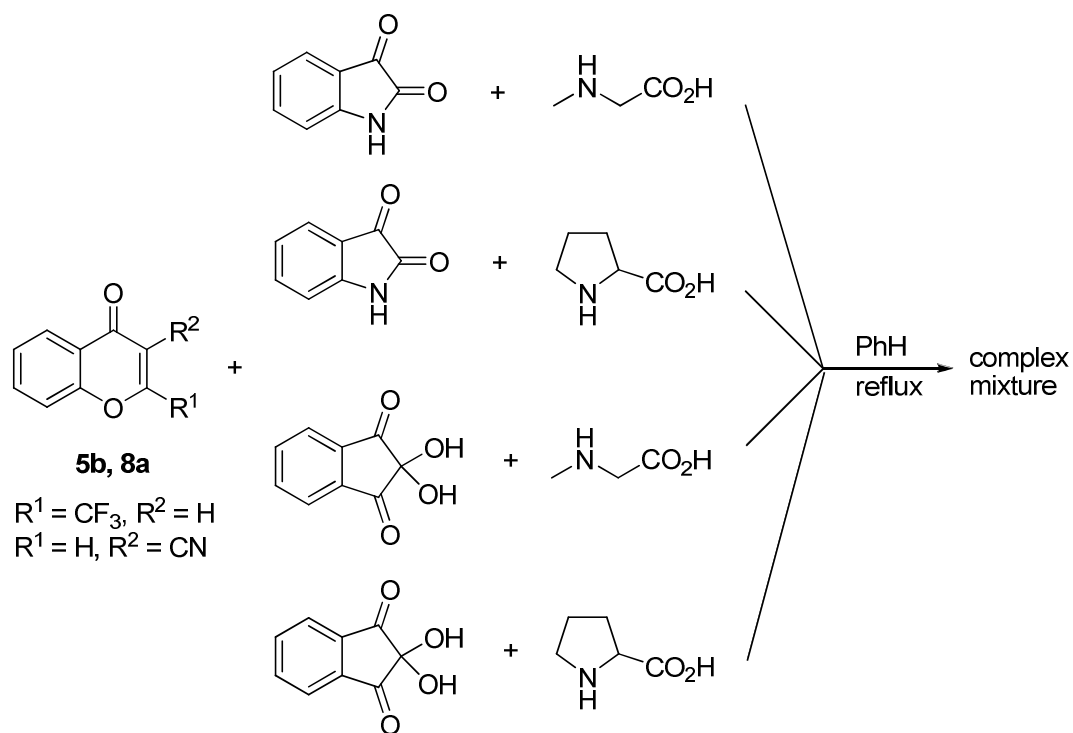


2.1.4. Другие реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в хромоновом ряду

В продолжение изучения реакций циклоприсоединения по связи 2,3 хромонов мы исследовали взаимодействие 2-трифторметилхромона **5b** и 3-цианохромона **8a** с такими 1,3-диполями, как стабилизированные азометин-илиды, нитрилоксиды и фенацилпиридиниевые илиды.

Для синтеза стабилизированных азометин-илидов мы использовали α -аминокислоты саркозин и пролин, а в качестве карбонильных соединений выступали изатин и нингидрин (схема 2.15). Однако, при тех же условиях реакции (кипячение в бензоле) со стабилизированными азометин-илидами нам не удалось получить продуктов циклоприсоединения. Использование заранее приготовленных стабилизированных азометин-илидов (некоторые из них могут быть выделены в свободном виде [117]) также не привело к положительным результатам, поскольку во всех случаях наблюдалось осомление реакционной массы.

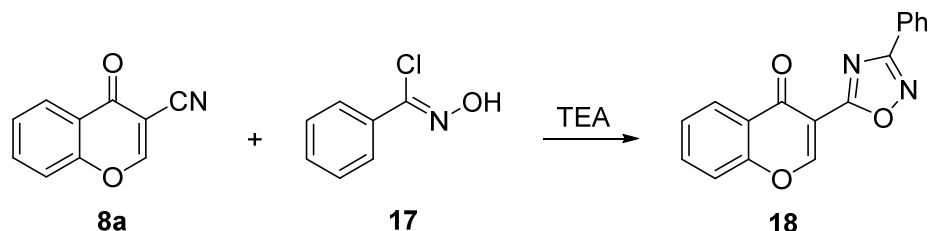
Схема 2.15



Реакция цианохромона **8a** с бензонитрилоксидом протекала с конверсией около 30% и образованием продукта, который мы идентифицировали как оксадиазол **18**, образующийся в результате циклоприсоединения по цианогруппе (схема 2.16). В спектре ЯМР 1H оксадиазола **18** присутствуют сигналы 9 ароматических протонов: 4 сигнала при 7.75–8.23 м.д. и мультиплет фенильных протонов при 7.55–7.60 м.д. Синглет протона Н-2 (9.28 м.д.) находится в более

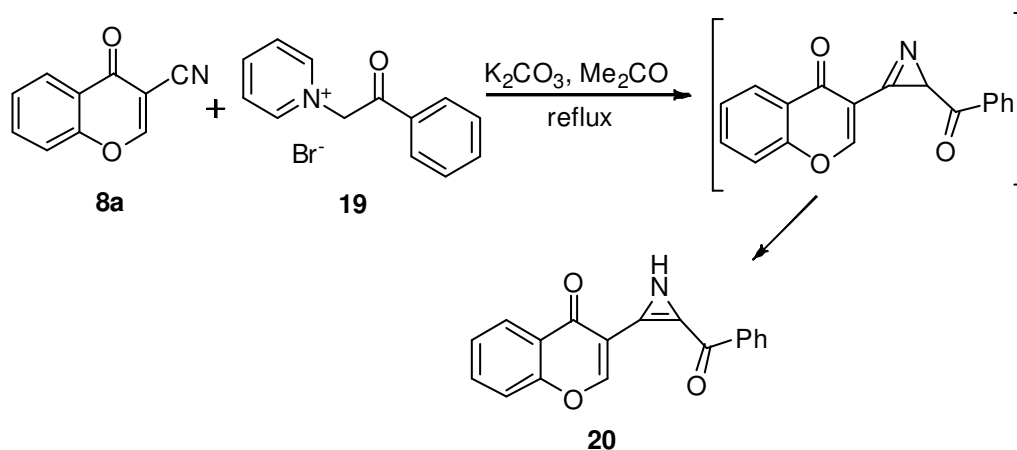
слабом поле относительно соответствующего сигнала цианохромо́на, что, по всей видимости, обусловлено дезэкранирующим эффектом оксадиазольного кольца. Продукты присоединения по связи 2,3 цианохромо́на спектральными методами обнаружены не были. При использовании в этой реакции не содержащих цианогруппы хромо́нов (хромо́н, 2-трифторметилхромо́н), они возвращались из реакционной среды неизменными.

Схема 2.16



Взаимодействие 3-замещенных хромо́нов с пиридиновыми фенацилидами, образующимися *in situ* при обработке соответствующих бромидов фенацилпиридиния основаниями в безводной среде, впервые описали индийские исследователи [73]. Продукту реакции 3-цианохромо́на **8a** и бромида фенацилпиридиния **19** на основании спектральных данных и ЭА была приписана структура азирина **20** (схема 2.17). Образование этого соединения предполагает 1,2-нуклеофильное присоединение по цианогруппе, циклизацию и таутомерный переход протона к атому азота азиринового цикла. Высокая устойчивость антиароматического 2-азирина объясняется авторами [73] большими, чем у 1-азирина, возможностями сопряжения π -электронной системы.

Схема 2.17



Однако известно, что взаимодействие 3-цианохромо́нов с N- и C-нуклеофилами начинается с атаки атома C-2 с последующим раскрытием γ -пиронового кольца и рециклизацией по группам C=O или C \equiv N [92, 110, 118]. Нуклеофильное 1,2-присоединение по цианогруппе обычно не реализуется [110], а реакции с ароматическими аминами [119] и метилентрифенилфосфораном ($Ph_3P=CH_2$) [120] останавливаются на стадии открытых продуктов 1,4-нуклеофильного присоединения **21** и **22** (рис. 2.12).

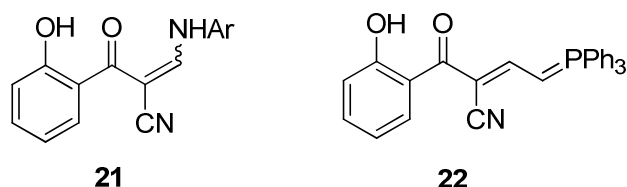
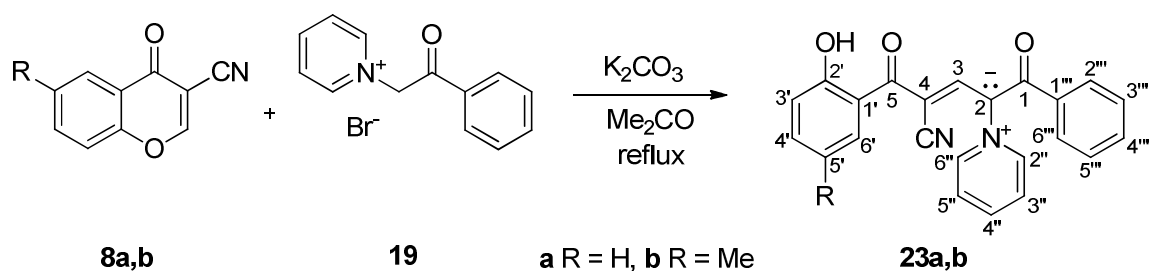


Рисунок 2.12. Продукты реакций 3-цианохромона **8a** с ароматическими аминами и метилентрифенилфосфораном.

Также известно, что илidy фенацилпиридиния реагируют с другими 3-замещенными хромонами и кумаринами с образованием индолизинов, продуктов формального циклоприсоединения [74]. Поскольку результаты работ, в которых допускалась возможность присоединения нуклеофилов по цианогруппе, в дальнейшем не подтвердились [110], а устойчивость 1*H*-азиринов при комнатной температуре до сих пор не подтверждена [121], имеющиеся в литературе данные по синтезу азиринов **20a,b** из соответствующих 3-цианохромонов **8a,b** и фенацилида пиридиния [73] представлялись сомнительными и требовали проверки.

Все попытки воспроизведения нами синтеза азиринов **20** по методикам работы Гоша [73] приводили к неразделимой смеси продуктов. Применяв общую методику для синтеза производных индолизина из этой же работы (отличающуюся только тем, что применяется 2 экв. карбоната калия вместо 4 экв.), без применения хроматографических методов очистки были выделены продукты **23a,b** (схема 2.18).

Схема 2.18



В ^1H ЯМР спектре соединения **23a** ($R=H$) имеются сигналы 15 ароматических протонов, находящихся при 6.70–9.05 м.д. Особенно характерен синглет протона H-3, необычно далеко сдвинутый в слабое поле (δ 7.85 м.д.). Такой сильный дезэкранирующий эффект, вероятно, обусловлен в основном влиянием карбонильной группы салицилоильного фрагмента. Сильнопольный дублет протона H-6' (δ 7.23 м.д.) указывает на отсутствие внутримолекулярной водородной связи в салицилоильном фрагменте, в результате чего это фенильное кольцо выходит из плоскости молекулы [119]. В области 9.80–10.80 м.д. наблюдается уширенный сигнал фенольного протона. В ^1H ЯМР спектре илidy **23b** (рис. 2.13) наблюдаются аналогичные сигналы и синглет метильной группы при 2.17 м.д.

С целью уточнения структуры соединения **23a** исследовали методами 2D ЯМР спектроскопии, а именно, были проведены COSY, HSQC и HMBC-эксперименты. В спектрах COSY (см. Приложение) имеются три группы кросс-пиков, отвечающие наличию в молекуле пиридиновой (5H, δ 8.2–9.1), бензольной (5H, δ 7.4–7.6) и фенольной (4H, δ 6.7–7.3) спиновых систем. Наиболее информативные кросс-пики спектра 2D HMBC в ДМСО- d_6 : Н-6'/С-5, Н-3'/С-5, Н-3/С-5, Н-3/С-4, Н-3/СN. В ИК спектрах бетаинов **23a,b** присутствуют полосы поглощения группы $C\equiv N$ при 2172–2183 cm^{-1} и двух сопряженных $C=O$ групп в области 1608–1580 cm^{-1} , что свидетельствует об интенсивной делокализации отрицательного заряда (для сравнения: 1661 cm^{-1} в хромоне **8a** и 1614 cm^{-1} в илиде **22** [120]).

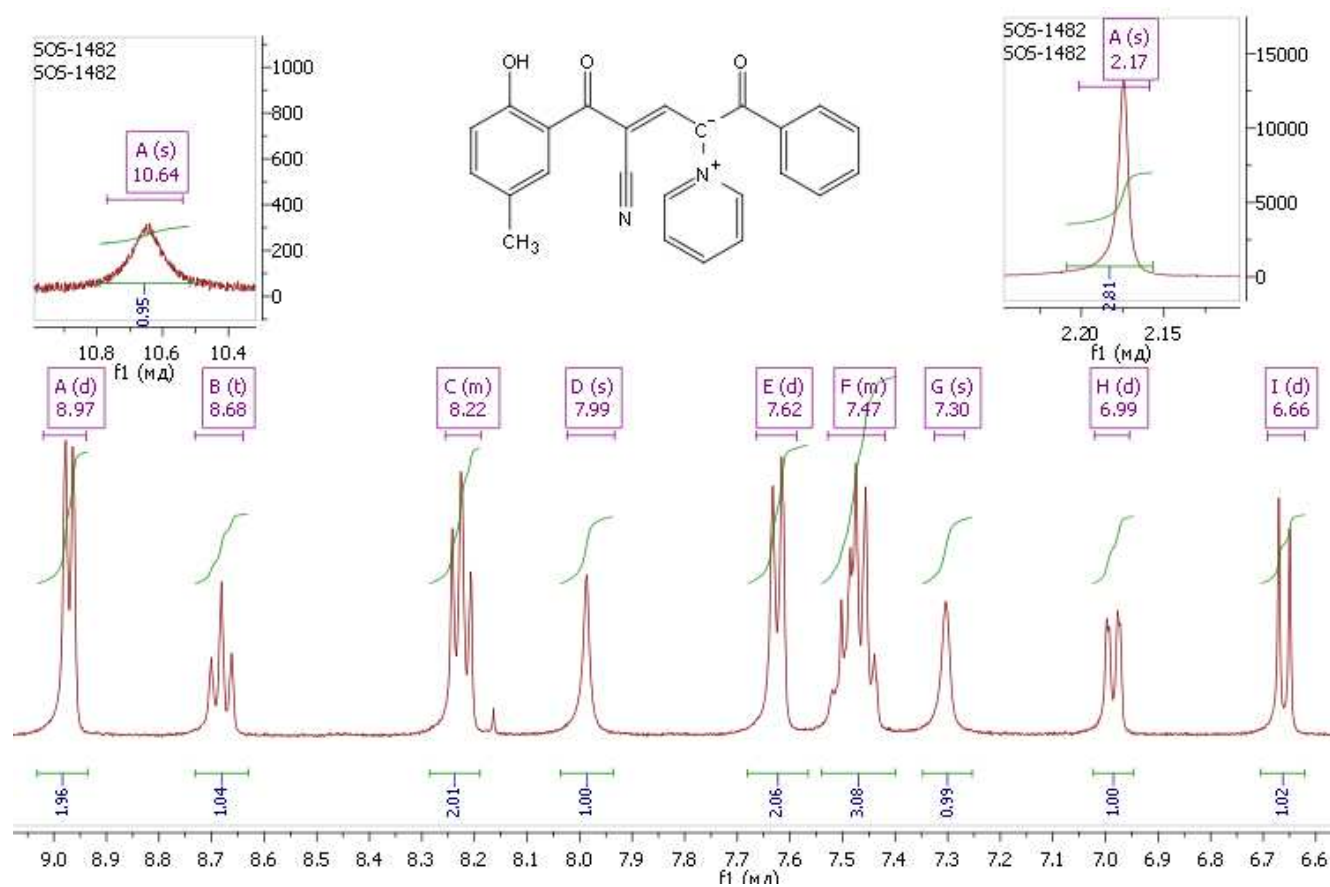
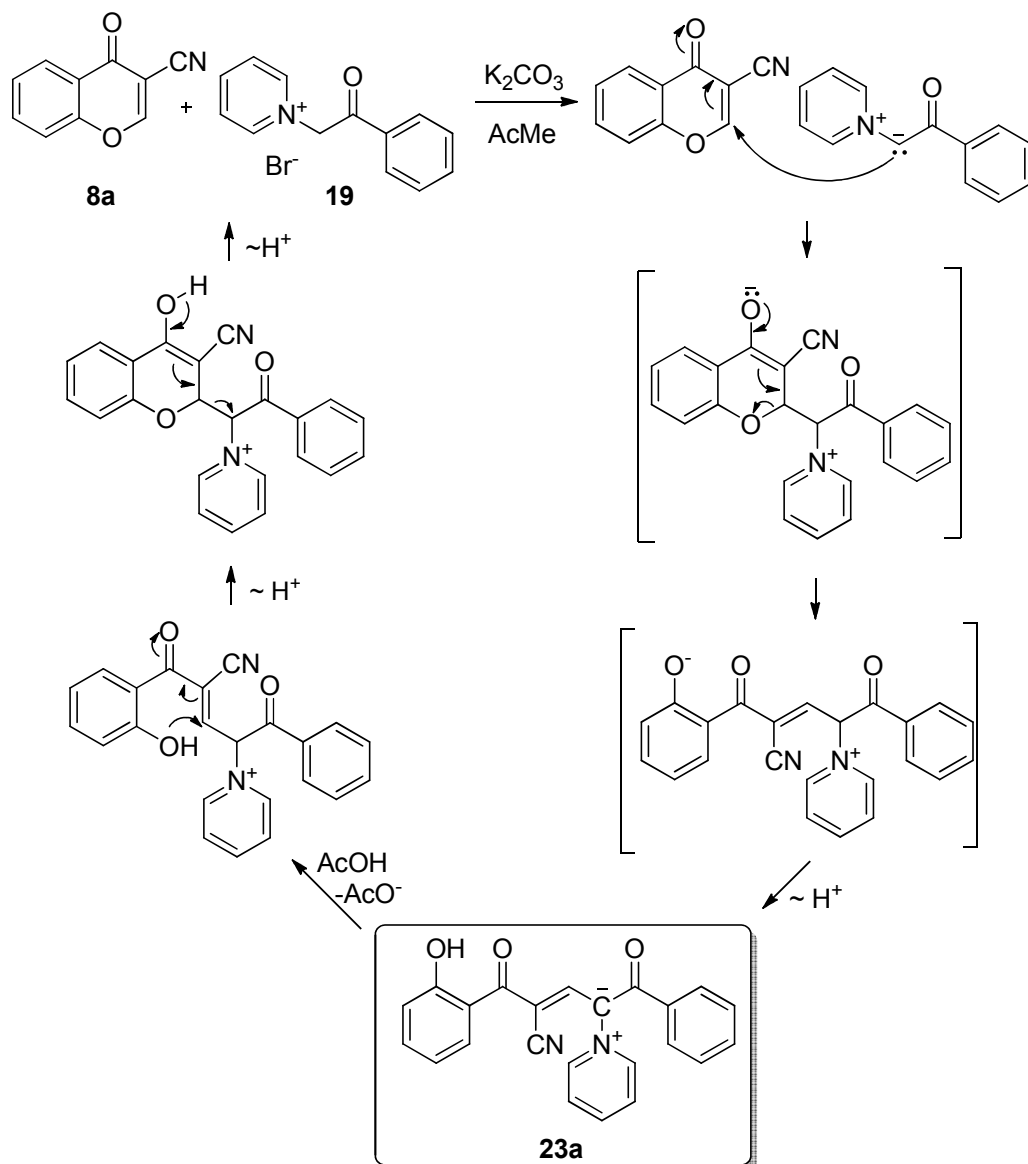


Рисунок 2.13. Спектр 1H ЯМР 4-циано-5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)-1-фенилпент-3-ен-2-ида **23b**

Механизм образования соединения **23** заключается в нуклеофильной атаке отрицательно заряженного углерода фенацилпиридиниевого илида по положению 2 хромоновой системы, раскрытии пиридинового кольца и миграции протона на фенолятный кислород, в результате чего образуется высокостабилизированный илид (схема 2.19). При действии кислот, таких как уксусная, предположительно происходит протонирование илидного углерода и протекание реакции, обратной синтезу **23**.

Таким образом, можно с уверенностью отвергнуть предложенную в работе [73] 2-азириновую структуру, а на основании представленных выше данных ЯМР и элементного анализа (наличие 2 атомов азота) исключить возможность образования производных индолизина.

Схема 2.19



2.1.5. Некоторые химические свойства бензопиранопирролидинов

Далее, чтобы продемонстрировать возможность бензопиранопирролидинов к восстановлению, мы провели реакции соединений **6b** и **9a** с боргидридом натрия в метаноле при комнатной температуре. Как и ожидалось, указанные вещества легко реагируют с $NaBH_4$ с образованием продуктов восстановления кето-группы **24** и **25** с выходами 69% и 24%, соответственно (схема 2.20). В случае использования **9a** реакция протекает с хорошей стереоселективностью, и был выделен только один диастереомер (конфигурация

образовавшегося при восстановлении стереоцентра не устанавливалась). Восстановление **6b**, напротив, приводит к двум диастереомерам, разделение которых не проводилось; они были выделены в виде смеси гидрохлоридов.

Схема 2.20

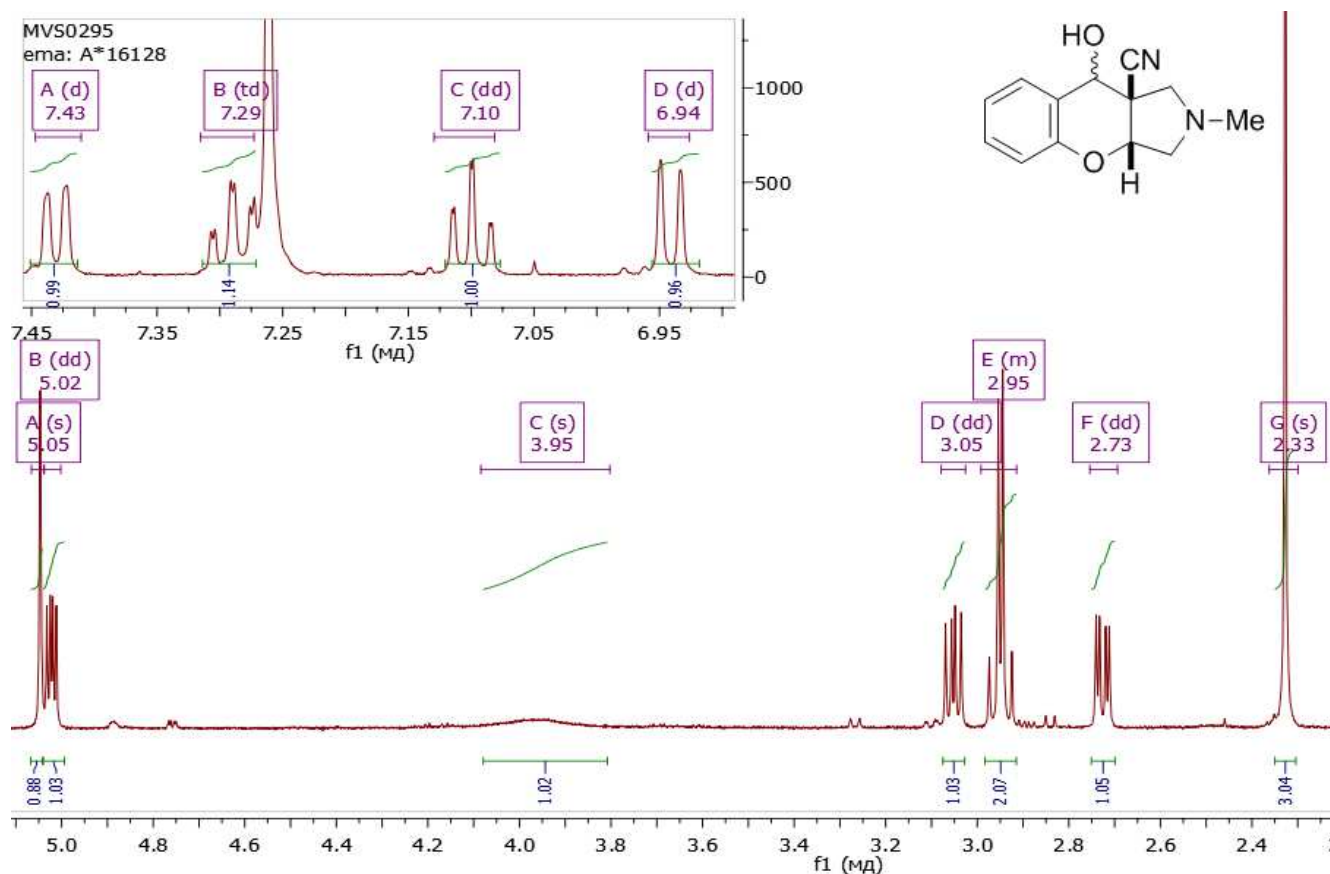
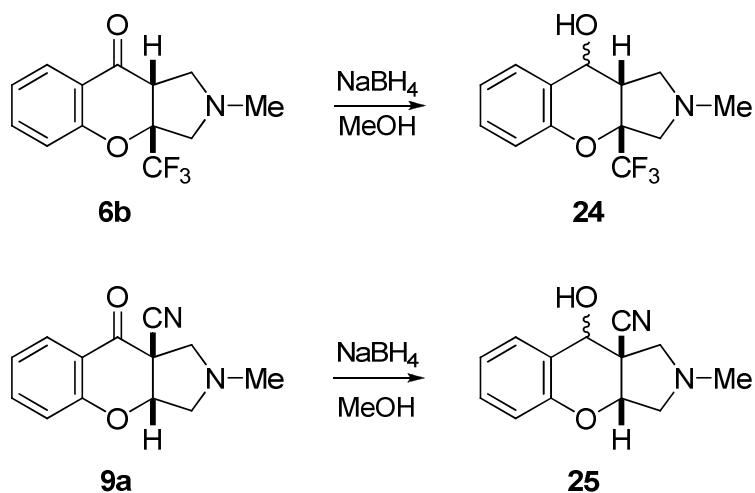
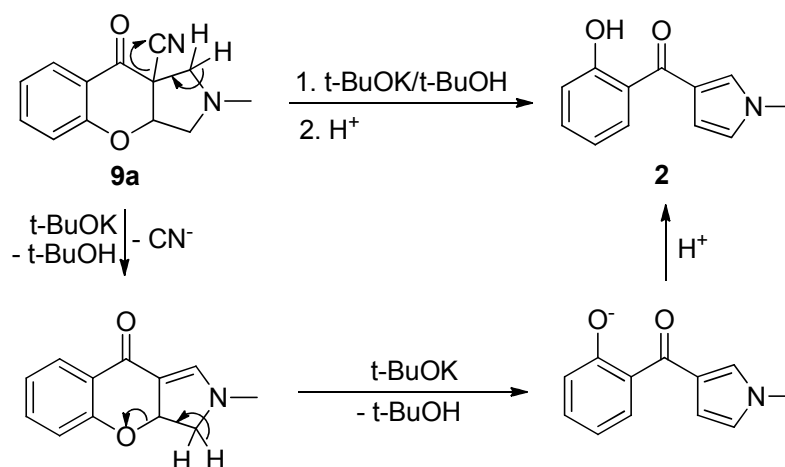


Рисунок 2.14. Спектр ^1H ЯМР продукта восстановления **25**

В целях дальнейшего изучения химических свойств моноаддуктов и ввиду того, что цианогруппа является хорошей уходящей группой в условиях элиминирования по механизму $\text{E1}_{\text{сб}}$, мы предприняли попытку провести отщепление от аддуктов **9** циановодорода действием

сильных оснований. Нагревание бензопиранопирролидина **9a** с *tert*-бутилатом калия в *tert*-бутиловом спирте привело к образованию ранее описанного салицилоилпиррола **2** [98]. Предполагаемый механизм этой реакции приведен на схеме 2.21.

Схема 2.21



В спектре ^1H ЯМР пиррола **2** (рис. 2.15) наиболее характерными являются три сигнала с КССВ, характерными для протонов пиррольной системы: дублет дублетов с δ 6.40 м.д. ($J = 1.8$; 2.5 Гц), триплеты с δ 6.57 и 7.08 м.д. с соответствующими значениями КССВ и синглет фенольного гидроксила с δ 11.01 м.д. Экранирование протонов бензольного кольца в совокупности с вышеприведенными данными указывает на их принадлежность к фенольному

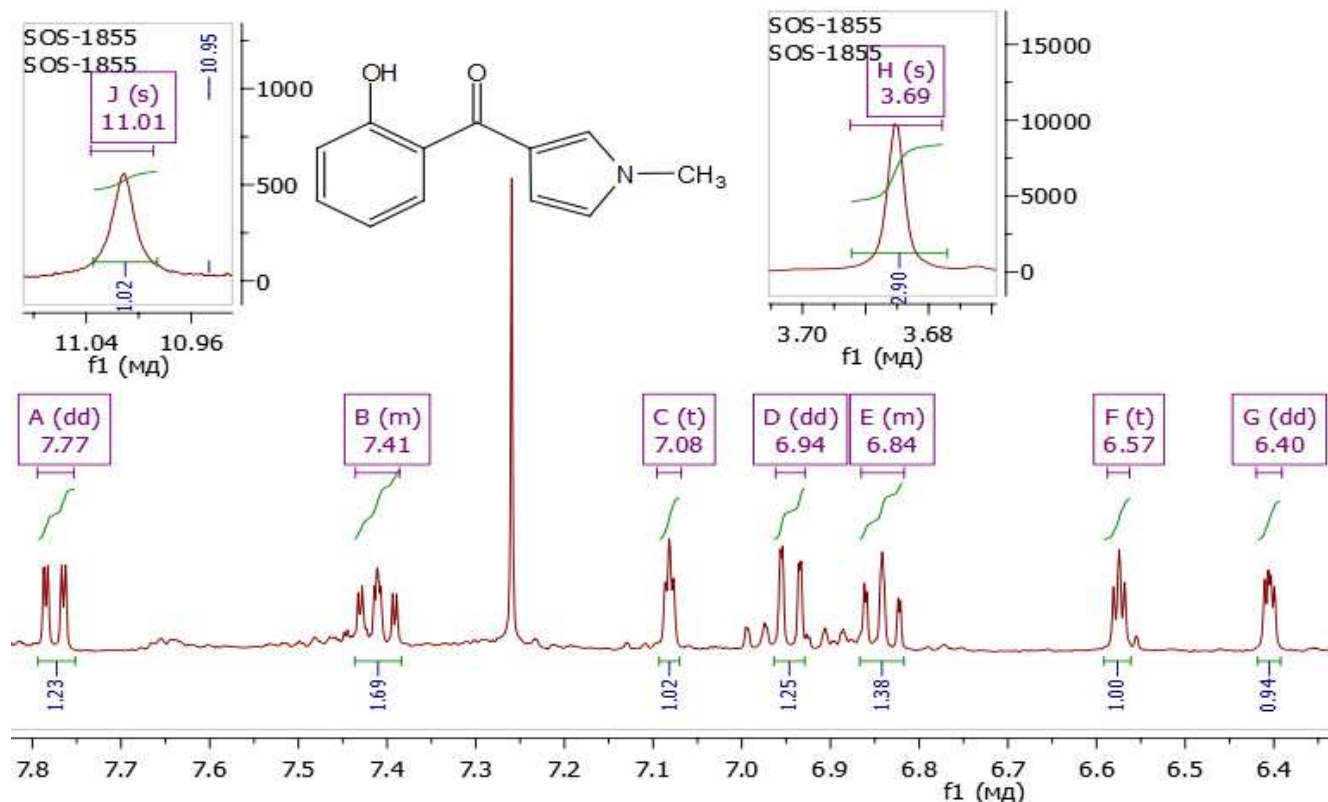


Рисунок 2.15. Спектр ^1H ЯМР салицилоилпиррола **2**, продукта реакции моноаддукта **9a** с *tert*-бутилатом калия.

фрагменту. Хотя нам не удалось выделить этот продукт в чистом виде, совпадение характеристик спектра с литературными данными [98], на наш взгляд, убедительно свидетельствует в пользу предложенной структуры.

Таким образом, нам удалось показать, что 2- и 3-замещенные хромоны с электроноакцепторными заместителями реагируют с нестабилизированными азометин-илидами с образованием нового класса гетероциклических соединений, а именно, 1-бензопирано[2,3-с]пирролидинов, представляющих интерес с точки зрения их потенциальной биологической активности. Нами также был разработан одnoreакторный синтез структурно близких алкалоидам бензопирано[2,3-с:3,4-с']дипирролидинов путем двойного циклоприсоединения к доступным 3-цианохромоном. Такие 1,3-диполи, как стабилизированные азометин-илиды, нитрилоксиды и фенацилпиридиниевые илиды, оказались менее эффективными в реакциях с хромоном.

2.1.6. Квантово-химическое изучение реакции циклоприсоединения азометин-илида из саркозина и формальдегида к хромоном

Известно, что азометин-илиды, как правило, вступают в реакции с электронодефицитными алкенами и алкинами, поскольку в этом случае разность энергий НСМО и ВЗМО невелика [99, 122]. Чтобы оценить реакционную способность хромонов по отношению к азометин-илидам, необходимо знать энергии ВЗМО и НСМО этих частиц.

Литературные данные о квантово-химическом исследовании реакций циклоприсоединения с участием нестабилизированных азометин-илидов весьма немногочисленны. Наиболее близка к теме данного исследования статья Доминго [123], посвященная расчетам геометрии переходного состояния, энергий граничных орбиталей и термодинамических параметров реакции циклоприсоединения близкого по структуре нестабилизированного азометин-илида к метилпропиолату. Сообщается, что расчет энергии активации этой реакции без учета энтропийного фактора дает отрицательное значение (базис 6-31G(d)), а с учетом последнего составляет всего 4.4 ккал/моль.

В рамках настоящего исследования проведены квантово-химические расчеты по оптимизации геометрии и расчетам энергии граничных орбиталей исходных хромонов **5** и **9**, а также азометин-илида из саркозина и формальдегида методом DFT B3LYP в базисе 6-31G+(d,p) с целью подтверждения зависимости экспериментально найденной реакционной способности хромонов в реакциях циклоприсоединения от положения их НСМО. Результаты этих расчетов, представленные в таблице 2.5, хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Действительно, чем меньше расчетная разность энергий НСМО хромона и ВЗМО азометин-ирида, тем более реакционноспособен хромон на практике: по сравнению с незамещенным хромоном (2.47 эВ), реакция циклоприсоединения с участием которого идет с ~20% конверсией, для всех остальных хромонов, образующих циклоаддукты, разность энергий граничных орбиталей есть величина меньшая. НСМО не вступающего в эту реакцию 2-метилхромона отличается от ВЗМО азометин-ирида на 2.62 эВ.

Единственным примером вещества, экспериментальное поведение которого расходится с ожидаемым по результатам расчетов, является флавои. При расчетной разности энергий с азометин-иридом в 2.23 эВ, циклоаддукт с его участием экспериментально получен не был. Эти данные подкрепляют наше предположение о том, что инертность флавои в этой реакции обусловлена стерическими факторами. Следует отметить, что расчет положения НСМО моноаддукта **9a** указывает на возможность вторичного присоединения азометин-ирида (разность энергий 2.06 эВ).

В дополнение к этому, нами произведен расчет ППЭ для реакции азометин-ирида из саркозина и формальдегида с хромоном **8a**. Результаты (рис. 2.16) указывают на затрудненность приближения азометин-ирида к атому С-3 хромона (вероятно, вследствие электростатических взаимодействий с цианогруппой) и минимальный энергетический барьер (0.001 Eh, или 0.6 ккал/моль) при первоначальном образовании связи с атомом С-2.

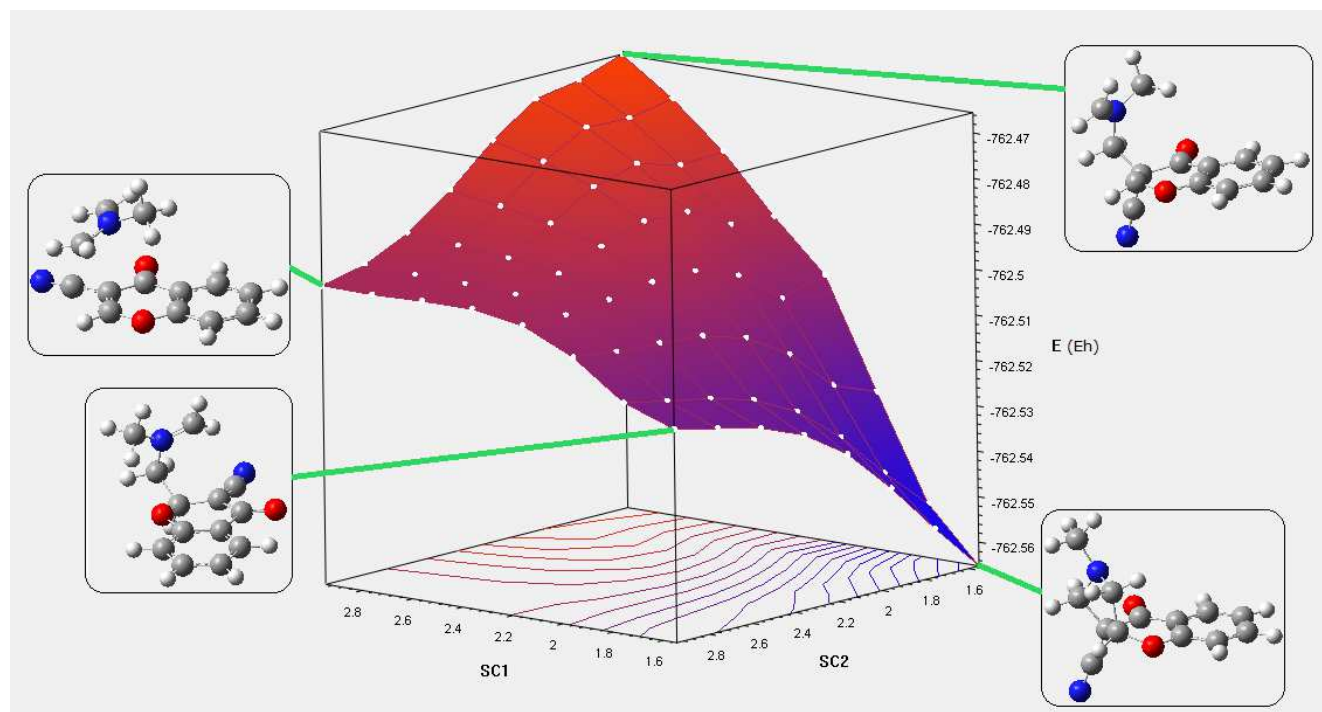
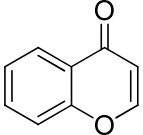
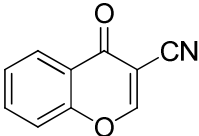
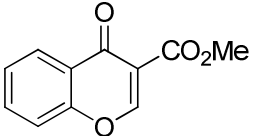
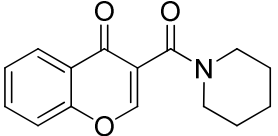
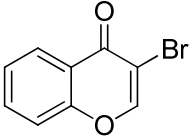
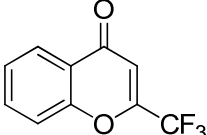
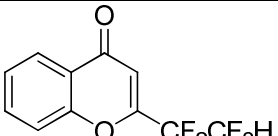
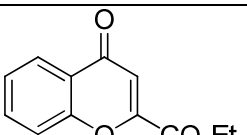
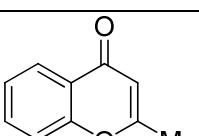
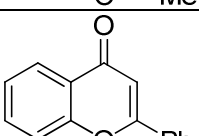
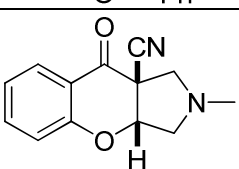


Рисунок 2.16. Поверхность потенциальной энергии, рассчитанная для реакции 3-цианохромона **8a** с азометин-иридом из саркозина и формальдегида методом DFT B3LYP в базе 6-31G+(d,p) и состояния, соответствующие некоторым ее точкам

Таблица 2.5. Энергии ВЗМО и НСМО хромонов **5** и **8**, использованных для реакций циклоприсоединения, рассчитанные методом DFT B3LYP в базисе 6-31G+(d,p)

Исходное вещество	Энергия ВЗМО, Eh	Энергия НСМО, Eh	Разность энергий НСМО хромона и ВЗМО азометинида из саркозина (-0.16250 Eh), Eh	Разность НСМО с ВЗМО азометинида из саркозина, эВ
	-0.25413	-0.07162	0.09088	2.47
	-0.27283	-0.09314	0.06936	1.88
	-0.25982	-0.07767	0.08483	2.31
	-0.24218	-0.07571	0.08679	2.36
	-0.25295	-0.08112	0.08138	2.21
	-0.26925	-0.09163	0.07087	1.93
	-0.26892	-0.09290	0.06960	1.89
	-0.25707	-0.09457	0.06793	1.85
	-0.24936	-0.06611	0.09639	2.62
	-0.24569	-0.08043	0.08207	2.23
	-0.24442	-0.08678	0.07572	2.06

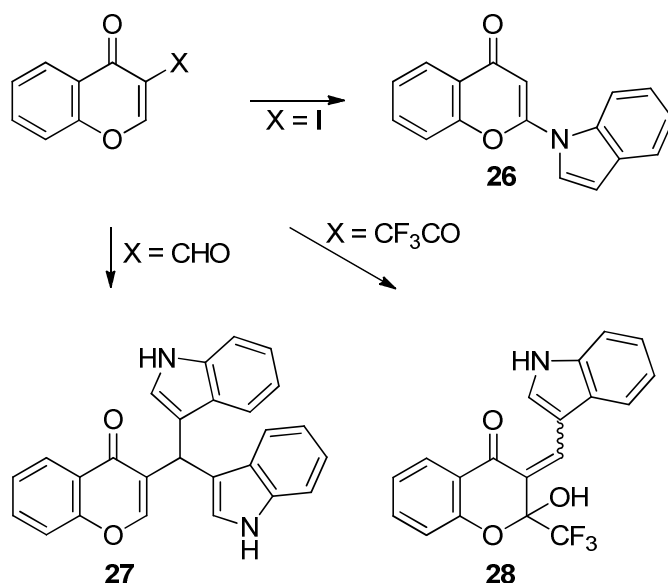
2.2. Хромон-3-карбоновая кислота и ее амид в реакциях с С- и N-нуклеофилами

2.2.1. Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами

Как уже отмечалось выше, хромон-3-карбоновая кислота и ее амид в реакцию циклоприсоединения с нестабилизированными азометин-идами не вступают. Имея в своих руках эти весьма труднодоступные и малоизученные производные хромона, мы изучили их реакции с рядом нуклеофильных реагентов. В первую очередь было исследовано взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами.

Хромоны и индолы являются важными структурными фрагментами многих природных и биологически активных веществ. Объединение их в один гетероциклический ансамбль представляет несомненный интерес с точки зрения медицинской химии. Несмотря на электрофильный характер хромонов и нуклеофильность индолов, в литературе, однако, имеется весьма ограниченное число примеров, демонстрирующих их способность реагировать друг с другом. Известно, что в реакции с 3-йодхромоном в присутствии K_2CO_3 в ДМФА индол выступает в качестве N-нуклеофила, давая 2-(N-индолил)хромон **26** в смеси с соответствующим производным аурана [124]. 3-Формилхромон при нагревании до 90 °С без растворителя присоединяет по альдегидной группе сразу две молекулы индола с образованием 3-(ди(1H-индол-3-ил)метил)-4H-хромен-4-она **27** [125, 126], в то время как реакция индола с 3-(трифторацетил)хромоном протекает по атому С-2 с последующим раскрытием пиранового кольца и циклизацией в 2-гидрокси-3-(индол-3-илметилен)-2-(трифторметил)хромен-4-он **28**, образующийся в виде смеси Z- и E-изомеров [127, 128] (схема 2.22).

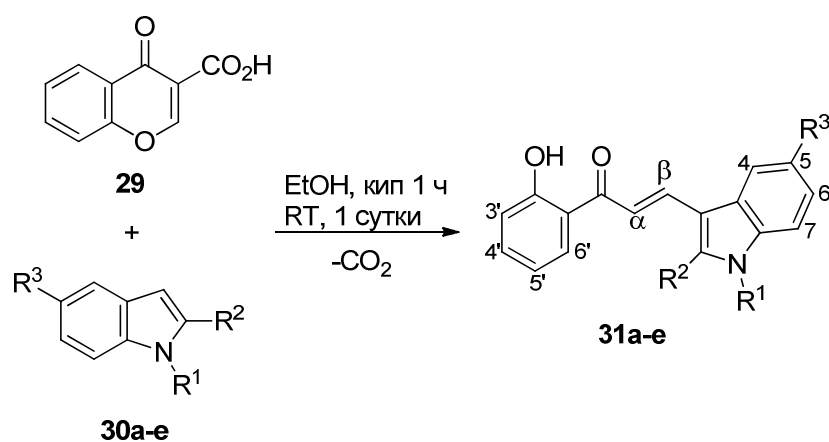
Схема 2.22



Поскольку в литературе отсутствуют сведения о взаимодействии индолов с хромон-3-карбоновой кислотой **29**, в настоящей работе мы изучили эту реакцию и получили ряд новых индолилхалконов с *транс*-расположением индолильного и салицилоильного фрагментов. Ранее подобные соединения, среди которых обнаружены вещества с высокой противораковой и противовоспалительной активностью [129, 130], синтезировали путем конденсации ацетофенонов с 3-формилиндолами [131-134].

Мы нашли, что при кипячении кислоты **29** с индолами **30a-e** в этаноле (1 ч) и последующем выдерживании смеси при комнатной температуре в течение одних суток с выходами 27–60% образуются *транс*-индолилхалконы **31a-e**, из которых первые два соединения были описаны ранее [131, 132]. Реакция протекает по механизму нуклеофильного 1,4-присоединения по атому С-2 хромона с последующим раскрытием пиринового кольца и декарбосилированием (схема 2.23). Индолы в этой некаталитической реакции выступают в роли С-нуклеофилов независимо от наличия заместителя при атоме азота. 2-Фенилиндол в реакцию с кислотой **29** не вступает и возвращается в неизменном виде. Следует отметить, что амид хромон-3-карбоновой кислоты и 3-цианохромон также не вступают в реакцию с индолами в указанных условиях.

Схема 2.23

Таблица 2.6. Синтез *транс*-индолилхалконов **31a-e**

Продукт	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
31a	H	H	H	27
31b	Me	H	H	42
31c	Et	H	H	45
31d	H	Me	H	51
31e	H	Me	MeO	60

Соединения **31a-e**, мелкокристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, были получены в виде одного изомера с *транс*-расположением заместителей, о чем свидетельствует большая величина вицинальной КССВ ($J = 15.0-15.3$ Гц) между атомами α -H (7.56–7.72 м.д.) и β -H (8.20–8.27 м.д.); фенольный протон участвует в образовании внутримолекулярной

водородной связи и наблюдается в растворе CDCl_3 при 13.20–13.35 м.д., а сигнал карбонильного углеродного атома – при 193.6–193.8 м.д. Сигналы протонов соединения **31a** в спектре ЯМР ^1H представлены на рис. 2.17.

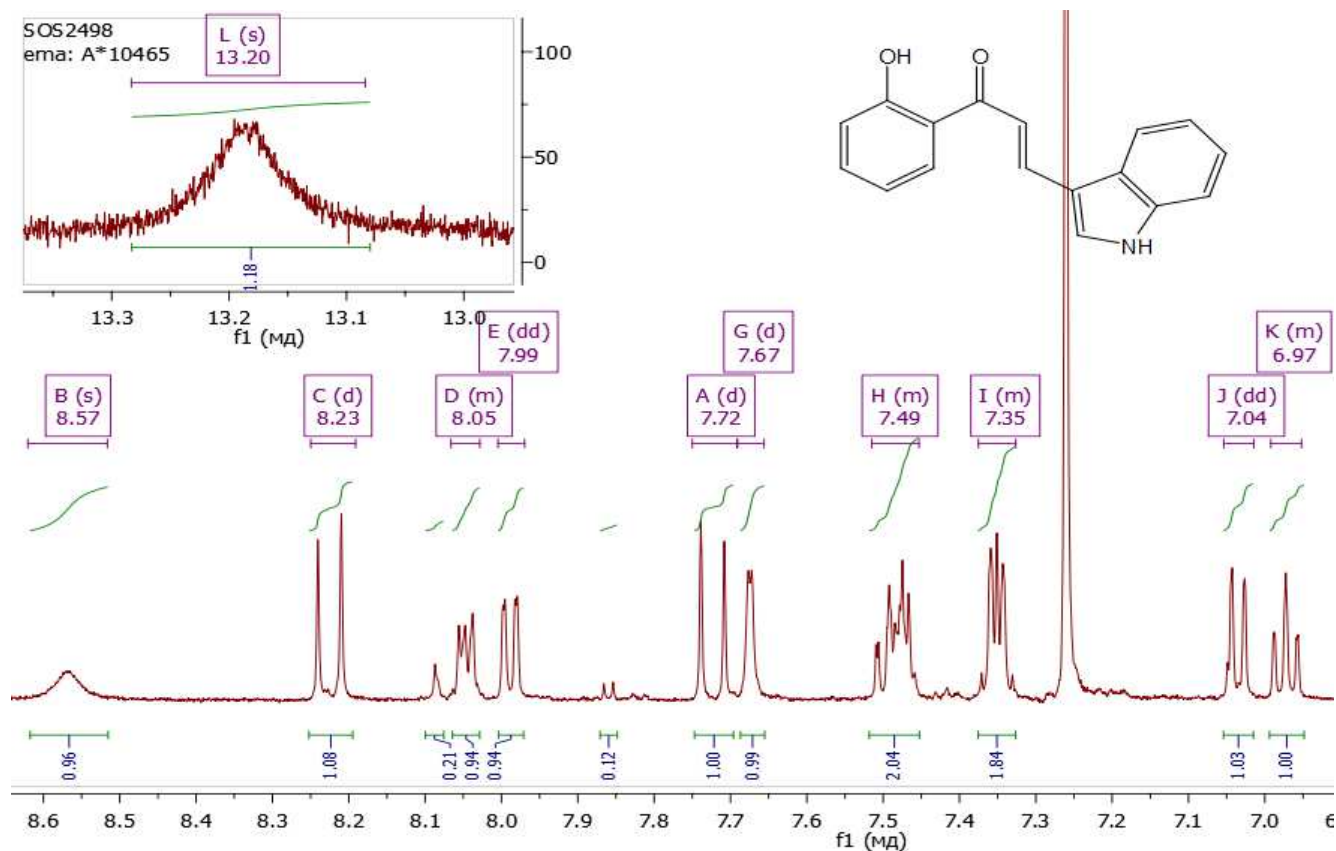
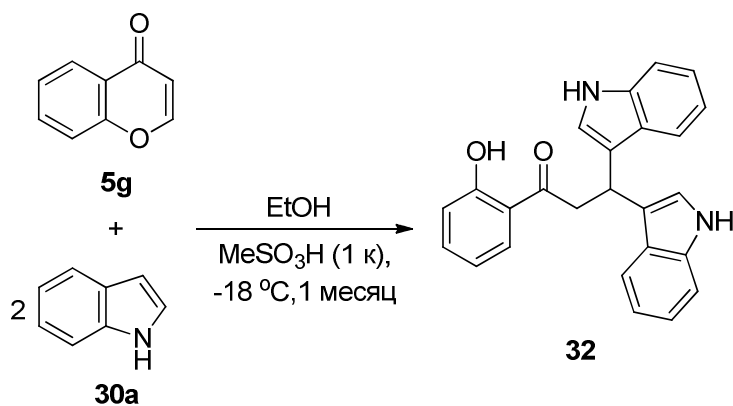


Рисунок 2.17. Спектр ЯМР ^1H индолилхалкона **31a**

В отличие от хромон-3-карбоновой кислоты **29** незамещенный хромон **5g** оказался менее реакционноспособным соединением и не реагировал с индолами в описанных выше условиях. Однако, при выдерживании раствора хромона **5g** и индола (2 экв.) в этаноле в присутствии MeSO_3H при $-18\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 месяца с выходом 11% удалось выделить бис-индолильное производное **32** (схема 2.24).

Схема 2.24



В спектре ЯМР ^1H продукта **32** (рис. 2.18) в сильном поле находятся дублет метиленовой группы и триплет метинового протона с одинаковой КССВ (7.1 Гц). В слабом поле видны пики, характерные для фенольных протонов (наиболее сильнополюный с δ 6.82 м.д.), а также хорошо разрешившиеся пики протонов индольной системы, имеющие удвоенную интенсивность.

Очевидно, что метансульфокислота активизирует хромон за счет образования хромилиевого катиона и тем самым способствует атаке атома С-2 индолом, которая сопровождается раскрытием пиринового цикла и присоединением второй молекулы индола. При этом нельзя исключить и альтернативный путь, при котором хромон под действием воды раскрывается в ω -формил-2-гидроксиацетофенон, реагирующий далее с двумя молекулами индола по СНО группе с образованием соединения **32**. Судя по всему, это превращение имеет скорее теоретическое, чем практическое значение, так как интересен сам факт осуществления реакции между давно полученными и хорошо изученными важнейшими молекулами хромона и индола.

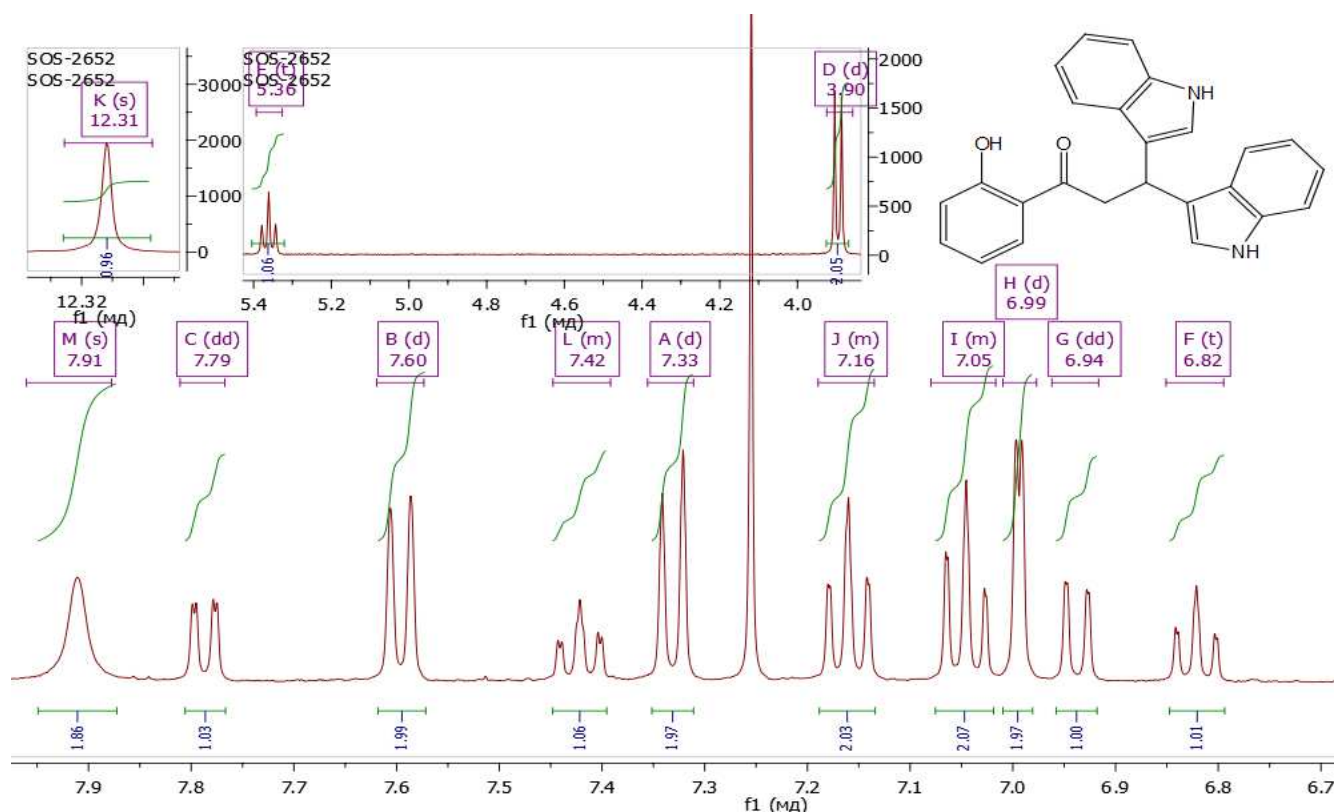


Рисунок 2.18. Спектр ^1H ЯМР 1-(2-гидроксифенил)-3,3-ди(1H-индол-3-ил)пропан-1-она **32**

Наблюдаемое различие в реакционной способности хромонов **29** и **5g** связано, по-видимому, с присутствием в положении 3 соединения **29** электроноакцепторной CO_2H -группы, которая увеличивает электрофильность атома С-2 пиринового кольца по отношению к индолам и открывает благодаря этому новый путь к синтезу индолилхалконов. В данной реакции как хромон-3-карбоновая кислота, так и сам хромон, выступают в роли синтетического эквивалента ω -формил-2-гидроксиацетофенона.

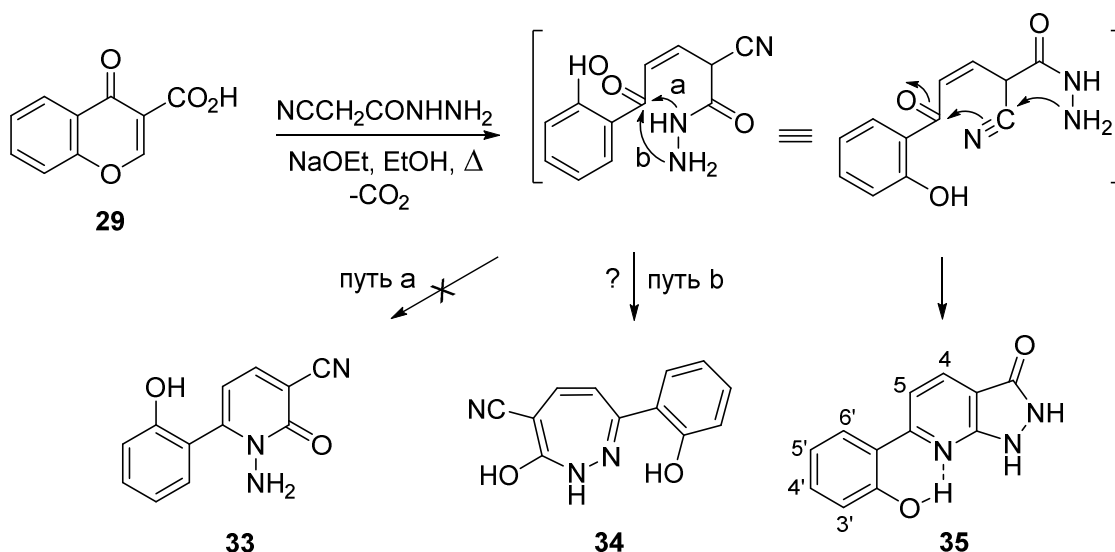
Таким образом, взаимодействие индолов с хромон-3-карбоновой кислотой, представляющее собой ее новое свойство, может служить еще одним методом получения *транс*-индолилхалконов, интересных с точки зрения их высокой биологической активности.

2.2.2. Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты

Наличие электроноакцепторной группы ($R = \text{CHO}, \text{COR}, \text{CN}$) в положении 3 хромоновой системы кардинальным образом меняет реакционную способность γ -пиронового кольца. Из трех возможных направлений нуклеофильной атаки (атомы C-2, C-4, заместитель R) в этом ряду соединений чаще всего реализуется сопряженное присоединение по C-2, которое обычно сопровождается раскрытием пиронового цикла и рециклизациями с участием фенольного атома кислорода или второго нуклеофильного центра реагента [135-137]. Все это обуславливает богатые синтетические возможности 3-замещенных хромонов, но затрудняет установление места первоначальной атаки и направления последующей рециклизации. В связи с этим вопросы региохимии конечных продуктов, образующихся из 3-R-хромонов, имеют приоритетное значение [110, 138].

В работе Ибрагима [42] для продукта взаимодействия кислоты **29** с гидразидом циануксусной кислоты из двух обсуждаемых структур **33** и **34** на основании спектра ЯМР ^1H предпочтение было отдано весьма сомнительной 1,2-дiazепиновой структуре **34** с енолизированным амидным карбонилем (схема 2.25).

Схема 2.25



Повторив эту реакцию в описанных условиях (кипячение в EtOH в присутствии NaOEt в течение 2 ч), мы выделили с выходом 62% соединение, которое по своим спектральным

характеристикам и данным элементного анализа соответствовало продукту, описанному Ибрагимом [42]. Это же соединение было получено нами и из незамещенного хромона **5g**, что указывало на декарбоксилирование кислоты **29** в ходе реакции и участие ее в виде синтетического эквивалента ω -формил-2-гидроксиацетофенона. Полученному продукту мы приписали строение пиразоло[3,4-*b*]пиридина **35** (сигналы его протонов в ^1H ЯМР приведены на рис. 2.19), в пользу которого говорит сравнение спектров ^1H ЯМР этого соединения и его близкого аналога, 2-(2-гидроксифенил)-7,7-диметил-7,8-дигидрохиолин-5(6*H*)-она **36** [139], записанных в ДМСО- d_6 (рис. 2.20), а также отсутствие в ИК спектре полосы поглощения цианогруппы в области 2200–2250 cm^{-1} . Кроме того, из литературы известно, что β -кетоальдегиды [140], β -дикетоны [141] и изофлавоны [142] при взаимодействии с гидразидом циануксусной кислоты или его циклической формой, 5-амино-1*H*-пиразол-3(2*H*)-оном, также дают пиразоло[3,4-*b*]пиридины.

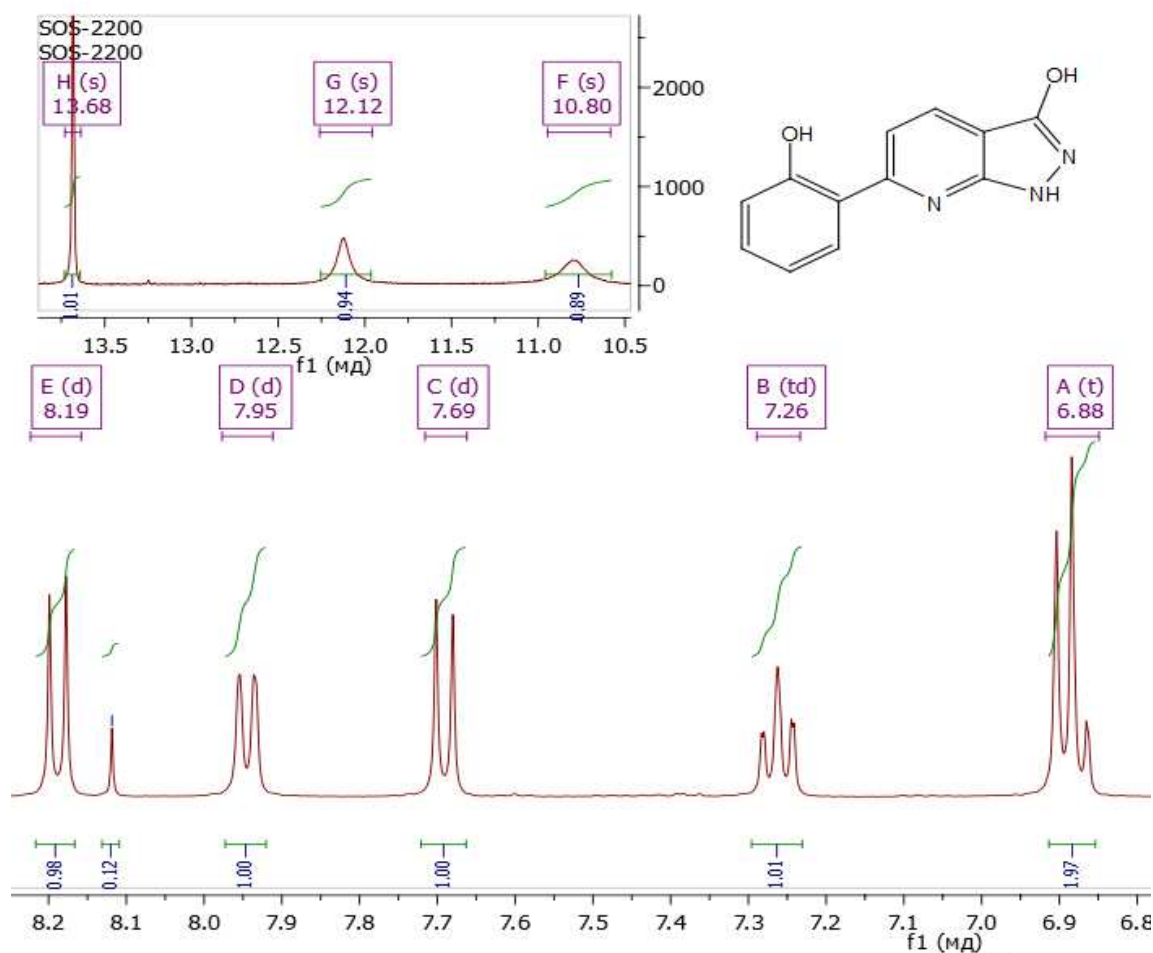


Рисунок 2.19. Спектр ЯМР ^1H пиразолопиридина **35**, продукта реакции гидразида циануксусной кислоты с хромон-3-карбоновой кислотой

Вероятный механизм реакции включает в себя нуклеофильное присоединение метиленактивного гидразида по атому С-2 хромонов **5g** и **29** с последующим раскрытием пиранового кольца, декарбоксилированием (в случае **29**) и тандемной циклизацией в пиазолопиридин **35**, при которой карбонильная группа хромона атакуется атомом азота не гидразино, а нитрильной группы (схема 2.25).

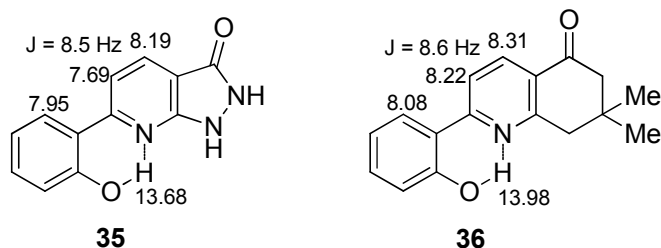
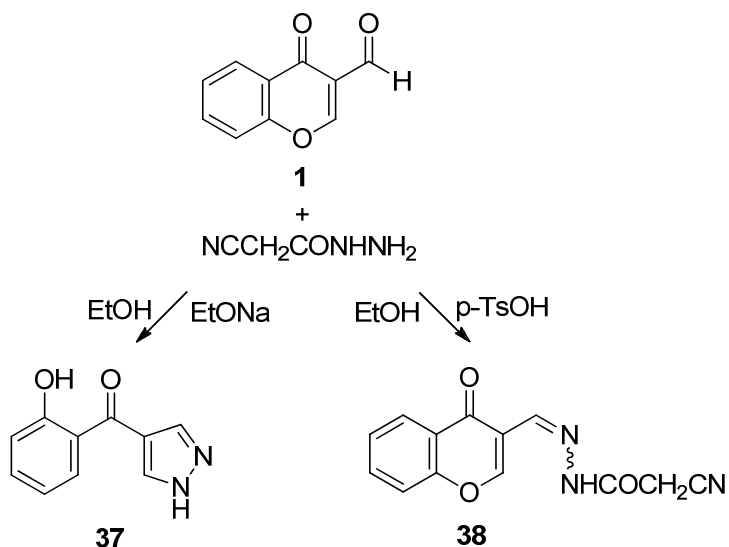


Рисунок 2.20. Структуры и химические сдвиги в ЯМР ^1H наиболее характеристичных протонов пиазолопиридина **35** и дигидрохинолинона **36**

Интересно, что в описанных выше условиях (NaOEt, EtOH, кипячение, 2 ч) гидразид циануксусной кислоты при взаимодействии с 3-формилхромоном **1** выступает в роли гидразина и дает известный [143] салицилоилпиазол **37** с выходом 37%. Отметим, что в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты в этаноле при 60 °С эта реакция останавливается на стадии гидразона **38** [144] (схема 2.26).

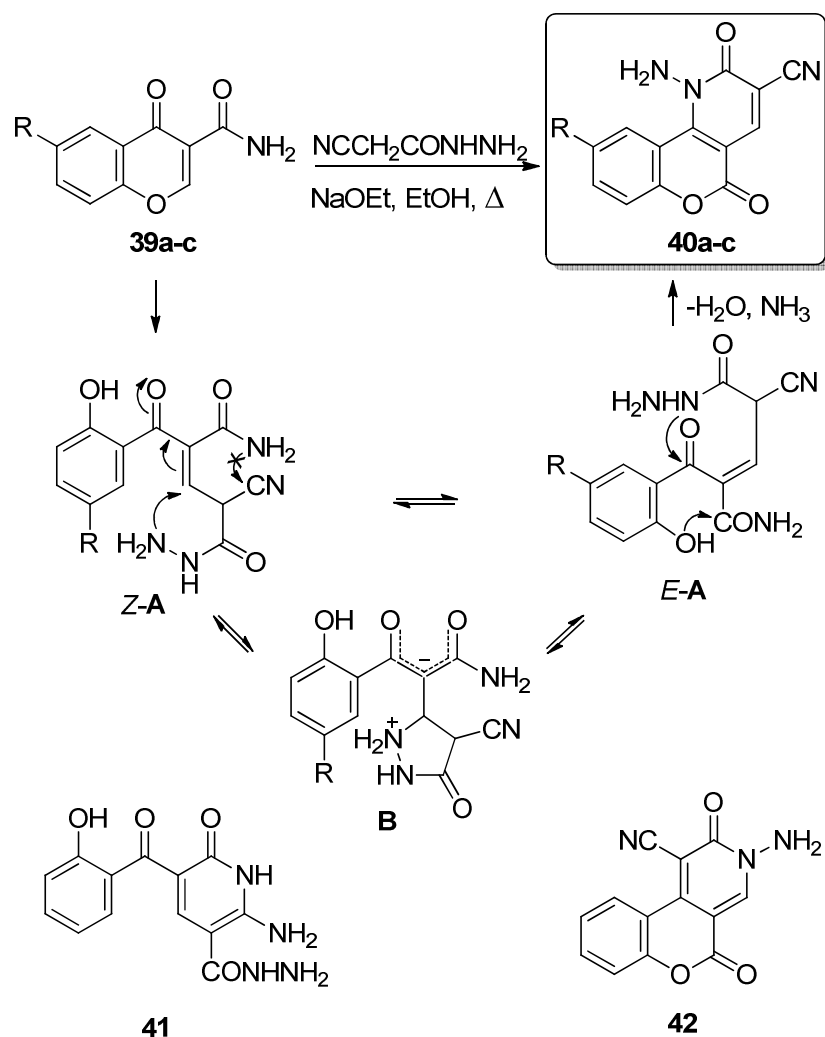
Схема 2.26



2.2.3. Взаимодействие амида хромон-3-карбоновой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты

Реакция 3-карбамоилхромонов **39a–c** с гидразидом циануксусной кислоты ранее не изучалась. Нами установлено, что, в отличие от кислоты **29**, амиды **39a–c** реагируют с цианацетогидразидом в аналогичных условиях совершенно иначе, давая ранее не описанные 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы **40a–c** с выходами 50–67% (с 6-нитрохромон-3-карбоксамидом **39d** соответствующий продукт выделить не удалось). Мы полагаем, что первоначально образующийся интермедиат **Z-A** с *Z*-конфигурацией двойной связи через биполярный интермедиат **B** изомеризуется в *E*-**A**, который благодаря сближенному расположению реакционных центров циклизуется в кумариновое производное **40** с выделением молекул воды и аммиака (схема 2.27). Эта изомеризация происходит быстрее, чем взаимодействие между amino и цианогруппами интермедиата **Z-A**, так как образование продукта **41** не наблюдалось.

Схема 2.27



Учитывая тот факт, что 3-карбамоилхромоны **39** являются скрытой формой 4-гидрокси-3-формилкумарина (**17**), нельзя исключить протекания реакции и по атому С-4, в результате чего после циклизации по формильной группе образовалось бы соединение со структурой **42**. Для того чтобы обоснованно исключить региоизомерную структуру **42**, для одного из полученных продуктов (R = Me) нами были выполнены 2D ЯМР эксперименты ^1H - ^{13}C HSQC и HMBС. Наиболее информативными кросс-пиками спектра ^1H - ^{13}C HMBС являются пики H-4/CN (рис. 2.21), H-4/C-10b, H-4/C-5, H-4/C-2, NH₂/C-10b, NH₂/C-2. Кроме того, в спектре 2D ^1H - ^{15}N HMBС (см. Приложение 1) отсутствуют кросс-пики атома H-4 с атомами азота. На основании этих данных структура **42** была исключена.

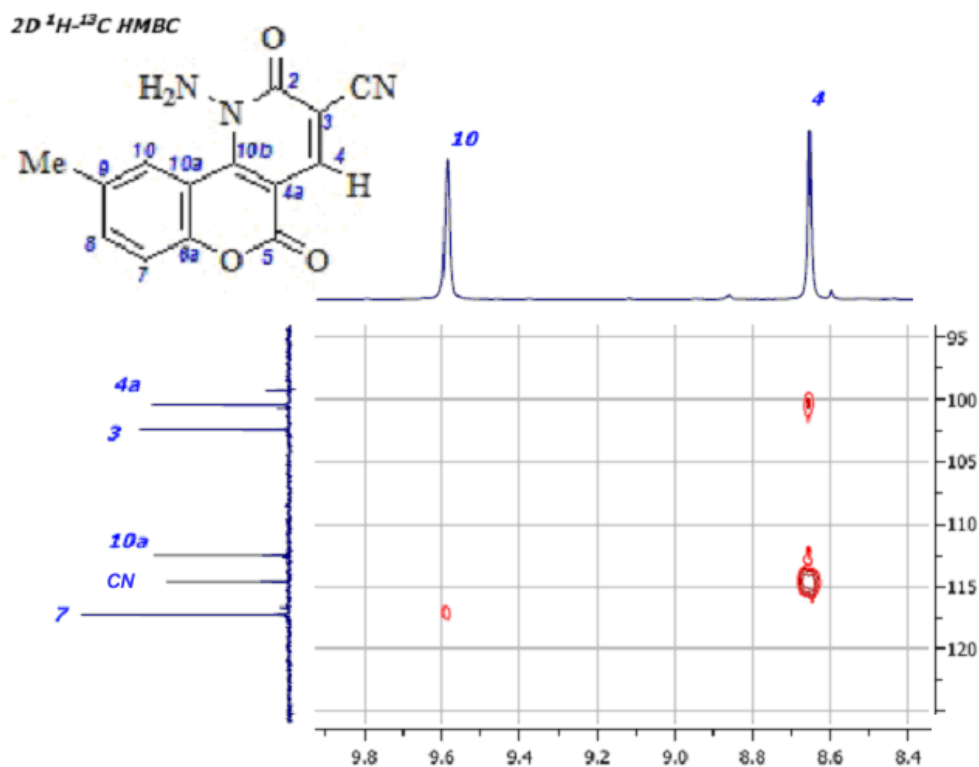


Рисунок 2.21. Фрагмент ^1H - ^{13}C HMBС спектра соединения **40b**.

В спектрах ^1H ЯМР хромено[4,3-*b*]пиридинов **40a–c** обращает на себя внимание сигнал протона H-10, находящийся в необычно слабом поле (δ 9.62–9.90 м.д.), что, вероятно, связано с дезэкранированием его ангулярно сочлененным ароматическим фрагментом [145] (рис. 2.22). Ближайшим аналогом описанной реакции является синтез 1-амино-3-циано-8-фтор-1,2-дигидро-2-оксо[1,2]бензоксатиино[4,3-*b*]пиридин-5,5-диоксида из фенил 7-фторхромон-3-сульфоната и цианацетогидразида [146].

Таким образом, реакции гидразида циануксусной кислоты с 3-R-хромонами **1**, **5g**, **29** и **39** (R = CHO, H, CO₂H, CONH₂) в присутствии NaOEt в кипящем EtOH в зависимости от природы заместителя R протекают по-разному и дают три типа продуктов. При этом сам гидразид

выступает либо как 1,3-С,N-бинуклеофил с участием атома азота гидразино или нитрильной группы, либо как источник гидразина.

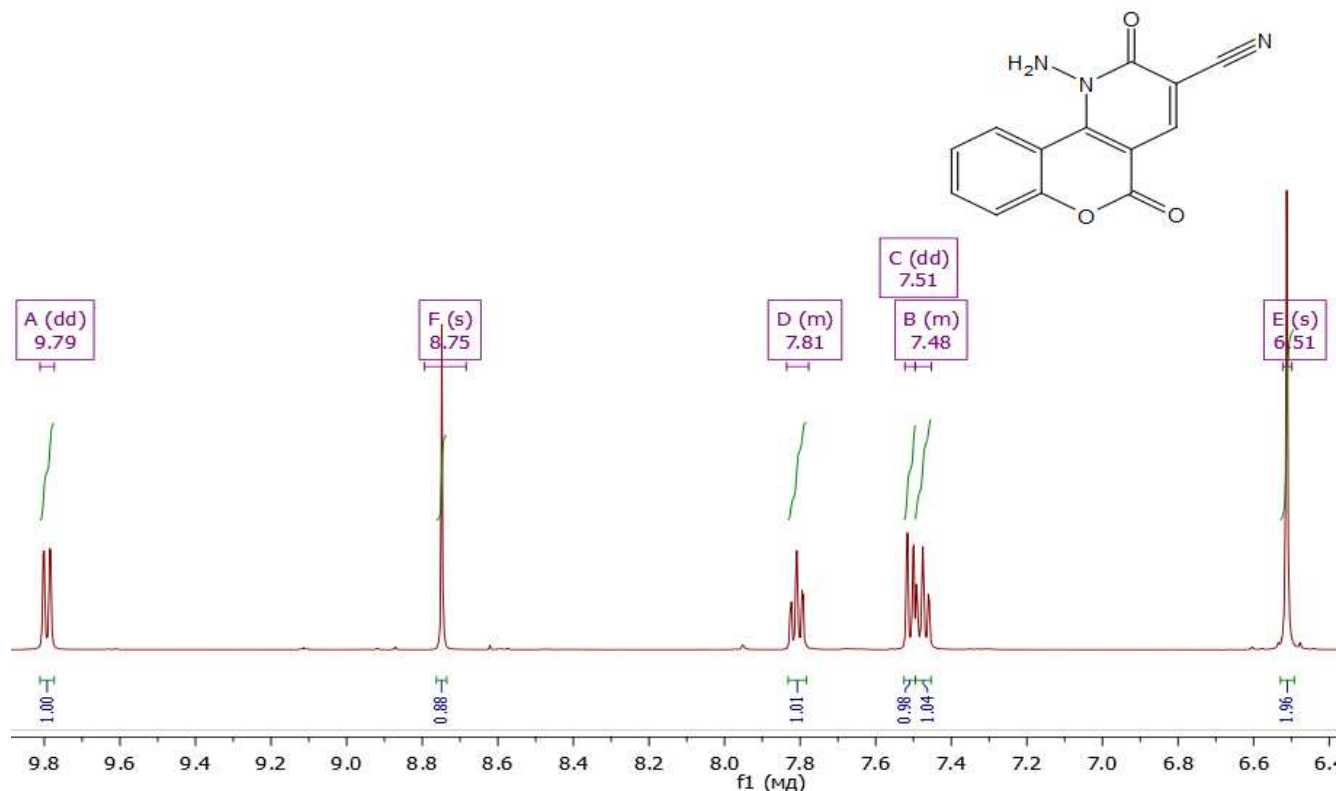
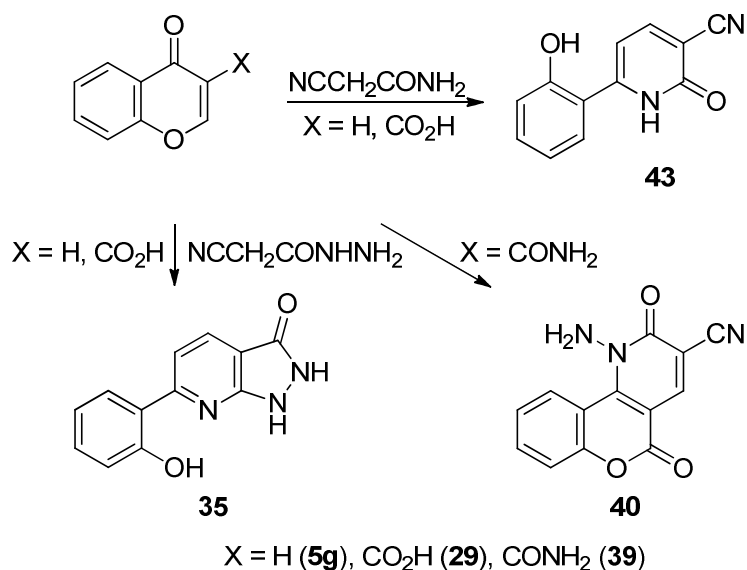


Рисунок 2.22. Спектр ^1H ЯМР соединения **40a**, продукта реакции амида хромон-3-карбоновой кислоты **39** и гидразида циануксусной кислоты

2.2.4 Взаимодействие амида хромон-3-карбоновой кислоты с цианацетамидами

Ранее было показано, что хромон **5g** и хромон-3-карбоновая кислота **29** при взаимодействии с цианацетамидом в кипящем этаноле в присутствии NaOEt выступают в роли скрытого ω -формил-2-гидроксиацетофенона, давая 6-(2-гидроксифенил)-3-циано-2-пиридон **43** [42, 147]. Присутствие в положении 3 хромона электроноакцепторной карбоксильной группы повышает лишь электрофильность атома С-2, с атаки которого и начинается взаимодействие с нуклеофилами, а сама она участия в этих реакциях не принимает. Ранее обсуждалось (см. гл. 2.2.2), что в реакции незамещенного хромона **5g** и хромон-3-карбоновой кислоты **29** с гидразидом циануксусной кислоты в тех же условиях образуется 6-(2-гидроксифенил)-1H-пирозоло[3,4-*b*]пиридин-3(2H)-он **35**, а хромон-3-карбоксамид **39** в той же реакции и в аналогичных условиях, ведет себя как синтетический эквивалент 4-гидрокси-3-формилкумарина, и дает 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-хромено[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрил **40** (схема 2.28).

Схема 2.28



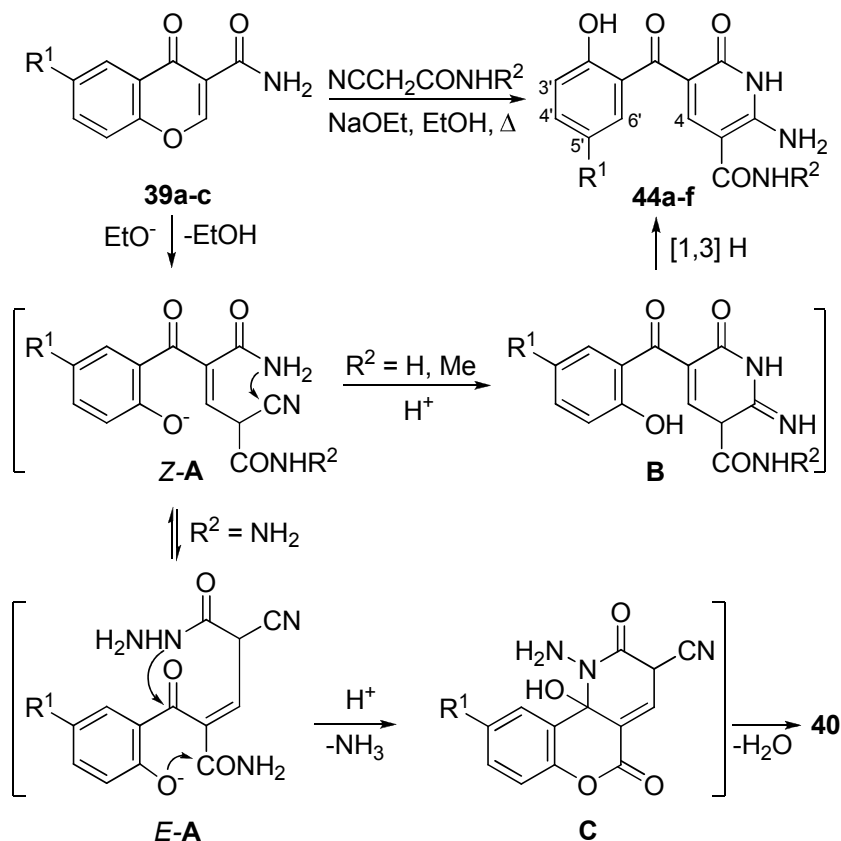
Сведения о взаимодействии 3-карбамоилхромона **39** с амидами циануксусной кислоты до последнего времени отсутствовали. Только в 2013 г. появилось сообщение о получении 2-амино-5-(2-гидроксибензоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды **44** по реакции хромона **39a** с цианацетамидом в этаноле при кипячении в присутствии пиперидина [18]. Однако ЯМР ^1H спектр этого продукта был описан не полностью (отсутствовали сильнополюсные сигналы протонов Н-3' и Н-5' салицилоильного фрагмента в области 6.8–6.9 м.д.), что вызывало сомнение в правильности структуры **44** и побудило нас более подробно исследовать эту реакцию.

Нами установлено, что 3-карбамоилхромон **39a** и ранее неописанные 6-замещенные 3-карбамоилхромоны **39b,c** вступают в реакцию с цианацетамидом и *N*-метилцианацетамидом в присутствии NaOEt (1.2 экв.) при кипячении в этаноле в течение 2 ч и действительно дают 2-амино-5-(2-гидроксиароил)-6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбоксамиды **44a-f** с выходами 50–88% (схема 2.29, таблица 2.7). Строение полученных продуктов установлено на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Следует отметить, что при проведении этой реакции в абсолютном этаноле в присутствии пиперидина, как указывалось в работе [18], нам удалось выделить только исходный хромон **39a**.

Реакция между 3-карбамоилхромонами **39** и цианацетамидами включает в себя присоединение метиленактивной молекулы амида по атому С-2 хромона с последующим раскрытием пиранового кольца в интермедиат **A** с *Z*-конфигурацией двойной связи, который за счет сближенных амино и цианогрупп циклизуется в интермедиат **B**, представляющий собой таутомерную форму 2-пиридона **44**. Изменение в направлении внутримолекулярной циклизации при переходе от амидов к гидразиду связано, по-видимому, с быстрой

изомеризацией интермедиата *Z-A* в *E-A* (см. схему 2.27), в котором взаимное расположение соответствующих реакционных центров способствует циклизации в интермедиат **C** и образованию кумарина **40**. Отметим также, что в отличие от реакции с гидразидом циануксусной кислоты, которая ведет к потере молекул аммиака и воды, взаимодействие с цианацетамидами представляет собой атом-экономный синтез полифункциональных 2-пиридонов и может рассматриваться как [4+2] аннелирование между 1,4- и 1,2-амбифилами, содержащими как нуклеофильные, так и электрофильные центры.

Схема 2.29

Таблица 2.7. Синтез 2-пиридонов **44a-f**

Хромон	Продукт	R ¹	R ²	Выход,
39a	44a	H	H	74
39b	44b	Me	H	74
39c	44c	Cl	H	88
39a	44d	H	Me	50
39b	44e	Me	Me	72
39c	44f	Cl	Me	53

Наличие салицилоильного фрагмента в пиридовах **44** хорошо согласуется с данными ЯМР ¹H (протоны Н-3' и Н-5' при δ 6.76–6.88 м.д.; рис. 2.23) и ЯМР ¹³C спектров (C=O группа при δ 191.3–195.2 м.д.). Пиридоновый протон Н-4 проявляется при δ 8.21–8.30 м.д., а две NH₂ группы соединений **44a-c** – в виде сильно уширенного сигнала в области δ 6.5–8.5 м.д.; при 90 °С они выглядят как два отчетливых синглета при δ 7.0 и 8.0 м.д. Кроме того, в спектрах

ЯМР ^{13}C этих соединений в области δ 155.3–166.7 м.д. наблюдаются четыре пика, что в совокупности с другими данными подтверждает предложенную структуру **44**.

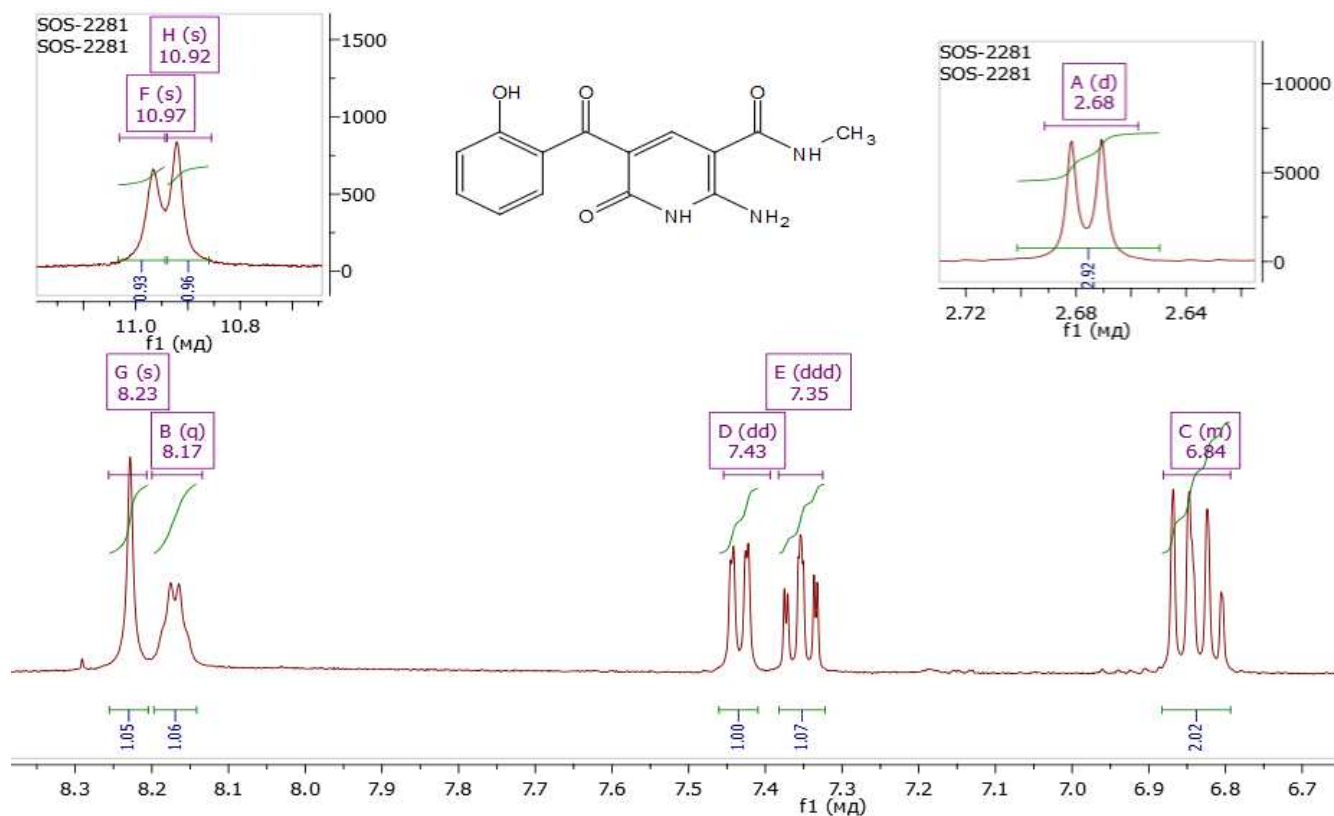


Рисунок 2.23. Спектр ^1H ЯМР пиридоны **44d**

Таким образом, реакция хромон-3-карбоксамидов с цианацетамидами является удобным методом синтеза новых производных никотинамида, представляющих интерес для получения более сложных соединений этого ряда с потенциальной биологической активностью и другими полезными свойствами.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (рабочие частоты 400 и 100 МГц соответственно) и Bruker AVANCE-500 (500 МГц и 126 МГц), растворители – ДМСО- d_6 и CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin-Elmer Spectrum BX-II и Nicolet 6700 с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Элементный анализ выполнен сотрудниками группы элементного анализа Института органического синтеза УрО РАН. Температуры плавления определены на приборе SMP40. Растворители подготовлены по общепринятым методикам.

Бромиды фенацилпиридиния синтезировали из α -бромацетофенона и пиридина [148]. Гидразид циануксусной кислоты был получен из циануксусного эфира и гидразина [149]. Аминовинилкетон ((*E*)-3-(диметиламино)-1-(2-гидроксифенил)пропен-2-он-1) для синтеза хромона и 3-бромхромона получали по методике из работы [150]. Кремнийорганический илидоген (*N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсилил)метил)метанамин) был синтезирован в две стадии из бензиламина, триметилхлорметилсилана, формальдегида и метанола [151].

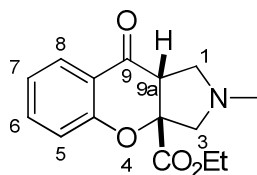
3-Формилхромон был получен по реакции Вильсмайера-Хаака [152]; 3-цианохромон синтезировали в соответствии с методикой [153]; хромон-3-карбоновая кислота и ее амид были получены по методикам [20]; 6-метилхромон-3-карбоксамид и 6-хлорхромон-3-карбоксамид ранее описаны не были. Хромон [154] и 3-бромхромон [155] получали из аминовинилкетона. 3-(Пиперидин-1-карбонил)хромон и метиловый эфир хромон-3-карбоновой кислоты получали через хлорангидрид по методике из работы [24]. Этиловый эфир хромон-2-карбоновой кислоты синтезировали по известной методике [156]. 2-Трифторметилхромон и 1,1,2,2-тетрафторметилхромон получали, как указано в работе [157].

Квантовые расчеты выполнены с использованием программного пакета GAMESS/Firefly [158, 159].

Общая методика синтеза бензопиранопирролидинов 6

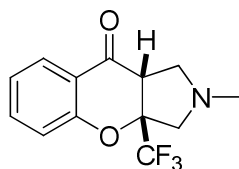
Смесь соответствующего хромона (1.5 ммоль), мелкорастертых саркозина (0.134 г, 1.5 ммоль) и параформа (0.069 г, 2.3 ммоль) кипятили при перемешивании в сухом бензоле (15 мл) с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения смесь фильтровали от твердых частиц, а полученный в результате раствор упаривали под вакуумом. Получившееся таким образом масло переводили в гидрохлорид действием смеси изопропилового спирта (0.10 г, 1.67 ммоль) и ацетилхлорида (0.12 г, 1.58 ммоль) в сухом толуоле или в гидрооксалат действием щавелевой кислоты в горячем ацетоне (2.5 мл). Выпадающие осадки фильтровали, промывали ацетоном и высушивали при 90–95 °С.

Этил 2-метил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-3а-карбоксилата



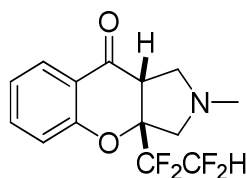
гидрохлорид (6а). Выход 89% (419 мг). Бежевый порошок, т. пл. 134–137 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м.д., (J , Гц): 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me), 2.48 (с, 3H, Me), 3.08 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a}}-1$), 3.21 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a}}-3$), 3.25 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b}}-1$), 3.41 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b}}-3$), 3.61 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-9a), 4.17 (к.д, $J = 10.2, 7.1$ Гц, 1H, CHNO), 4.19 (к.д, $J = 10.2, 7.1$ Гц, 1H, CHNO), 7.05 (т.д, $J = 7.6, 0.9$ Гц, 1H, H-7), 7.07 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-5), 7.52 (д.д.д, $J = 8.5, 7.3, 1.7$ Гц, 1H, H-6), 7.83 (д.д, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 14.1, 42.0, 50.2, 55.6, 62.7, 63.1, 87.9, 118.85, 118.88, 123.6, 127.0, 137.9, 158.9, 166.9, 187.2. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2959, 2500–2200, 1735, 1689, 1607, 1581, 1461, 1371, 1327, 1289. Найдено, %: С, 56.95; Н, 6.08; N, 4.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 56.97; Н, 5.90; N, 4.43.

2-Метил-3а-трифторметил-1,2,3,3а-тетрагидрохромено[2,3-с]пиррол-9(9аН)-она гидро-



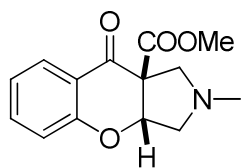
оксалаг (6b). Выход 63% (276 мг). Белый порошок, т. пл. 162–163 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д., (J , Гц): 2.32 (с, 3H, Me), 3.02 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a}}-1$), 3.12 (д.д, $J = 9.4, 6.0$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b}}-1$), 3.15 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a}}-3$), 3.19 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b}}-3$), 3.56 (д.д, $J = 8.3, 6.0$ Гц, 1H, H-9a), 7.14 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H-5), 7.19 (т.д, $J = 7.6, 0.8$ Гц, 1H, H-7), 7.68 (д.д.д, $J = 8.5, 7.4, 1.7$ Гц, 1H, H-6), 7.76 (д.д, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 41.2, 47.7, 58.8, 63.3, 86.8 (к, $^2J_{\text{C,F}} = 29.5$ Гц, C-3a), 118.1, 118.5, 123.5, 124.7 (к, $^1J_{\text{C,F}} = 284.6$ Гц, CF_3), 126.8, 137.9, 158.5, 162.8, 188.6. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1691, 1610, 1585, 1462, 1344, 1311, 1213, 1179, 1129, 1039. Найдено, %: С, 49.18; Н, 3.93; N, 4.10. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 49.25; Н, 4.00; N, 3.83.

2-Метил-3а-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,2,3,3а-тетрагидрохромено[2,3-с]пиррол-9(9аН)-она



гидрохлорид (6с). Выход 46% (234 мг). Белый порошок, т. пл. 165–167 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м.д., (J , Гц): 2.39 (с, 3H, Me), 2.99 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b}}-1$), 3.12–3.22 (м, 3H, $\text{H}^{\text{a}}-1$, $\text{H}^{\text{a}}-3$, $\text{H}^{\text{b}}-3$), 3.48 (д.д, $J = 8.7, 6.0$ Гц, 1H, H-9a), 6.06 (т.д.д, $J = 53.0, 8.8, 2.3$ Гц, 1H, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), 6.96 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-5), 7.08 (т.д, $J = 7.6, 1.0$ Гц, 1H, H-7), 7.48 (т.д, $J = 7.6, 1.0$ Гц, 1H, H-6), 7.87 (д.д, $J = 7.6, 1.7$ Гц, 1H, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 40.8, 46.3, 55.7, 61.1, 87.1 (т, $^2J_{\text{C,F}} = 25.7$ Гц, C-3a), 109.4 (т.т, $J_{\text{C,F}} = 262.0, 31.0$ Гц), 115.2 (т.т, $J_{\text{C,F}} = 262.0, 31.0$ Гц), 118.2, 118.6, 123.9, 126.8, 138.1, 157.9, 186.7. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2600–2200, 1684, 1610, 1584, 1476, 1463, 1326, 1299, 1258, 1235. Найдено, %: С, 49.45; Н, 4.39; N, 4.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С, 49.50; Н, 4.15; N, 4.12.

Метил 2-метил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбоксилата

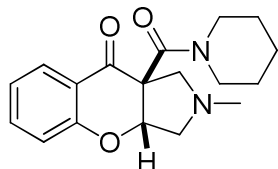


гидрооксалат (6d). Выход 88% (465 мг). Белый порошок, т. пл. 183–

184 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м.д., (J , Гц): 2.36 (с, 3Н, Me), 2.98 (д.д, $J = 10.7, 4.4$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{a}-3}$), 3.05 (д.д, $J = 10.7, 7.0$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{b}-3}$), 3.30 (д, $J = 9.7$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{a}-1}$), 3.35 (д, $J = 9.7$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{b}-1}$), 3.75 (с, 3Н, MeO), 5.35 (д.д, $J = 7.0, 4.4$ Гц, 1Н, Н-3а), 6.97 (д, $J = 8.5$ Гц, 1Н, Н-5), 7.05 (т.д, $J = 7.5, 0.9$ Гц, 1Н, Н-7), 7.51 (д.д.д, $J = 8.5, 7.3, 1.7$ Гц, 1Н, Н-6), 7.92 (д.д, $J = 7.9, 1.7$ Гц, 1Н, Н-8);

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 42.6, 54.5, 57.1, 58.3, 62.3, 80.5, 118.4, 119.1, 123.4, 127.7, 138.5, 159.1, 167.5, 185.5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740, 1674, 1609, 1478, 1462, 1364, 1332, 1315, 1285, 1242. Найдено, %: С, 54.11; Н, 4.83; N, 3.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4 \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 54.01; Н, 4.96; N, 3.94.

2-Метил-9а-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,3а-тетрагидрохромено[2,3-с]пиррол-9(9аН)-она

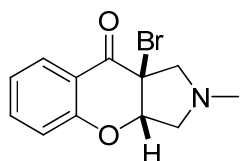


гидрохлорид (6е). Выход 89% (470 мг). Белый порошок, т. пл. 196–

199 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м.д., (J , Гц): 1.35–1.70 (м, 6Н, $(\text{CH}_2)_3$), 2.36 (с, 3Н, Me), 2.84 (д.д, $J = 10.3, 4.8$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{a}-3}$), 2.89 (д, $J = 10.0$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{a}-1}$), 3.09 (д.д, $J = 10.3, 5.8$

Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{b}-3}$), 3.15–3.40 (м, 2Н, CH_2N), 3.50–3.75 (м, 2Н, CH_2N), 3.79 (д, $J = 10.0$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{b}-1}$), 5.12 (д.д, $J = 5.8, 4.8$ Гц, 1Н, Н-3а), 6.99 (д, $J = 8.5$ Гц, 1Н, Н-5), 7.06 (т, $J = 7.5$ Гц, 1Н, Н-7), 7.52 (т.д, $J = 7.9, 1.6$ Гц, 1Н, Н-6), 7.87 (д.д, $J = 7.9, 1.6$ Гц, 1Н, Н-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 21.6, 24.0, 24.7, 25.4, 44.6, 48.2, 58.0, 60.2, 63.5, 81.6, 117.5, 119.3, 123.7, 127.6, 138.6, 159.3, 164.0, 185.5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2943, 2853, 2500–2200, 1681, 1643, 1605, 1461, 1443, 1356, 1323. Найдено, %: С, 58.76; Н, 6.88; N, 7.40. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 58.61; Н, 6.83; N, 7.59.

9а-Бromo-2-метил-1,2,3,3а-тетрагидрохромено[2,3-с]пиррол-9(9аН)-она гидрохлорид (6f).

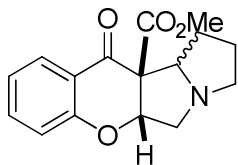
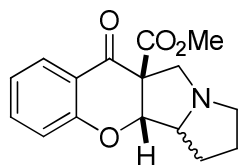


Выход 72% (304 мг). Светло-бежевый порошок, т. пл. 162–163 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.44 (с, 3Н, Me), 3.03 (д.д, $J = 10.9, 4.2$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{a}-3}$), 3.15 (д, $J = 10.5$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{a}-1}$), 3.25 (д.д, $J = 10.9, 7.3$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{b}-3}$), 3.72 (д, $J = 10.5$ Гц, 1Н, $\text{H}^{\text{b}-1}$), 5.22 (д.д, $J = 7.3, 4.2$ Гц, 1Н, Н-3а), 6.98

(д, $J = 8.5$ Гц, 1Н, Н-5), 7.08 (т.д, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1Н, Н-7), 7.53 (д.д.д, $J = 8.5, 7.2, 1.7$ Гц, 1Н, Н-6), 7.96 (д.д, $J = 7.9, 1.7$ Гц, 1Н, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д.: 43.8, 58.0, 60.3, 61.3, 84.6, 117.6, 118.9, 123.9, 128.4, 138.5, 158.5, 183.4. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2500–2100, 1682, 1606, 1580, 1460, 1431, 1343, 1326, 1315, 1296. Найдено, %: С, 45.52; Н, 4.07; N, 4.45. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С, 45.24; Н, 4.11; N, 4.40.

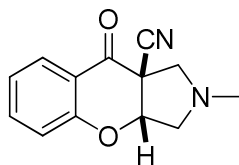
Смесь метил 11-оксо-1,2,3,5,5а,11,11а,11b-октагидрохромено[3,2-а]пирролизин-11а-карбоксилатов (7а,б) и метил 9-оксо-1,2,3,3а,3б,9,9а,10-октагидрохромено[2,3-а]пирролизин-9а-карбоксилатов (7с,д). Неочищенная смесь изомерных гидрохлоридов



(соотношение 7а:7б:7с:7д = 4:4:1:1), полученная из хромона 5d, пролина и формальдегида в соответствии с методикой, использованной для синтеза соединений 6. Выход 44% (345 мг). Светло-желтый порошок, т. пл.

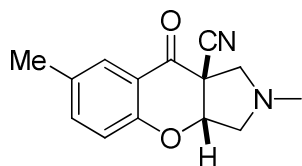
125–128 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, основания) δ, м.д., (J, Гц): основные продукты 1.25–2.05 (м, 8Н), 2.54–3.35 (м, 8Н), 3.71 (с, 3Н), 3.78 (с, 3Н), 4.41 (д.д, J = 9.2, 7.1 Гц, 1Н), 4.51 (д.д, J = 10.1, 6.4 Гц, 1Н), 5.29 (д, J = 2.7 Гц, 1Н), 5.44 (д.д, J = 9.7, 7.7 Гц, 1Н), 6.95–7.10 (м, 4Н), 7.48–7.56 (м, 2Н), 7.91–7.95 (м, 2Н); минорные продукты: 1.25–2.05 (м, 8Н), 2.54–3.35 (м, 6Н), 3.69 (с, 3Н), 3.84 (с, 3Н), 3.94 (с, 2Н), 3.97 (д, J = 9.9 Гц, 1Н), 4.01 (д, J = 9.9 Гц, 1Н), 4.95 (д, J = 7.4 Гц, 1Н), 5.13 (д, J = 3.4 Гц, 1Н), 6.95–7.10 (м, 4Н), 7.48–7.56 (м, 2Н), 7.88 (д.д, J = 7.9, 1.7 Гц, 1Н), 7.99 (д.д, J = 7.8, 1.6 Гц, 1Н). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3164, 2962, 1741, 1681, 1601, 1461, 1444, 1433, 1376. Найдено, %: С 56.15; Н 5.98; N 4.11. С₁₆Н₁₇NO₄·НCl·Н₂O. Вычислено, %: С, 56.23; Н, 5.90; N, 4.10.

(3аR*,9аS*)-2-Метил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбонитрила гидрохлорид (9а). Выход 62% (246 мг). Белый порошок, т. пл. 178–



180 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, основания) δ, м.д., (J, Гц): 2.44 (с, 3Н, Me), 3.09 (д.д, J = 11.3, 3.0 Гц, 1Н, H^а-3), 3.21 (д, J = 9.6 Гц, 1Н, H^а-1), 3.29 (д.д, J = 11.3, 6.5 Гц, 1Н, H^б-3), 3.45 (д, J = 9.6 Гц, 1Н, H^б-1), 5.30 (д.д, J = 6.5, 3.0 Гц, 1Н, H-3а), 7.00 (д, J = 8.3 Гц, 1Н, H-5), 7.11 (т, J = 7.6 Гц, 1Н, H-7), 7.57 (д.д.д, J = 8.3, 7.0, 1.7 Гц, 1Н, H-6), 7.93 (д.д, J = 7.9, 1.7 Гц, 1Н, H-8); Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 44.0 (Me), 52.3 (C), 58.0 (CH₂), 60.2 (CH₂), 82.1 (CH), 116.0 (CN), 117.4 (C), 119.0 (CH), 123.8 (CH), 127.9 (CH), 138.7 (CH), 158.8 (C), 181.1 (C=O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1693, 1605, 1466, 1450, 1309, 1222. Найдено, %: С, 58.86; Н, 4.91; N, 10.61. С₁₃Н₁₂Н₂О₂·НCl. Вычислено, %: С, 58.99; Н, 4.95; N, 10.58.

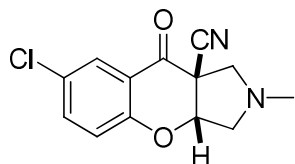
(3аR*,9аS*)-2,7-Диметил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбонитрила гидрохлорид (9б). Выход 42% (176 мг). Белый порошок, т.



пл. 179–181 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, основание) δ, м.д., (J, Гц): 2.33 (с, 3Н, Me-7), 2.43 (с, 3Н, Me-2), 3.06 (д.д, J = 11.3, 3.0 Гц, 1Н, H^а-3), 3.19 (д, J = 9.6 Гц, 1Н, H^а-1), 3.26 (д.д, J = 11.3, 6.5 Гц, 1Н, H^б-3), 3.43 (д, J = 9.6 Гц, 1Н, H^б-1), 5.26 (д.д, J = 6.5, 3.0 Гц, 1Н, H-3а), 6.90 (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H-5), 7.37 (д.д, J = 8.4, 2.2 Гц, 1Н, H-6), 7.71 (д, J = 2.2 Гц, 1Н, H-8); Спектр ЯМР

^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 20.4 (Me), 44.0 (MeN), 52.1 (C), 58.0 (CH_2), 60.0 (CH_2), 81.9 (CH), 116.0 (CN), 117.0 (C), 118.9 (CH), 127.3 (CH), 133.2 (C), 139.7 (CH), 156.9 (C), 181.1 (C=O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2244, 1695, 1619, 1583, 1488, 1463, 1455, 1440, 1416, 1289. Найдено, %: C, 60.17; H, 5.12; N, 10.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C, 60.33; H, 5.42; N, 10.05.

(3aR*,9aS*)-7-Хлор-2-метил-9-оксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9a-карбонитрил (9c). Выход 55% (216 мг). Гидрохлорид: светло-желтый порошок, т. пл. 142–145 °С (с



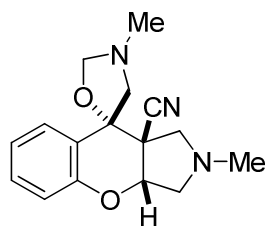
разл.); основание: выход 29% (114 мг), белый порошок, т. пл. 77-78 °С Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.42 (с, 3H, Me), 3.07 (д.д, $J = 11.3, 3.0$ Гц, 1H, H^a -3), 3.16 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H^a -1), 3.25 (д.д, $J = 11.3, 6.8$ Гц, 1H, H^b -3), 3.46 (д, $J = 9.6$

Гц, 1H, H^b -1), 5.32 (д.д, $J = 6.8, 3.0$ Гц, 1H, H-3a), 6.98 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-5), 7.51 (д.д, $J = 8.9, 2.6$ Гц, 1H, H-6), 7.88 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , гидрохлорид) δ , м. д.: 43.8 (Me), 52.0, 58.1 (CH_2), 60.2 (CH_2), 82.4, 115.9, 118.6, 121.4, 126.6, 127.6, 138.0, 157.4, 180.5 (C=O); ^{13}C NMR (126 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м. д.: 41.8, 50.1, 60.2, 62.3, 82.6, 116.7, 119.2, 120.4, 127.0, 128.4, 137.4, 157.3, 182.3. ИК спектр (гидрохлорид), ν , cm^{-1} : 3200–2800, 2500–2200, 1698, 1647, 1603, 1470, 1420, 1275, 1217, 1151. Найдено, %: C, 51.69; H, 4.52; N, 9.53. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C, 51.42; H, 4.15; N, 9.23.

Общая методика синтеза соединений 10a–c

Смесь соответствующего цианохромона **8** (1 ммоль), параформа (10 ммоль, 300 мг), и мелкорастертого саркозина (6 ммоль, 0,53 г) кипятили при перемешивании в сухом бензоле (15 мл) с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником в течение 4 ч. Твердые частицы удалили фильтрованием, а растворитель удалили под вакуумом, в результате чего было получено светло-желтое масло.

(3aR*,5'R*,9aS*)-2,3'-Диметил-2,3,3a,9a-тетрагидро-1H-спиро[хромено[2,3-с]пиррол-9,5'-оксазолидин]-9a-карбонитрил (10a). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.18

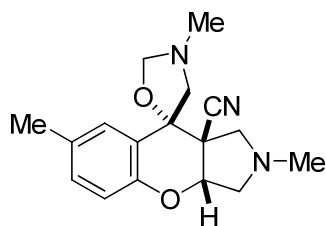


(с, 3H, Me-3'), 2.24 (д.д, $J = 10.3, 5.7$ Гц, 1H, H^a -3), 2.33 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a -4'), 2.44 (с, 3H, Me-2), 3.06 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H, H^a -1), 3.15 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^b -4'), 3.37 (д.д, $J = 10.3, 6.7$ Гц, 1H, H^b -3), 3.61 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H, H^b -1), 4.60 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H^a -2'), 4.66 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H^b -2'), 5.08 (д.д, $J = 6.7, 5.7$ Гц, 1H, H-3a), 6.87 (д.д, $J = 8.1, 1.0$ Гц, 1H, H-5), 7.07 (т.д, $J = 7.5,$

1.0 Гц, 1H, H-7), 7.24 (т.д, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H, H-6), 7.48 (д.д, $J = 7.5, 1.7$ Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 40.0 (Me), 40.9 (Me), 54.4 (C), 61.3 (CH_2), 63.1 (CH_2), 65.0 (CH_2), 81.0 (C), 82.1 (CH), 89.9 (CH_2O), 118.7 (CH), 122.3 (C), 123.1 (CH), 125.0 (CH), 129.1

(CH), 131.5 (C), 151.7 (C). ИК спектр (гидрохлорид), ν , cm^{-1} : 2944, 2794, 1480, 1455, 1237, 1220. Найдено, %: C, 67.19; H, 7.10; N, 14.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 67.35; H, 6.71; N, 14.73.

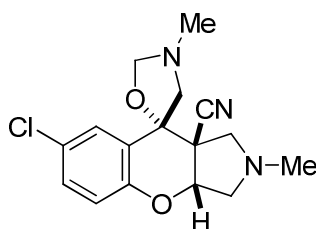
(3aR*,5'R*,9aS*)-2,7,3'-Триметил-2,3,3a,9a-тетрагидро-1H-спиро[хромено[2,3-с]пиррол-9,5'-



оксазолидин]-9a-карбонитрил (10b). Соединение не было выделено

в аналитически чистом виде. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.18 (с, 3H, Me-3'), 2.20 (д.д, $J = 10.3, 5.8$ Гц, 1H, H^a-3), 2.29 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a-4'), 2.33 (с, 3H, Me-7), 2.44 (с, 3H, Me-2), 3.06 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H, H^a-1), 3.16 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^b-4'), 3.37 (д.д, $J = 10.3, 6.8$ Гц, 1H, H^b-3), 3.59 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H, H^b-1), 4.58 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H^a-2'), 4.66 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H^b-2'), 5.05 (т, $J = 6.2$ Гц, 1H, H-3a), 6.75 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-5), 7.02 (д.д, $J = 8.2, 2.0$ Гц, 1H, H-6), 7.27 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-8).

(3aR*,5'R*,9aS*)-2,3'-Диметил-7-хлор-2,3,3a,9a-тетрагидро-1H-спиро[хромено[2,3-с]пиррол-



9,5'-оксазолидин]-9a-карбонитрил (10c). К полученному по общей

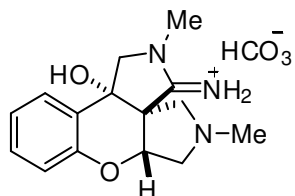
методике маслу добавили 50 мл теплого гексана, и нерастворившийся остаток удалили фильтрованием. Раствор сконцентрировали под вакуумом и охладили, в результате чего образовались кристаллы. Выход 32 % (154 мг). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 99–102 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.18 (с, 3H, Me-3'), 2.29 (д.д, $J = 10.2, 5.2$ Гц, 1H, H^a-3), 2.38 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a-4'), 2.44 (с, 3H, Me-2), 3.05 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H, H^a-1), 3.10 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^b-4'), 3.32 (д.д, $J = 10.2, 6.4$ Гц, 1H, H^b-3), 3.57 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H, H^b-1), 4.56 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H^a-2'), 4.67 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H^b-2'), 5.06 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, H-3a), 6.81 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H-5), 7.19 (д.д, $J = 8.5, 2.4$ Гц, 1H, H-6), 7.45 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м.д.: 39.6, 40.7, 53.9, 61.4, 62.9, 64.7, 80.7, 82.3, 89.8, 119.8, 121.8, 125.1, 128.2, 129.0, 132.9, 150.4. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2949, 2844, 2783, 2717, 2238, 1472, 1453, 1415. Найдено, %: C, 60.09; H, 5.66; N, 13.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 60.09; H, 5.67; N, 13.14.

Общая методика синтеза соединений 11a–с и 12a–с

Смесь соответствующего цианохромона **8** (1,5 ммоль), параформа (15 ммоль, 450 мг), и мелкорастертого саркозина (9 ммоль, 0,80 г) кипятили при перемешивании в сухом бензоле (15 мл) с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель после удаления нерастворившегося остатка фильтрованием выпарили под вакуумом, получив масло. К нему добавили 6M HCl (9 ммоль), и смесь выдерживали при 60 °С в течение 5 мин. и затем оставили на ночь. После этого, к ней добавляли насыщенный раствор Na_2CO_3 (в случае синтеза гидрокарбонатов **11**) или 5% раствор NaOH (в случае синтеза амидинов **12**) до появления

щелочной среды раствора, и экстрагировали при перемешивании дихлорметаном (3 мл). Органический слой отделили, а водный экстрагировали дихлорметаном еще дважды. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и затем растворитель удаляли под вакуумом, в результате чего были получены гидрокарбонаты **11** или амидины **12**, соответственно.

(3aS*,6aR*,11bR*)-3-Имино-2,5-диметил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ола гидрокарбонат (11a). Выход 46% (270 мг). Светло-



бежевый порошок, т. пл. 254–256 °С (толуол/изопропиловый спирт).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.37 (с, 3Н, Ме-5), 2.51 (д.д, $J = 10.5$, 4.5 Гц, 1Н, H^a -6), 2.80 (д, $J = 10.2$ Гц, 1Н, H^a -4),

3.24 (д, $J = 10.2$ Гц, 1Н, H^b -4), 3.30 (с, 3Н, Ме-2), 3.40 (д.д, $J = 10.5$, 6.5

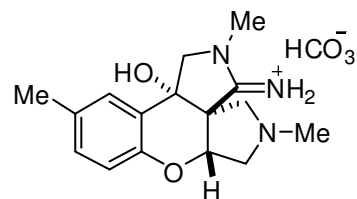
Гц, 1Н, H^b -6), 3.80 (д, $J = 11.3$ Гц, 1Н, H^a -1), 4.02 (д, $J = 11.3$ Гц, 1Н, H^b -1), 4.69 (д.д, $J = 6.5$, 4.5

Гц, 1Н, Н-6а), 6.0–6.8 (уш. с, 3Н, ОН, NH_2), 6.87 (д.д, $J = 8.0$, 1.0 Гц, 1Н, Н-8), 7.06 (т.д, $J = 7.5$, 1.0 Гц, 1Н, Н-10), 7.24 (д.д.д, $J = 8.0$, 7.3, 1.5 Гц, 1Н, Н-9), 7.66 (д.д, $J = 7.8$, 1.5 Гц, 1Н, Н-11).

Найдено, %: С, 57.57; Н, 6.48; N, 12.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$. Вычислено, %: С, 57.30; Н, 6.31; N,

12.53.

(3aS*,6aR*,11bR*)-3-Имино-2,5,10-триметил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ола гидрокарбонат (11b). Выход 39% (155 мг). Светло-бежевый порошок, т.



пл. 155–157 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 ,

основание) δ , м.д., (J , Гц): 2.30 (с, 3Н, Ме-10), 2.37 (с, 3Н, Ме-5),

2.45 (д.д, $J = 10.5$, 4.5 Гц, 1Н, H^a -6), 2.77 (д, $J = 10.5$ Гц, 1Н, H^a -4),

3.34 (д, $J = 10.5$ Гц, 1Н, H^b -4), 3.42 (с, 3Н, Ме-2), 3.44 (д.д, $J = 10.5$,

6.0 Гц, 1Н, H^b -6), 3.85 (д, $J = 11.5$ Гц, 1Н, H^a -1), 4.16 (д, $J = 11.5$ Гц, 1Н, H^b -1), 4.64 (д.д, $J = 6.0$,

4.5 Гц, 1Н, Н-6а), 6.76 (д, $J = 8.0$, 1.0 Гц, 1Н, Н-8), 7.03 (д.д, $J = 8.0$, 1.8 Гц, 1Н, Н-9), 7.48 (д, $J =$

1.8 Гц, 1Н, Н-11), 7.3–7.6 (уш. с, 3Н, ОН, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 20.8

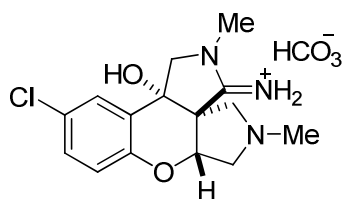
(Ме), 34.3 (МеN), 41.4 (МеN), 57.7, 60.6, 61.6, 67.3, 72.3, 80.4 (CH), 117.4 (CH), 124.1, 127.4

(CH), 130.3 (CH), 132.3, 148.4, 170.0. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250–2790, 1693, 1615, 1492, 1454, 1417.

Найдено, %: С, 57.18; Н, 7.05; N, 12.17. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 56.97; Н,

6.75; N, 11.72.

(3aS*,6aR*,11bR*)-3-Имино-7-хлор-2,5-диметил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ола гидрокарбонат (11c). Соединение не



было выделено в аналитически чистом виде. Выход 69% (620 мг).

Светло-бежевый порошок, т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ^1H (400

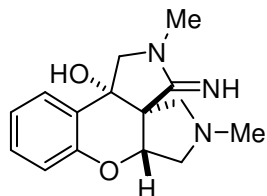
МГц, CDCl_3) δ , м.д., (J , Гц): 2.36 (с, 3Н, Ме-5), 2.46 (д.д, $J = 10.4$, 4.9

Гц, 1Н, H^a -6), 2.77 (д, $J = 10.4$ Гц, 1Н, H^a -4), 3.24 (д, $J = 10.4$ Гц, 1Н,

H^b-4), 3.28 (с, 3H, Me-2), 3.37 (д.д, $J = 10.4$, 6.6 Гц, 1H, H^b-6), 3.78 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, H^a-1), 3.95 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, H^b-1), 4.72 (д.д, $J = 6.6$, 4.9 Гц, 1H, H-6a), 5.3–6.0 (уш. с, 3H, OH, NH₂), 6.81 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H-8), 7.19 (д.д, $J = 8.6$, 2.5 Гц, 1H, H-9), 7.65 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, H-11).

(3aS*,6aR*,11bR*)-3-Имино-2,5-диметил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ол (12a). Выход 85% (350 мг). Бежевый порошок, т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР

¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д., (J , Гц): 2.22 (с, 3H, Me-5), 2.26 (д.д, $J = 10.0$, 5.8 Гц, 1H, H^a-6), 2.57



(д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a-4), 2.87 (с, 3H, Me-2), 2.97 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^b-4), 3.19 (д.д, $J = 10.0$, 6.8 Гц, 1H, H^b-6), 3.45 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H, H^a-1), 3.54

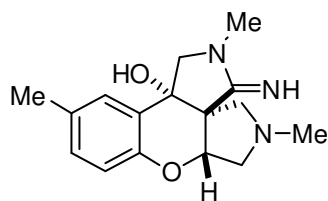
(д, $J = 10.2$ Гц, 1H, H^b-1), 4.59 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, H-6a), 6.47 (уш. с, 2H, NH, OH), 6.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 6.97 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-10), 7.15

(т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-9), 7.61 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-11); Спектр ЯМР ¹³C

(100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 31.4, 42.1, 59.4, 60.8, 61.0, 64.2, 72.3, 82.4, 117.6, 122.1, 126.6, 127.4, 128.8, 151.6, 172.4. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3246, 2906, 2858, 2804, 2759, 1626, 1586, 1487, 1451, 1420.

Найдено, %: С, 65.73; Н, 7.23; N, 15.31. C₁₅H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С, 65.91; Н, 7.01; N, 15.37.

(3aS*,6aR*,11bR*)-3-Имино-2,5,10-триметил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ол (12b). Выход 37% (161 мг). Светло-бежевый порошок, т. пл. 99–102 °С.



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д., (J , Гц): 2.31 (с, 3H, Me-5/10), 2.32 (с, 3H, Me-10/5), 2.48 (уш. т, $J = 8.0$ Гц, 1H, H^a-6), 2.77 (уш.

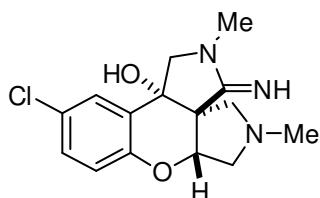
д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a-4), 2.88–2.94 (м, 1H, H^b-4), 2.90 (с, 3H, Me-2), 3.16 (уш. т, $J = 8.5$ Гц, 1H, H^b-6), 3.49 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a-1), 3.63 (д,

$J = 10.0$ Гц, 1H, H^b-1), 4.77 (уш. т, $J = 5.5$ Гц, 1H, H-6a), 6.76 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-8), 7.03 (д.д, $J = 8.0$, 1.8 Гц, 1H, H-9), 7.40 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H-11), OH и NH не наблюдались; Спектр ЯМР ¹³C

(100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 20.8, 31.3, 42.0, 59.5, 60.3, 60.4, 64.1, 72.3, 81.8, 117.6, 126.60, 126.63, 129.7, 131.6, 149.3, 171.6. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3270–2780, 1627, 1488, 1470, 1447, 1406. Найдено, %:

С, 65.92; Н, 7.27; N, 14.41. C₁₆H₂₁N₃O₂·0.25H₂O. Вычислено, %: С, 65.84; Н, 7.43; N, 14.40.

(3aS*,6aR*,11bR*)-3-Имино-10-хлор-2,5-диметил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ол (12c). Выход 63% (292 мг). Желтый порошок, т. пл. 102–104 °С.



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д., (J , Гц): 2.32 (с, 3H, Me-5),

2.45 (д.д, $J = 10.2$, 5.2 Гц, 1H, H^a-6), 2.77 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H^a-4), 2.91–2.95 (м, 1H, H^b-4), 2.94 (с, 3H, Me-2), 3.18 (д.д, $J = 10.2$, 7.3 Гц, 1H, H^b-6), 3.54 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, H^a-1), 3.62 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, H^b-1), 3.5–4.5

(уш. с, 1H, OH), 4.79 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H, H-6a), 6.81 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H-8), 7.18 (д.д, $J = 8.5$, 2.5 Гц, 1H, H-9), 7.61 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 31.4, 41.8, 59.1, 60.6, 60.8, 63.9, 72.1, 82.4, 119.0, 126.6, 126.9, 128.7, 128.9, 150.0,

150.0.

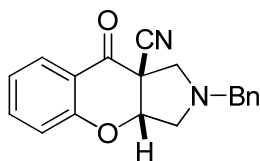
172.0. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2939, 2786, 1630, 1473, 1409. Найдено, %: С, 57.31; Н, 5.94; N, 13.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 57.69; Н, 5.97; N, 13.46.

Общая методика синтеза соединений 14а–с

К охлажденному до 0 °С раствору соответствующего 3-цианохромена **8** (1,5 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,54 ммоль) в 5 мл дихлорметана в течение 30 мин. прикапывали раствор *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсилил)метил)метанамина (1,8 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Через 4 ч добавили такое же количество трифторуксусной кислоты, реакцию оставили при комнатной температуре на ночь. Спустя 20 ч, смесь обработали насыщенным раствором NaHCO_3 , органической слой отделили и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпарили под вакуумом; полученное при этом масло промыли гексаном и растворили в сухом толуоле (5-7 мл). Гидрохлориды получали добавлением к этому раствору изопропилового спирта (1,73 ммоль) и ацетилхлорида (1,58 ммоль). Образовавшийся при этом осадок отфильтровывали, промывали толуолом и сушили при 90-95 °С.

2-Бензил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбонитрила

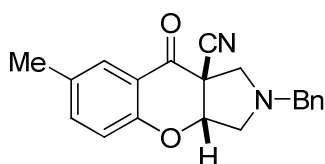
гидрохлорид (**14а**). Выход 52% (265 мг). Светло-желтый порошок, т. пл. 152–154 °С (промыт



ацетоном). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (*J*, Гц): 3.08 (д.д, *J* = 11.4, 3.0 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a-3}}$), 3.29 (д, *J* = 9.7 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a-1}}$), 3.37 (д.д, *J* = 11.4, 6.4 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b-3}}$), 3.43 (д, *J* = 9.7 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b-1}}$), 3.79 (д, *J* = 4.0 Гц, 2H, CH_2), 5.30 (д.д, *J* = 6.4, 3.0 Гц, 1H, H-3a), 6.99 (д.д, *J* = 8.4, 0.8 Гц, 1H,

H-5), 7.12 (д.д.д, *J* = 8.0, 7.3, 0.8 Гц, 1H, H-7), 7.23–7.28 (м, 5H, Ph), 7.57 (д.д.д, *J* = 8.4, 7.3, 1.7 Гц, 1H, H-6), 7.94 (д.д, *J* = 8.0, 1.7 Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д.: 51.2, 56.6, 57.4, 59.8, 81.2, 115.9, 117.30, 119.1, 123.9, 127.9, 129.3, 130.0, 131.1, 131.3, 138.9, 158.6, 181.2. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3010, 2380, 2287, 1697, 1637, 1604, 1578, 1461. Найдено, %: С, 66.08; Н, 5.38; N, 8.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 66.09; Н, 5.11; N, 8.11.

2-Бензил-7-метил-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбонитрила

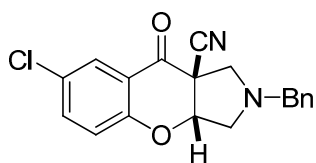


гидрохлорид (**14b**). Выход 33% (175 мг); из бензилглицина 86% (820 мг). Бежевый порошок, т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание) δ , м.д., (*J*, Гц): 2.34 (с, 3H, Me), 3.06 (д.д, *J* = 11.4, 3.2 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a-3}}$), 3.28 (д, *J* = 9.6 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a-1}}$), 3.36 (д.д, *J* = 11.4, 6.4

Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b-3}}$), 3.41 (д, *J* = 9.6 Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b-1}}$), 3.79 (с, 2H, CH_2), 5.26 (д.д, *J* = 6.4, 3.2 Гц, 1H, H-3a), 6.89 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, H-5), 7.22–7.33 (м, 5H, Ph), 7.38 (д.д, *J* = 8.5, 1.8 Гц, 1H, H-6), 7.72 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д.: 20.3, 51.0, 56.6, 57.2, 59.8, 81.0, 115.9, 117.0, 119.0, 127.2, 128.6, 129.3, 130.0, 131.2, 133.2, 139.8, 156.7, 181.2. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

2970, 2400–2150, 1697, 1613, 1582, 1488, 1415. Найдено, %: С, 66.91; Н, 5.75; N, 7.53. $C_{20}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$. Вычислено, %: С, 66.85; Н, 5.47; N, 7.80.

2-Бензил-7-хлор-9-оксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-карбонитрила

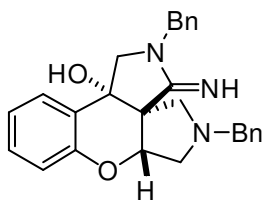


гидрохлорид (14с). Выход 51% (288 мг). Светло-желтый порошок, т. пл. 127–130 °С (промыт Et_2O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, основание) δ , м.д., (J , Гц): 3.07 (д.д, $J = 11.4, 3.1$ Гц, 1H, H^a-3), 3.25 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H^a-1), 3.34 (д.д, $J = 11.4, 6.7$ Гц, 1H, H^b-3), 3.45 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H^b-1), 3.77 (с, 2H, CH_2), 5.31 (д.д, $J = 6.7, 3.1$ Гц, 1H, H-3а), 6.97 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-5), 7.21–7.33 (м, 5H, Ph), 7.51 (д.д, $J = 8.9, 2.6$ Гц, 1H, H-6), 7.90 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м. д.: 51.4, 57.0, 58.0, 59.8, 81.8, 115.9, 118.6, 121.5, 126.5, 127.7, 129.3, 129.7, 130.9, 132.0, 138.1, 157.4, 180.7. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3000, 2260, 1706, 1602, 1473, 1418. Найдено, %: С, 60.94; Н, 4.58; N, 7.59. $C_{19}H_{15}ClN_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: С, 60.81; Н, 4.30; N, 7.47.

Общая методика синтеза соединений 16а–с

К охлажденному до 0 °С раствору соответствующего 3-цианохромона **8** (1 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1,2 ммоль) в 5 мл дихлорметана в течение 30 мин. прикапывали раствор *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсилил)метил)метанамина (4 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре на ночь и затем растворитель удалили под вакуумом. Полученное при этом масло обработали 6М HCl (6 ммоль), смесь нагрели при перемешивании до 60 °С, выдерживали при этой температуре в течение 5 мин. и затем оставили смесь перемешиваться на ночь при RT. После этого, в смесь порциями добавляли 5% NaOH до появления щелочной среды (по индикаторной бумаге) с одновременной экстракцией дихлорметаном (3 мл) при перемешивании. Органический слой отделили, а водный экстрагировали еще дважды (по 3 мл дихлорметана). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и затем растворитель удаляли под вакуумом. Полученное вещество перекристаллизовывали из смеси Et_2O -гексан.

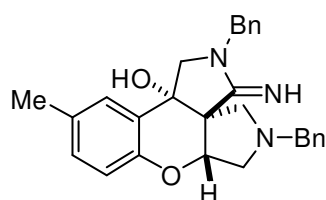
2,5-Дибензил-3-имино-1,2,3,4,5,6,6а,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-ол



(16а). Выход 73% (312 мг). Белый порошок, т. пл. 182–184 °С (промыт Et_2O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, 60 °С) δ , м.д., (J , Гц): 2.44 (д.д, $J = 10.0, 4.2$ Гц, 1H, H^a-6), 2.64 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^a-4), 2.94 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H, H^b-4), 3.15 (уш. с, 2H, H^a-1, H^b-1), 3.25 (д.д, $J = 10.0, 5.8$ Гц, 1H, H^b-6), 3.51 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CHN), 3.69 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CHN), 4.39 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H, CHN), 4.54 (д.д, $J = 5.8, 4.2$ Гц, 1H, H-6а), 4.61 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H, CHN),

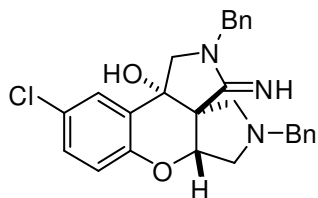
5.71 (с, 1H, OH), 6.60–6.80 (уш. с, 1H, NH), 6.80 (д.д, $J = 8.0, 1.0$ Гц, 1H, H-8), 6.97 (т.д, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H, H-10), 7.18 (т.д, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H, H-9), 7.20–7.32 (м, 10H, 2 Ph), 7.51 (д.д, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H-11); Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д., (J , Гц): 2.57 (д.д, $J = 10.4, 4.8$ Гц, 1H, H^a-6), 2.76 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, H^a-4), 3.06 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, H^b-4), 3.35 (д.д, $J = 10.4, 6.5$ Гц, H^b-6), 3.38 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, H^a-1), 3.50 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H, H^b-1), 3.59 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H, СНН), 3.69 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H, СНН), 4.43 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H, СНН), 4.64 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H, СНН), 4.72 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H, H-6a), 6.85 (д.д, $J = 8.2, 1.2$ Гц, 1H, H-8), 7.00 (т.д, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 1H, H-10), 7.19–7.31 (м, 11H, H-9, 2 Ph), 7.49 (д.д, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H-11), OH и NH не наблюдались. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 47.7, 56.7, 59.0, 59.8, 60.0, 61.1, 72.5, 81.3, 117.7, 122.2, 126.2, 126.5, 127.2, 127.4, 127.9, 128.4, 128.5, 128.7, 129.2, 136.9, 138.5, 151.5, 171.6. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250, 3100–2700, 1623, 1585, 1482, 1450. Найдено, %: С, 76.16; Н, 6.44; N, 9.87. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 76.21; Н, 6.40; N, 9.87.

2,5-Дибензил-3-имино-10-метил-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-



11b-ол (16b). Выход 34% (148 мг). Бежевые кристаллы, т. пл. 186–188 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д., (J , Гц): 2.27 (с, 3H, Me), 2.53 (уш. с, 1H, H^a-6), 2.73 (уш. с, 1H, H^a-4), 3.05 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H^b-4), 3.33 (м, 2H, H^b-6, H^a-1), 3.48 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, H^b-1), 3.56 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, СНН), 3.68 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, СНН), 4.35 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, СНН), 4.65 (м, 2H, H-6a, СНН), 6.73 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-8), 7.00 (д.д, $J = 8.2, 1.7$ Гц, 1H, H-9), 7.18–7.31 (м, 11H, H-11, 2 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 20.8, 47.7, 56.7, 58.8, 59.9, 60.0, 61.1, 72.6, 81.3, 117.5, 126.1, 126.5, 127.3, 127.4, 128.0, 128.4, 128.5, 128.7, 129.8, 131.6, 136.9, 138.5, 149.2, 171.5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3262, 3026, 2915, 2851, 2802, 1615, 1493, 1447. Найдено, %: С, 75.75; Н, 6.70; N, 9.37. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 75.73; Н, 6.70; N, 9.46.

2,5-Дибензил-3-имино-10-хлор-1,2,3,4,5,6,6a,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-

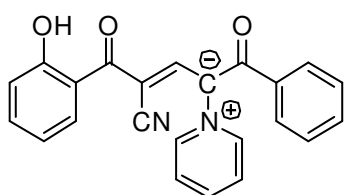


11b-ол (16c). Выход 72% (329 мг). Бежевые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д., (J , Гц): 2.48 (уш. с, 1H, H^a-6), 2.67 (уш. с, 1H, H^a-4), 3.02 (уш. д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H^b-4), 3.30 (уш. с, 2H, H^b-6, H^a-1), 3.44 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H^a-1), 3.54 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, СНН), 3.66 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, СНН), 4.24 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H, СНН), 4.66 (уш. с, 2H, H-6a, СНН), 6.77 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H-8), 7.15 (д.д, $J = 8.6, 2.3$ Гц, 1H, H-9), 7.18–7.32 (м, 10H, 2 Ph), 7.51 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 47.8, 56.7, 58.9, 59.7, 60.3, 61.1, 72.4, 81.9, 119.1, 126.6, 127.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.4, 128.5, 128.7, 129.0, 136.7, 138.4, 150.1, 171.9, один атом С маскируется. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3248, 3026, 2921, 2800, 1625, 1472, 1447 cm^{-1} ; Найдено, %: С, 69.90; Н, 5.71; N, 8.89. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 69.82; Н, 5.75; N, 9.05.

Общая методика синтеза высокостабилизированных илидов 23

В 25 мл сухого ацетона растворили при нагревании соответствующий 3-цианохромон (1.5 ммоль) и добавили взвесь 1.5 ммоль соответствующего бромида фенацилпиридиния в 35 мл ацетона и 0.412 г (3 ммоль) мелко растертого прокаленного K_2CO_3 . Смесь кипятили с обратным холодильником 8 ч, затем растворитель выпарили под вакуумом, остаток в колбе встряхивали с большим количеством воды и отфильтровали, промыв водой. Полученный таким образом окрашенный порошок высушили на воздухе при RT.

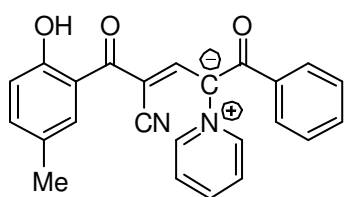
5-(2-Гидроксифенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)-1-фенил-4-цианопент-3-ен-2-ид (23a).



Выход 72% (480 мг). Жёлтый порошок, т. пл. 215–216 °С (с разл.).

Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.72 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 6.80 (1H, д, $J = 8.2$, H-3'); 7.16 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.5$, H-4'); 7.23 (1H, д, $J = 7.5$, H-6'); 7.42–7.57 (3H, м, H-3'',4'',5''); 7.58–7.62 (2H, м, H-2'',6''); 7.85 (1H, с, H-3); 8.23 (2H, т, $J = 7.2$, H-3'',5''); 8.69 (1H, т, $J = 8.0$, H-4''); 9.05 (2H, д, $J = 5.3$, H-2'',6''); 9.80–10.80 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 116.4 (C-3'); 118.3 (C-5'); 119.0 (CN); 121.1 (C-2); 123.0 (C-4); 125.8 (C-1'); 127.8 (C-3'',5''); 128.2 (C-2'',6''); 128.3 (C-3'',5''); 128.5 (C-6'); 130.5 (C-4''); 131.1 (C-4'); 138.5 (C-1''); 144.0 (C-3); 146.2 (C-4''); 149.1 (C-2'',6''); 155.8 (C-2''); 185.8 (C-1); 189.4 (C-5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2172, 1608, 1581, 1564, 1512, 1481. Найдено, %: C 72.82; H 4.34; N 7.34. $C_{23}H_{16}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: C 73.20; H 4.54; N 7.42.

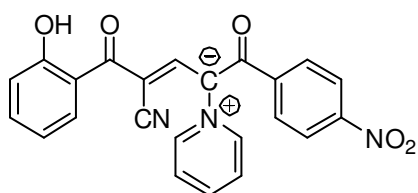
5-(2-Гидрокси-5-метилфенил)-1,5-диоксо-1-фенил-2-(пиридиний-1-ил)-4-циано-пент-3-ен-2-ид (23b).



Выход 77% (0.88 г). Жёлтый порошок, т. пл. 209–211 °С

(с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (3H, с, CH_3); 6.66 (1H, д, $J = 8.2$, H-3'); 6.99 (1H, д, $J = 8.2$, H-4'); 7.30 (1H, с, H-6'); 7.43–7.53 (3H, м, H-3'',4'',5''); 7.62 (2H, д, $J = 6.5$, H-2'',6''); 7.99 (1H, с, H-3); 8.23 (2H, т, $J = 6.7$, H-3'',5''); 8.68 (1H, т, $J = 7.8$, H-4''); 8.97 (2H, д, $J = 5.3$, H-2'',6''); 10.65 (1H, уш. с, OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2183, 1605, 1580, 1564, 1514, 1494, 1473. Найдено, %: C 73.90; H 4.55; N 7.12. $C_{24}H_{18}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: C 73.64; H 4.89; N 7.16.

4-циано-5-(2-гидроксифенил)-1-(4-нитрофенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-ид (23c).



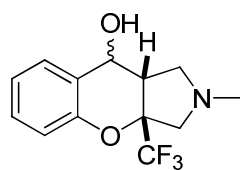
200 мг вещества, полученного по общей методике, очистили флеш-хроматографически (SiO_2 , элюент ацетон-гексан, 2:1 по объему, 100 мл). После упаривания растворителя из содержащей (по ТСХ) индивидуальное вещество фракции получили чистый **5c** в виде темно-красного порошка. Выход 12 % (40 мг), т. пл. 175–177 °С (разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.70 (т, 1H, H-10, $J = 7.5$), 6.75 (д, 1H, H-8,

$J = 7.9$), 7.14 (т.д, 1H, H-9, $J = 7.5$, $J = 1.5$), 7.40 (д, 1H, H-11, $J = 7.5$), 7.74 (с, 1H, H-3), 7.83 (д, 2H, H-13,17, $J = 8.6$), 8.11–8.41 (м, 4H, H-14,16,19,21), 8.70 (т, 1H, H-20, $J = 7.8$), 9.02 (д, 2H, H-18,22, $J = 5.4$), 10.63 (с, 1H, OH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1010, 1070, 1250, 1340, 1460, 1520, 2190, 2960. Найдено, %: С 65.94; Н 3.92; N 9.07. $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 66.83; Н 3.66; N 10.16.

Общая методика синтеза соединений **24** и **25**

К раствору соответствующего моноаддукта (1.5 ммоль) в метаноле (6 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (1.5 ммоль). После перемешивания при РТ в течение 1,5 ч метанол выпарили под вакуумом. Образовавшиеся при этом кристаллы обработали 5% NaOH (15 ммоль) и затем экстрагировали 5 мл хлороформа. Органический слой отделили и осушили над Na_2SO_4 . Таким образом после удаления растворителя были получены соединения **24** в виде желтого масла (смесь диастереомеров), которое использовали для получения гидрохлорида, и соединения **25** (в виде одного диастереомера).

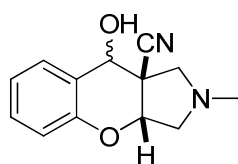
2-Метил-3а-трифторметил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9-ол гидрохлорид



(**24**). Выход 69% (321 мг). Белый порошок, т. пл. 195–197 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , основание), δ , м.д., (J , Гц): основной изомер, 60%: 2.36 (с, 3H, Me), 2.62 (т.д, $J = 7.0$, 3.5 Гц, 1H, H-9a), 2.70–2.75 (м, 1H, H^a-1), 2.91 (д, $J = 11.3$ Гц, 1H, H^a-3), 2.95 (д.д, $J = 9.6$, 3.4 Гц, 1H, H^b-1), 3.10 (д, $J = 11.3$ Гц, 1H, H^b-3), 4.73 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, H-9), 5.37 (уш. с, 1H, OH), 6.96 (д.д, $J = 8.1$, 1.0 Гц, 1H, H-5), 7.08 (т.д, $J = 7.5$, 1.2 Гц, 1H, H-7), 7.22–7.29 (м, 1H, H-6), 7.40 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-8); минорный изомер, 40%: 2.40 (с, 3H, Me), 2.70–2.75 (м, 1H, H^a-1), 2.82 (т.д, $J = 6.0$, 2.5 Гц, 1H, H-9a), 2.86 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, H^a-3), 3.09 (т, $J = 11.0$ Гц, 1H, H^b-1), 3.21 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, H^b-3), 4.85 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, H-9), 6.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-5), 7.03 (т.д, $J = 7.5$, 1.2 Гц, 1H, H-7), 7.22–7.29 (м, 1H, H-6, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д.: 20.8, 22.5, 41.9, 47.0, 54.7, 55.9, 57.5, 59.9, 60.3, 62.6, 63.1, 75.7, 82.3, 82.6, 82.9, 83.7, 84.0, 116.5, 117.0, 121.8, 122.8, 123.1, 123.3, 124.6, 125.5, 127.4, 128.2, 128.5, 128.9, 129.2, 130.4, 131.7, 150.7, 151.6, 170.3, один атом С маскируется. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325, 2600–2400, 1743, 1589, 1483, 1458, 1418, 1376, 1325, 1309. Найдено, %: С, 50.43; Н, 4.99; N, 4.52. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С, 50.41; Н, 4.88; N, 4.52.

9-Гидрокси-2-метил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидрохромено[2,3-с]пиррол-9а-



карбонитрил (**25**). Выход 24% (81 мг). Светло-желтые кристаллы, т. пл.

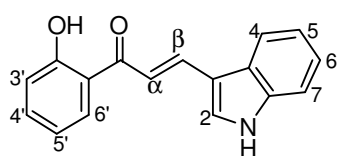
119–121 °С (CH_2Cl_2 /гексан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д., (J , Гц): 2.32 (с, 3H, Me), 2.70 (д.д, $J = 10.5$, 4.0 Гц, 1H, H^a-3), 2.92–2.95 (м, 2H, CH_2 -1), 3.07 (д.д, $J = 10.5$, 6.5 Гц, 1H, H^b-3), 4.00 (уш. с, 1H, OH), 5.02 (д.д, $J = 6.5$, 4.0 Гц, 1H, H-

3а), 5.04 (с, 1H, H-9), 6.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-5), 7.09 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-7), 7.28 (т.д, $J = 7.9$, 1.5 Гц, 1H, H-6), 7.43 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-8); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 41.3, 51.1, 60.8, 61.4, 66.4, 81.7, 118.1, 122.9, 124.0, 125.9, 128.4, 129.1, 152.5. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2700, 2234, 1611, 1589, 1479, 1458, 1338, 1317, 1285, 1221. Найдено, %: С, 67.68; Н, 5.95; N, 12.10. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17.

Общая методика синтеза соединений 31а–е

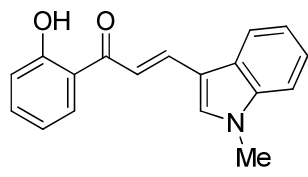
Раствор хромон-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1.05 ммоль) и соответствующего индола (1.26 ммоль) в 7 мл этанола кипятят в течение 1 ч и выдерживают 1 сутки при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством этанола и высушивают на воздухе. Объем смеси упариванием под вакуумом водоструйного насоса уменьшали приблиз. вдвое и выдерживали при -20°C несколько часов для кристаллизации. В случае 2-метил-5-метоксииндола смесь нагревают при $40\text{--}45^\circ\text{C}$ в течение 3 ч и оставляют на сутки при комнатной температуре. Фильтрат обработали как указано выше, что позволило получить еще некоторое количество продукта.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (31а). Выход 27% (75 мг).



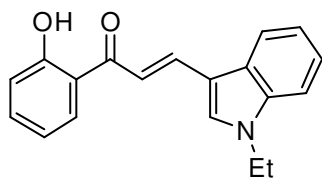
Желтый порошок, т. пл. $168\text{--}169^\circ\text{C}$ (лит. 165°C [131]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.97 (1H, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 7.7$, $J = 1.0$, H-5'); 7.04 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, H-3'); 7.33–7.37 (2H, м, H-5,6); 7.45–7.51 (2H, м, H-7,4'); 7.67 (1H, д, $J = 2.1$, H-2); 7.72 (1H, д, $J = 15.3$, α -H); 7.99 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.3$, H-6'); 8.03–8.06 (1H, м, H-4); 8.23 (1H, д, $J = 15.3$, β -H); 8.57 (1H, уш. с, NH); 13.20 (1H, уш. с, OH).

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (31б). Выход 42% (123 мг). Оранжевый порошок, т. пл. $198\text{--}200^\circ\text{C}$ (*o*-ксилол/бутанол) (лит.



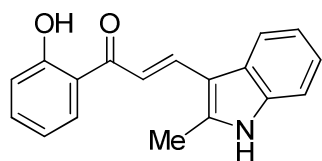
207°C [132]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, Me); 6.96 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-3'); 7.34–7.42 (3H, м, H-5,6,7); 7.48 (1H, т, $J = 7.8$, H-4'); 7.52 (1H, с, H-2); 7.66 (1H, д, $J = 15.2$, α -H); 7.98 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.2$, H-6'); 8.01–8.04 (1H, м, H-4); 8.20 (1H, д, $J = 15.2$, β -H); 13.27 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.4; 110.3; 113.1; 114.6; 118.5; 118.6; 120.4; 120.8; 121.9; 123.4; 126.1; 129.3; 135.4; 135.6; 138.4; 139.4; 163.5; 193.7. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3095, 1629, 1572, 1545, 1525, 1485, 1471, 1437. Найдено, %: С 77.82; Н 5.44; N 4.97. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 77.96; Н 5.45; N 5.05.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(1-этил-1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (31с). Выход 45% (140 мг). Желтые игольчатые кристаллы, т. пл. $119\text{--}120^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (3H, т, $J =$



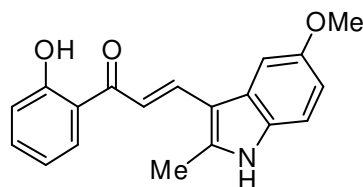
7.3, CH₃); 4.24 (2H, к, $J = 7.3$, CH₂); 6.96 (1H, т. д, $J = 7.2$, $J = 1.0$, H-5'); 7.03 (1H, д. д, $J = 8.4$, $J = 0.7$, H-3'); 7.35 (2H, м, H-4',6'); 7.43 (1H, м, H-5); 7.48 (1H, т. д, $J = 7.8$, $J = 1.5$, H-6); 7.59 (1H, с, H-2); 7.66 (1H, д, $J = 15.2$, α -H); 7.98 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, H-7); 8.03 (1H, м, H-4); 8.21 (1H, д, $J = 15.3$, β -H); 13.28 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.1; 41.5; 110.4; 113.2; 114.4; 118.5; 118.6; 120.4; 120.9; 121.8; 123.3; 126.3; 129.3; 133.7; 135.5; 137.4; 139.5; 163.5; 193.6. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3097, 3051, 1628, 1579, 1557, 1523, 1487, 1470, 1437. Найдено, %: С 78.23; Н 5.80; N 4.80. C₁₉H₁₇NO₂. Вычислено, %: С 78.33; Н 5.88; N 4.81.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(2-метил-1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (31d). Выход 51% (150



мг). Ярко-оранжевые кристаллы. Т. пл. 200-201 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (3H, с, Me); 6.97 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.1$, $J = 1.0$, H-5'); 7.03 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, H-3'); 7.28 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.2$, $J = 1.0$, H-6); 7.31 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.2$, $J = 1.0$, H-5); 7.37 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.48 (1H, д. д. д, $J = 8.3$, $J = 7.1$, $J = 1.6$, H-4'); 7.69 (1H, д, $J = 15.2$, α -H); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.99 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.6$, H-6'); 8.27 (1H, д, $J = 15.2$, β -H); 8.36 (1H, с, NH); 13.30 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.5; 111.0; 111.2; 114.3; 118.5; 118.7; 120.3; 120.4; 122.0; 123.0; 126.3; 129.3; 135.6; 135.9; 138.7; 142.7; 163.5; 193.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3279, 3197, 1625, 1579, 1549, 1504, 1486, 1469, 1456, 1434. Найдено, %: С 77.63; Н 5.41; N 5.03. C₁₈H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 77.96; Н 5.45; N 5.05.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(2-метил-5-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (31e). Выход



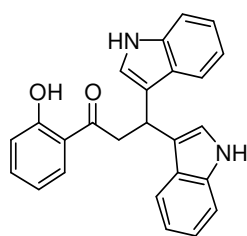
60% (194 мг). Оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 193-194 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.60 (3H, с, Me); 3.93 (3H, с, MeO); 6.90 (1H, д, $J = 7.7$, H-3'); 6.95 (1H, уш. т, H-5'); 7.03 (1H, д, $J = 7.7$, H-6); 7.25 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.42 (1H, с, H-4); 7.48 (1H, уш. т, H-4'); 7.56 (1H, д, $J = 15.0$, α -H); 7.95 (1H, д, $J = 7.3$, H-6'); 8.25 (1H, д, $J = 15.0$, β -H); 8.43 (1H, с, NH); 13.35 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.7; 56.1; 104.2; 110.9; 111.2; 111.7; 113.7; 118.5; 118.7; 120.4; 127.1; 129.2; 130.8; 135.5; 138.9; 143.4; 155.8; 163.4; 193.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3252, 3046, 2984, 2832, 1626, 1576, 1547, 1502, 1470, 1436. Найдено, %: С 73.97; Н 5.46; N 4.63. C₁₉H₁₇NO₃. Вычислено, %: С 74.25; Н 5.58; N 4.56.

Методика синтеза бис-индолилпропанона 32

К раствору хромона (100 мг, 0.684 ммоль) и индола (160 мг, 1.368 ммоль) в 4 мл этанола добавляют 1 каплю MeSO₃H. Полученную смесь выдерживают при -18 °С в течение недели, после чего добавляют 6 мл диэтилового эфира, 2 мл H₂O и оставляют при -18 °С еще на 3 недели. Затем растворитель упаривают при уменьшенном давлении до испарения эфира, а

выделившееся темно-красное масло отделяют декантированием. Из оставшегося раствора при стоянии выпадают мелкие светло-желтые кристаллы, которые отфильтровывают, промывают небольшим количеством водного этанола (1:1) и высушивают.

1-(2-Гидроксифенил)-3,3-ди(1*H*-индол-3-ил)пропан-1-он (32). Выход 11% (30 мг), т. пл. 160–

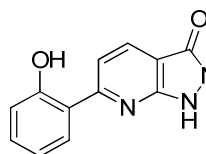


162 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.88 (2H, д, $J = 7.1$, CH_2); 5.36 (1H, т, $J = 7.1$, CH); 6.82 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 6.94 (1H, д, $J = 8.4$, H-3'); 6.96 (2H, д, $J = 2.1$, $2 \times \text{H-2}$); 7.05 (2H, т, $J = 7.6$, $2 \times \text{H-5}$); 7.16 (2H, т, $J = 7.6$, $2 \times \text{H-6}$); 7.32 (2H, д, $J = 8.1$, $2 \times \text{H-7}$); 7.42 (1H, д. д. д, $J = 8.5$, $J = 7.0$, $J = 1.5$, H-4'); 7.60 (2H, д, $J = 7.9$, $2 \times \text{H-4}$); 7.79 (1H, д. д, $J = 8.1$, $J = 1.5$, H-6'); 7.90 (2H, с, $2 \times \text{NH}$); 12.32 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.9; 44.1; 111.2; 118.5; 118.8; 119.3; 119.5; 119.6; 121.8; 122.1; 126.6; 129.9; 136.2; 136.6; 162.5; 205.1; 1 атом С маскируется. Найдено, %: С 78.00; Н 5.40; N 7.13. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.00; Н 5.37; N 7.28.

Методика получения пиразолопиридинона 35

Смесь хромон-3-карбоновой кислоты (1 ммоль, 190 мг) и цианацетогидразида (1 ммоль, 100 мг) всыпали в раствор этилата натрия, приготовленный из 23 мг натрия и 4 мл абсолютного этанола, и кипятили в течение 2 ч с обратным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой. После охлаждения до RT в смесь добавляли разб. HCl (прибл. 1M) до слабокислой среды. Выпавший при этом осадок отфильтровали, нагрели с 35 мл 96%-ного этанола до кипения и отфильтровали в горячем виде от нерастворимых примесей. Полученный фильтрат охладили до -20 °С, при этом выпал осадок, который отфильтровали и высушили. Из маточного раствора было получено еще некоторое количество чистого продукта.

6-(2-Гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-он (35). Выход 62% (140 мг).



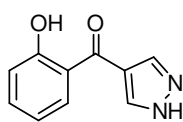
Порошок желтого цвета, т. пл. > 300 °С (лит. т. пл. > 300 °С [42]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.89 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-5'), 6.90 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-3'), 7.27 (1H, т. д, $J = 7.7$, 1.3 Гц, H-4'), 7.70 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, H-5), 7.96 (1H, д, $J = 8.0$ Гц, H-6'), 8.20 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, H-4), 10.80 (1H, уш. с, NH), 12.12 (1H, уш. с, NH), 13.68 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 103.5, 111.7, 117.9, 119.1, 119.6, 128.1, 131.6, 131.7, 149.4, 154.2, 156.6, 158.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3279, 2936, 2567, 1663, 1603, 1578, 1556, 1505, 1490, 1430. Найдено, %: С, 63.30; Н, 4.04; N, 18.10. Вычислено, %: С, 63.43; Н, 3.99; N, 18.49.

Это вещество также было получено из незамещенного хромона в тех же условиях с выходом 58%.

Методика синтеза салицилоилпиразола 37

В колбе, снабженной холодильником с хлоркальциевой трубкой, растворили при перемешивании металлический натрий (1,17 ммоль) в 4 мл абсолютного этанола, после чего всыпали смесь сухих гидразида циануксусной кислоты (1,15 ммоль, 114 мг) и 3-формилхромона (1,15 моль, 200 мг). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем нейтрализовали разб. HCl (приблиз. 1M). Добавили 2 мл воды по каплям, выпавшую смолистого вида массу отделили, и спирт упарили под вакуумом. При охлаждении смеси до RT стали выпадать желтые кристаллы, которые отфильтровали, промыли водой и затем сильно разбавленным этанолом, и высушили.

(2-Гидроксифенил)(1H-пиразол-4-ил)метанон (37). Выход 37% (70 мг). Белый порошок, т. пл.



121–123 °С (лит. т. пл. 123–125 °С [143]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6)

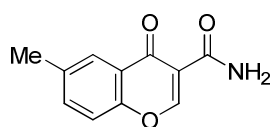
δ : 6.90–6.97 (м, 2H, H-3', H-5'), 7.46 (д.д.д, J 8.6, 7.0, 1.6 Гц, 1H, H-4'), 7.94 (уш. с, 1H, H-3/5), 7.82 (д.д, J 7.8, 1.2 Гц, 1H, H-6'), 8.30 (уш. с, 1H, H-5/3), 11.67 (с,

1H, OH), 13.47 (уш. с, 1H, NH).

Общая методика получения 6-замещенных-4-оксо-4H-хромен-3-карбоксамидов 39b–d

Раствор 5 ммоль соответствующего хромон-3-карбонитрила в 5 мл конц. H_2SO_4 выдерживали при 95–100 °С в течение 50 мин, после чего влили в прибл. 100 мл льда. Выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе при 70 °С. В случае необходимости полученный продукт перекристаллизовывали из бутанола.

6-Метил-4-оксо-4H-хромен-3-карбоксамид (39b). Выход 52% (460 мг). Порошок белого

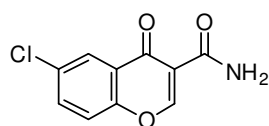


цвета. т. пл. 238–240 °С (бутанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ ,

м. д. (J , Гц): 2.48 (3H, с, CH_3), 7.61 (1H, д, J = 8.6 Гц, H-8), 7.68 (1H, д. д, J = 8.6, 2.0 Гц, H-7), 7.73 (1H, уш. с, NH_2), 7.96 (1H, д, J = 1.5 Гц, H-5), 8.54

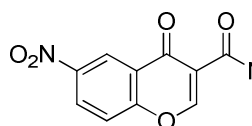
(1H, уш. с, NH_2), 8.96 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.4 (Me), 115.9, 118.3, 123.5, 124.7, 136.0, 136.2, 154.1, 162.6, 163.4 (C=O), 176.2 (C=O). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3356, 3184, 3059, 3025, 1678, 1655, 1600, 1557, 1482, 1430, 1388, 1368, 1342, 1316, 1232, 1190, 1161, 1137, 1104, 976, 830, 806, 763, 633, 544. Найдено, %: С 64.93; Н 4.45; N 6.91. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.02; Н 4.46; N 6.89.

6-Хлор-4-оксо-4H-хромен-3-карбоксамид (39c). Выход 98% (1,07 г). Порошок белого цвета, т. пл. 255–257 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.80 (1H, уш. с, NH_2), 7.81 (1H, д, J = 8.9 Гц, H-8), 7.90 (1H, д. д, J = 9.0, 2.6 Гц, H-7), 8.12 (1H, д, J = 2.6 Гц, H-5), 8.42 (1H,



уш. с, NH₂), 9.02 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 99.1, 116.0, 120.7, 124.1, 124.7 130.6, 134.5, 154.0, 162.7, 174.8. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3365, 3153, 3101, 3070, 1683, 1641, 1594, 1555, 1467, 1385, 1337, 1308, 1252, 1177, 1140, 1118, 901, 840, 807, 756, 685, 628, 561. Найдено, %: С 52.57; Н 2.76; N 6.06. С₁₀Н₆NO₃×0.25 Н₂O. Вычислено, %: С 52.65; Н 2.87; N 6.14.

6-Нитро-4-оксо-4H-хромен-3-карбоксамид (39d). Выход 89% (216 мг). Порошок белого цвета,

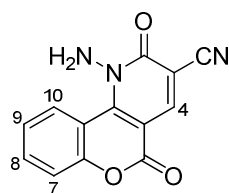


т. пл. 256–258 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.95 (1H, уш. с, NHH), 8.04 (1H, д, *J* = 9.2 Гц, Н-8), 8.36 (1H, уш. с, NHH), 8.64 (1H, д.д, *J* = 9.2, 2.8 Гц, Н-7), 8.83 (1H, д, *J* = 2.8 Гц, Н-5), 9.10 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 116.5, 121.0, 121.4, 124.0, 129.1, 145.0, 158.6, 162.7, 163.7, 175.4. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3366, 3153, 3112, 3090, 3073, 1684, 1644, 1626, 1594, 1563, 1545, 1530, 1471, 1451. Найдено, %: С 49.58; Н 2.90; N 11.40. С₁₀Н₆N₂O₅×0.5 Н₂O. Вычислено, %: С 49.39; Н 2.90; N 11.52.

Общая методика получения хроменопиридинов 40а–с

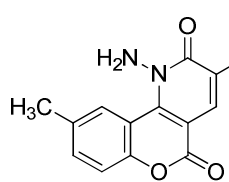
Смесь соответствующего хромон-3-карбоксамид (1.0 ммоль), цианацетогидразида (0.10 г, 1 ммоль) и этилата натрия, приготовленного растворением 23 мг металлического натрия в 4 мл абсолютного этанола, кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения смесь нейтрализовали разбавленной соляной кислотой (приблиз. 1M). Выпавший при этом осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси ДМФА-бутанол.

1-Амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (40а). Выход



50% (100 мг). Порошок красного цвета, т. пл. 235°С (разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.51 (2H, с, NH₂), 7.48 (1H, т. д, *J*=7.8, 1.0 Гц, Н-9), 7.51 (1H, д. д, *J* = 8.3, 1.0 Гц, Н-7), 7.81 (1H, т. д, *J* = 7.8, 1.2 Гц, Н-8), 8.75 (1H, с, Н-4) 9.79 (1H, д. д, *J* = 8.6, 1.2 Гц, Н-10). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 100.7, 102.8, 113.1, 115.0, 117.9, 124.4, 130.6, 134.9, 144.9, 148.7, 153.6, 157.8, 159.8. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3297, 3203, 3133, 3063, 2235 (C≡N), 1730 (C=O), 1679 (C=O), 1608, 1526, 1488, 1455, 1412, 1385, 1311, 1293, 1242, 1227, 1211, 1191, 1155, 1126, 1037. Найдено, %: С 61.40; Н 2.74; N 16.54. С₁₃Н₇N₃O₃. Вычислено, %: С 61.66; Н 2.79; N 16.59.

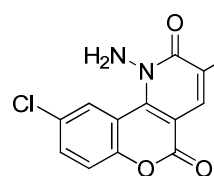
1-Амино-2,5-диоксо-9-метил-2,5-дигидро-1H-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (40b).



Выход 58% (115 мг). Порошок светло-коричневого цвета, т. пл. 244–247°С. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, Me), 6.51 (2H, с, NH₂), 7.41 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, Н-7), 7.63 (1H, д. д, *J* = 8.4, 1.5 Гц, Н-8), 8.73 (1H, с, Н-4), 9.62 (1H, д, *J* = 1.5 Гц, Н-10). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.9, 100.6, 102.7, 112.7, 115.0, 117.6, 130.1, 133.5, 135.7, 144.9, 148.6, 151.7, 157.9, 159.7. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3300, 3228, 3211, 3133, 3062, 2235 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1677 ($\text{C}=\text{O}$), 1614, 1594, 1527, 1487, 1455, 1411, 1385, 1311, 1294, 1259, 1227, 1189, 1125, 1037. Найдено, %: С 62.61; Н 3.25; N 15.65. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.92; Н 3.39; N 15.72.

1-Амино-2,5-диоксо-9-хлор-2,5-дигидро-1H-хромено[4,3-b]пиридин-3-карбонитрил (40с).

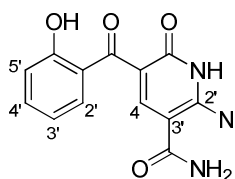


Выход 67% (130 мг), светло-коричневый порошок, т. пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 6.49 (2H, с, NH_2), 7.55 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, H-7), 7.87 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, H-8), 8.76 (1H, с, H-4), 9.90 (1H, с, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 101.63, 103.06, 114.31, 114.80, 119.79, 128.04, 129.53, 134.38, 144.92, 147.79, 152.28, 157.42, 159.68. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3304, 3199, 3133, 3056, 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1729 ($\text{C}=\text{O}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1632, 1605, 1593, 1569, 1514, 1474, 1410, 1305, 1225, 1182, 1107, 1037. Найдено, %: С 54.04; Н 2.30; N 14.56. $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.28; Н 2.10; N 14.61.

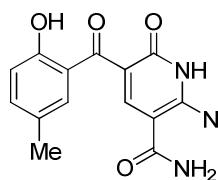
Общая методика синтеза соединений 44а–f.

В колбе, снабженной обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, растворяли металлический натрий (46 мг, 2.0 ммоль) в 4–5 мл абсолютного этанола. В полученный раствор добавляли смесь соответствующего 3-карбамоилхромена **39** (1 ммоль) и амида (2 ммоль) и кипятили при перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры, вне зависимости от наличия осадка, смесь нейтрализовали при перемешивании 1N HCl. Выпавший мелкокристаллический осадок отфильтровывали, промывали этанолом, высушивали и перекристаллизовывали из смеси ДМФА/этанол (1:3).

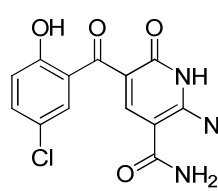
2-Амино-5-(2-гидроксibenzoил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксаимид (44а). Выход



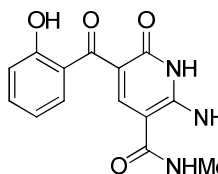
74% (202 мг). Порошок желтого цвета, т. пл. > 300 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 6.5–8.5 (4H, уш. с, 2 NH_2), 6.80 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'), 6.86 (1H, д, $J = 8.3$, H-3'), 7.37 (1H, д. д. д, $J = 8.3$, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H-4'), 7.55 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H-6'), 8.23 (1H, с, H-4), 10.90 (1H, с, NH), 11.57 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^1H (при 90 °C), δ , м. д. (J , Гц): 6.82 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-5'), 6.87 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 0.7$, H-3'), 7.01 (2H, уш. с, NH_2), 7.37 (1H, д. д. д, $J = 8.8$, $J = 7.3$, $J = 1.7$, H-4'), 7.50 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 1.6$, H-6'), 7.96 (2H, уш. с, NH_2), 8.19 (1H, с, H-4), 10.74 (1H, уш. с, NH), 11.08 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 92.2, 113.1, 116.5, 118.4, 124.1, 131.6, 133.6, 144.5, 156.5, 158.7, 159.6, 168.7, 195.2 ($\text{C}=\text{O}$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3190, 1691, 1634, 1602, 1571, 1517, 1486. Найдено, %: С 56.74; Н 4.04; N 15.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.06; N 15.38.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-метилбензоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (44b).

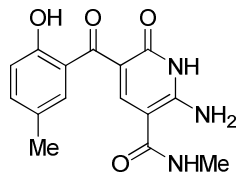
Выход 74% (212 мг). Порошок желтого цвета, т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, Me), 6.6–8.4 (4H, уш. с, 2NH₂), 6.76 (1H, д, $J = 8.3$, H-3'), 7.18 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.4$, H-4'), 7.30 (1H, уш. с, H-6'), 8.21 (1H, с, H-4), 10.91 (1H, с, NH), 11.22 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.0 (Me), 92.0, 113.4, 116.4, 123.8, 126.8, 131.5, 134.4, 144.3, 156.4, 156.6, 159.6, 168.7, 195.4 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3411, 3159, 2921, 2859, 2746, 1750, 1694, 1644, 1624, 1567, 1520, 1485, 1455. Найдено, %: С 57.76; Н 4.58; N 14.00. С₁₄Н₁₃Н₃О₄·0.25Н₂О. Вычислено, %: С 57.63; Н 4.66; N 14.40.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-хлорбензоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (44с).

Выход 88% (271 мг). Порошок желтого цвета, т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 6.6–8.4 (4H, уш. с, 2NH₂), 6.82 (1H, д, $J = 8.7$, H-3'), 7.28 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.7$, H-4'), 7.32 (1H, д, $J = 2.7$, H-6'), 8.27 (1H, с, H-4), 8.42 (1H, уш. с, NH), 11.2–12.0 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 92.7, 112.7, 117.8, 121.8, 128.9, 129.0, 131.2, 144.7, 155.5, 156.8, 159.8, 168.7, 191.5 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429, 3343, 3208, 2837, 2737, 1682, 1658, 1638, 1610, 1574, 1520, 1497, 1468. Найдено, %: С 50.73; Н 3.55; N 13.52. С₁₃Н₁₀ClN₃О₄. Вычислено, %: С 50.75; Н 3.28; N 13.66.

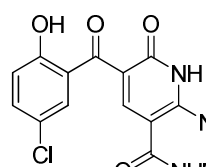
2-Амино-5-(2-гидроксибензоил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (44d).

Выход 50% (145 мг). Желтый порошок. Т. пл. 268–270 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (3H, д, $J = 4.4$, Me), 6.79–6.88 (2H, м, H-3',5'), 7.35 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 1.6$, $J = 0.8$, H-4'), 7.43 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.4$, H-6'), 7.5–8.1 (2H, уш. с, NH₂), 8.17 (1H, к, $J = 4.4$, NH), 8.23 (1H, с, H-4), 10.92 (1H, уш. с, NH), 10.97 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8 (MeN), 99.5, 113.0, 116.5, 118.4, 124.3, 131.5, 133.5, 143.6, 156.3, 158.6, 159.5, 166.7, 195.1 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3455, 3422, 3174, 2747, 1681, 1642, 1619, 1602, 1579, 1545, 1520, 1496, 1483. Найдено, %: С 56.91; Н 4.42; N 14.41. С₁₄Н₁₃Н₃О₄·0.5Н₂О. Вычислено, %: С 56.75; Н 4.56; N 14.63.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-метилбензоил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (44е).

Выход 72% (217 мг). Порошок желтого цвета, т. пл. 280–282 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, Me), 2.67 (3H, д, $J = 4.4$, MeN), 6.76 (1H, д, $J = 8.3$, H-3'), 7.16 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.6$, H-4'), 7.22 (1H, д, $J = 1.6$, H-6'), 7.6–8.6 (2H, уш. с, NH₂), 8.19 (1H, к, $J = 4.4$, NH), 8.21 (1H, с, H-4), 10.65 (1H, с, NH), 10.99 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.0 (Me), 25.8 (MeN), 92.6, 113.2, 116.3, 124.1, 126.8, 131.3, 134.2, 143.4, 156.2, 156.4, 159.6, 166.7, 195.1 (C=O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456, 3410, 3182, 1683, 1643, 1597, 1569, 1536, 1486. Найдено, %: С 59.85; Н 5.22; N 13.85. С₁₅Н₁₅Н₃О₄. Вычислено, %: С 59.79; Н 5.02; N 13.95.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-хлорбензоил)-*N*-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбокса-



мид (44f). Выход 53% (173 мг). Порошок желтого цвета, т. пл. > 300 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (3H, д, $J = 4.4$, MeN), 6.83 (1H, д, $J = 8.7$, H-3'), 7.25 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.7$, H-4'), 7.34 (1H, д, $J = 8.7$, H-4), 7.72 (1H, д, $J = 8.7$, H-3), 8.14 (1H, к, $J = 4.4$, NH), 8.30 (1H, с, H-4), 10.75 (1H, с, NH), 10.88 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (MeN), 99.5, 112.6, 117.8, 121.9, 128.9, 129.2, 131.1, 143.8, 155.3, 156.6, 159.7, 166.7, 191.3 (C=O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456, 3412, 3195, 1682, 1647, 1621, 1598, 1568, 1534, 1501, 1469. Найдено, %: С 51.97; Н 3.89; N 13.01. С₁₄Н₁₂ClN₃O₄. Вычислено, %: С 52.27; Н 3.76; N 13.06.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан метод синтеза алкалоидоподобных гетероциклических систем, сочетающих в себе хромановый и пирролидиновый фрагменты – 1-бензопирано[2,3-с]пирролидинов, заключающийся в реакции циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов по связи C2=C3 замещенных хромонов. Изучено влияние природы заместителей в положениях 2 и 3 хромоновой системы на протекание данной реакции.

2. Впервые обнаружена характерная только для 3-цианохромонов особенность, заключающаяся в возможности протекания реакции циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов по карбонильной группе и образования 2,3'-диметил(бензил)-2,3,3а,9а-тетрагидро-1*H*-спиро[хромено[2,3-с]пиррол-9,5'-оксазоли-дин]-9а-карбонитрилов. Показано, что в кислой среде последние претерпевают раскрытие оксазолидинового цикла, деметилирование и рециклизацию в 3-имино-2,5-диметил(бензил)-1,2,3,4,5,6,6а,11b-октагидрохромено[2,3-с:3,4-с']дипиррол-11b-олы.

3. Установлено, что реакция 3-цианохромонов с илидом фенацилпиридиния протекает путем нуклеофильной атаки с последующим раскрытием пиринового кольца и приводит к образованию устойчивых при обычных условиях высокостабилизированных илидов – 4-циано-5-(2-гидроксиарил)-1-(4-фенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)пент-3-ен-2-идов.

4. Установлено, что взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами может служить новым способом получения *транс*-индолилхалконов. Реакция этой кислоты с гидразидом циануксусной кислоты ведет к образованию не 1,2-дiazепинового продукта, как считалось ранее, а к 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-ону.

5. Впервые показано, что, в отличие от хромона и хромон-3-карбоновой кислоты, которые при взаимодействии с гидразидом циануксусной кислоты дают 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-он, хромон-3-карбоксамиды в тех же условиях образуют с этим реагентом 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы.

6. Показано, что при действии этилата натрия в абсолютном этаноле хромон-3-карбоксамиды реагируют с амидами циануксусной кислоты, давая 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Результаты данной работы позволяют определить дальнейшие исследования в области химии 3-замещенных хромонов, в частности, получение циклоаддуктов хромонов с другими диполями; использование хромон-3-карбоновой кислоты и ее функциональных производных для получения гетероциклов, содержащих другие фармакофорные фрагменты; исследование границ применимости хромон-3-карбоновой кислоты как синтетического эквивалента незамещенного хромона; исследование биологической активности полученных в данной работе соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Phillips, A. J.; Henderson, J. A.; Jackson, K. L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier, 2008, vol. 7, p. 337.
2. Horton, D. A. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures / D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe // *Chemical Reviews*. – **2003**. – Vol. 103. – № 3. – P. 893-930.
3. Gaspar, A. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry / A. Gaspar, M. J. Matos, J. Garrido, E. Uriarte, F. Borges // *Chemical Reviews*. – **2014**. – Vol. 114. – № 9. – P. 4960-4992.
4. Keri, R. S. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review / R. S. Keri, S. Budagumpi, R. K. Pai, R. G. Balakrishna // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2014**. – Vol. 78. – P. 340-374.
5. Nawrot-Modranka, J. In vivo antitumor, in vitro antibacterial activity and alkylating properties of phosphorohydrazine derivatives of coumarin and chromone / J. Nawrot-Modranka, E. Nawrot, J. Graczyk // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2006**. – Vol. 41. – № 11. – P. 1301-1309.
6. Raj, T. Cytotoxic activity of 3-(5-phenyl-3H-[1,2,4]dithiazol-3-yl)chromen-4-ones and 4-oxo-4H-chromene-3-carbothioic acid N-phenylamides / T. Raj, R. K. Bhatia, A. Kapur, M. Sharma, A. K. Saxena, M. P. S. Ishar // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2010**. – Vol. 45. – № 2. – P. 790-794.
7. Thanigaimalai, P. Synthesis and evaluation of novel chromone analogs for their inhibitory activity against interleukin-5 / P. Thanigaimalai, T. A. L. Hoang, K. Lee, V. K. Sharma, S. Bang, J. H. Yun, E. Roh, Y. Kimb, S. Jung // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2010**. – Vol. 45. – № 6. – P. 2531-2536.
8. Helguera, A. M. Combining QSAR classification models for predictive modeling of human monoamine oxidase inhibitors / A. M. Helguera, A. Perez-Garrido, A. Gaspar, J. Reis, F. Cagide, D. Vina, M. N. D. S. Cordeiro, F. Borges. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2013**. – Vol. 59. – P. 75-90.
9. Alcaro, S. Chromone-2- and -3-carboxylic acids inhibit differently monoamine oxidases A and B / S. Alcaro, A. Gaspar, F. Ortuso, N. Milhazes, F. Orallo, E. Uriarte, M. Yanez, F. Borges // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – **2010**. – Vol. 20. – № 9. – P. 2709-2712.
10. Legoabe, L. J. Selected chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase / L. J. Legoabe, A. Petzer, J. P. Petzer // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – **2012**. – Vol. 22. – № 17. – P. 5480-5484.

11. Bolos, J. 7-[3-(1-Piperidinyl)propoxy]chromenones as Potential Atypical Antipsychotics. 2. Pharmacological Profile of 7-[3-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]propoxy]-3-(hydroxymethyl)chromen-4-one (Abaperidone, FI-8602) / J. Bolos, L. Anglada, S. Gubert, J. M. Planas, J. Agut, M. Princep, A. De La Fuente, A. Sacristan, J. A. Ortiz // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **1998**. – Vol. 41. – № 27. – P. 5402-5409.
12. Inaba, T. Synthesis and Antiinflammatory Activity of 7-Methanesulfonylamino-6-phenoxychromones. Antiarthritic Effect of the 3-Formylamino Compound (T-614) in Chronic Inflammatory Disease Models / T. Inaba, K. Tanaka, R. Takeno, H. Nagaki, C. Yoshida, S. Takano // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – **2000**. – Vol. 48. – № 1. – P. 131-139.
13. Gaspar, A. Discovery of novel A₃ adenosine receptor ligands based on chromone scaffold / A. Gaspar, J. Reis, S. Kachler, S. Paoletta, E. Uriarte, K.-N. Klotz, S. Moro, F. Borges // *Biochemical Pharmacology*. – **2012**. – Vol. 84. – № 1. – P. 21-29.
14. Gaspar, A. In search for new chemical entities as adenosine receptor ligands: Development of agents based on benzo- γ -pyrone skeleton / A. Gaspar, J. Reis, M. J. Matos, E. Uriarte, F. Borges // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2012**. – Vol. 54. – P. 914-918.
15. Yoshida, M. A concise total synthesis of biologically active frutinones via tributylphosphine-catalyzed tandem acyl transfer-cyclization / M. Yoshida, K. Saito, Y. Fujino, T. Doi // *Tetrahedron*. – **2014**. – Vol. 70. – № 21. – P. 3452-3458.
16. Kobayashi, S. Polyphenolic Glycosides and Oligosaccharide Multiesters from the Roots of *Polygala dalmaisiana* / S. Kobayashi, T. Miyase, H. Noguchi // *Journal of Natural Products*. – **2002**. – Vol. 65. – № 3. – P. 319-328.
17. Ibrahim, M. A. Ring transformation of chromone-3-carboxamide / M. A. Ibrahim // *Tetrahedron*. – **2009**. – Vol. 65. – № 36. – P. 7687-7690.
18. Ibrahim, M. A. Ring Transformation of Chromone-3-Carboxamide under Nucleophilic Conditions / M. A. Ibrahim // *Journal of Brazilian Chemical Society*. – **2013**. – Vol. 24. – № 11. – P. 1754-1763.
19. Nohara, A. A facile synthesis of chromone-3-carboxaldehyde, chromone-3-carboxylic acid and 3-hydroxymethylchromone / A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno // *Tetrahedron Letters*. – **1973**. – Vol. 14. – № 22. – P. 1995-1998.
20. Nohara, A. Studies on Antianaphylactic Agents. II. Oxidation and Reduction of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes. Synthesis of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic Acids and 3-Hydroxymethylchromones / A. Nohara, T. Umetani, K. Ukawa, Y. Sanno // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – **1974**. – Vol. 22. – № 12. – P. 2959-2965.

21. Cao, L. Synthesis of 3-(3-alkyl-5-thioxo-1*H*-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-4-yl)-aminocarbonylchromones / L. Cao, L. Zhang, P. Cui // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – **2004**. – Vol. 40. – № 5. – P. 635-640.
22. Alexiou, P. Rationally Designed Less Toxic SPD-304 Analogs and Preliminary Evaluation of Their TNF Inhibitory Effects / P. Alexiou, A. Papakyriakou, E. Ntougkos, C. P. Papaneophytou, F. Liepouri, A. Mettou, I. Katsoulis, A. Maranti, K. Tsiliouka, A. Strongilos, S. Chaitidou, E. Douni, G. Kontopidis, G. Kollias, E. Couladouros, E. Eliopoulos // *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*. – **2014**. – Vol. 347. – № 11. – P. 798-805.
23. Ellis, G. P. Benzopyrones. Part 22. Synthesis of New 4-Oxochromene Polycarboxylic Acids / G. P. Ellis, H. V. Hudson // *Journal of Chemical Research, Miniprint*. – **1985**. – № 12. – P. 3830-3860.
24. Klutchko, S. Heterocyclic Synthesis with β -Ketosulfoxides IV. Synthesis of 3-Substituted Chromones / S. Klutchko, M. P. Cohen, J. Shavel, Jr. von Strandtmann, M. von Strandtmann // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **1974**. – Vol. 11. – № 2. – P. 183-188.
25. Ishizuka, N. Structure-Activity Relationships of a Novel Class of Endothelin-A Receptor Antagonists and Discovery of Potent and Selective Receptor Antagonist, 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-6-isopropoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2*H*-chromene-3-carboxylic Acid (S-1255). 1. Study on Structure-Activity Relationships and Basic Structure Crucial for ETA Antagonism / N. Ishizuka, K. Matsumura, K. Sakai, M. Fujimoto, S. Mihara, T. Yamamori // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2002**. – Vol. 45. – № 10. – P. 2041-2055.
26. Zhao, P.-L. Synthesis and insecticidal activity of chromanone and chromone analogues of diacylhydrazines / P.-L. Zhao, J. Li, G.-F. Yang // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – **2007**. – Vol. 15. – № 5. – P. 1888-1895.
27. Machida, Y. Oxidation of 4-Oxo-4*H*-1-Benzopyran-3-Carboxaldehydes with N-Bromosuccinimide / Y. Machida, S. Nomoto, S. Negi, H. Ikuta, I. Saito // *Synthetic Communications*. – **1980**. – Vol. 10. – № 12. – P. 889.
28. Cremins, P. J. Routes to Spiroacetals derived from Chroman-4-one / P. J. Cremins, T. W. Wallace. // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – **1986**. – № 21. – P. 1602-1603.
29. Cremins, P. J. Cycloadditions of substituted benzopyran-4-ones to electron-rich dienes: a new route to xanthone derivatives / P. J. Cremins, S. T. Saengchantara, T. W. Wallace // *Tetrahedron*. – **1987**. – Vol. 43. – № 13. – P. 3075-3082.
30. Cagide, F. Discovery of two new classes of potent monoamine oxidase-B inhibitors by tricky chemistry / F. Cagide, T. Silva, J. Reis, A. Gaspar, F. Borges, L. R. Gomes, J. N. Low // *Chemical Communications*. – **2015**. – Vol. 51. – № 14. – P. 2832-2835.

31. Josey, B. J. Structure-Activity Relationship Study of Vitamin K Derivatives Yields Highly Potent Neuroprotective Agents / B. J. Josey, E. S. Inks, X. Wen, C. J. Chou // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2013**. – Vol. 56. – № 3. – P. 1007-1022.
32. Schröder, N. Dual Role of Rh(III) Catalyst Enables Regioselective Halogenation of (Electron-Rich) Heterocycles / N. Schröder, F. Lied, F. Glorius // *Journal of American Chemical Society*. – **2015**. – Vol. 137. – № 4. – P. 1448-1451.
33. Qiao, C. 5'-O-[(N-Acyl)sulfamoyl]adenosines as Antitubercular Agents that Inhibit MbtA: An Adenylation Enzyme Required for Siderophore Biosynthesis of the Mycobactins / C. Qiao, A. Gupte, H. I. Boshoff, D. J. Wilson, E. M. Bennett, R. V. Somu, C. E. Barry III C. C. Aldrich // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2007**. – Vol. 50. – № 24. – P. 6080-6094.
34. Desai, S. The synthesis and preliminary evaluation of substituted chromones, coumarins, chromanones, and benzophenones as retinoic acid receptor ligands / S. Desai, W. Sun, J. Gabriel, D. J. Canney // *Heterocyclic Communications*. – **2008**. – Vol. 14. – № 3. – P. 129-136.
35. Gaspar, A. Chromone 3-phenylcarboxamides as potent and selective MAO-B inhibitors / A. Gaspar, J. Reis, A. Fonseca, N. Milhazes, D. Vina, E. Uriarte, F. Borges // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – **2011**. – Vol. 21. – № 2. – P. 707-709.
36. Gaspar, A. Chromone, a Privileged Scaffold for the Development of Monoamine Oxidase Inhibitors / A. Gaspar, T. Silva, M. Yanez, D. Vina, F. Orallo, F. Ortuso, E. Uriarte, S. Alcaro, F. Borges // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2011**. – Vol. 54. – № 14. – P. 5165-5173.
37. Borges, F.; Gaspar, A.; Garrido, J.; Milhazes, N.; Batoreu, M. // Patent WO 2008/104925 A1.
38. Okumura, K. The Synthesis of Chromone-3-carboxanilides / K. Okumura, K. Kondo, T. Oine, I. Inoue // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – **1974**. – Vol. 22. – № 2. – P. 331-336.
39. Klutchko, S. Base Rearrangement of Chromone-3-carboxylic Esters to 3-Acyl-4-hydroxycoumarins / S. Klutchko, J. Jr. Shavel, M. von Strandtmann // *Journal of Organic Chemistry*. – **1974**. – Vol. 39. – № 16. – P. 2436-2437.
40. Ghosh, T. Study of differences in the reactivity of alkyl and aryl nitrones derived from 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde / T. Ghosh, R. Patra, C. Bandyopadhyay // *Journal of Chemical Research*. – **2004**. – № 1. – P. 47-49.
41. Neo, A. G. Conjugate addition of isocyanides to chromone 3-carboxylic acid: an efficient one-pot synthesis of chroman-4-one 2-carboxamides / A. G. Neo, J. Díaz, S. Marcaccini, C. F. Marcos // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2012**. – Vol. 10. – № 17. – P. 3406-3416.
42. Ibrahim, M. A. Ring transformation of chromone-3-carboxylic acid under nucleophilic conditions / M. A. Ibrahim // *ARKIVOC*. – **2008**. – Part XVII. - P. 192-204.
43. Ghosh, C. K. Heterocyclic Systems; 10. Defunctionalisation of 4-Oxo-4H-[1]benzopyran-3-carboxylic acids and -3-carboxaldehydes / C. K. Ghosh, S. Khan // *Synthesis*. – **1981**. – № 9. –

- P. 719-721.
44. Iaroshenko, V. O. 2,3-Unsubstituted chromones and their enaminone precursors as versatile reagents for the synthesis of fused pyridines / V. O. Iaroshenko, S. Mkrtchyan, A. Gevorgyan, M. Miliutina, A. Villinger, D. Volochnyuk, V. Ya. Sosnovskikh, P. Langer // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2012**. – Vol. 10. – № 4. – P. 890-894.
 45. Széll, T. On the Chemistry of α -Formyl-2-hydroxyacetophenone / T. Széll, P. Sohár, G. Horváth // *Liebigs Annalen*. – **1995**. – № 11. – P. 2043-2044.
 46. Ghosh, C. K. Benzopyrans: Part 40. Alumina mediated transformations of 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carbaldehyde, -3-carboxylic acid and their 2-methylhomologues / C. K. Ghosh, S. Bhattacharyya // *Indian Journal of Chemistry*. – **1999**. – Vol. 38B. – № 2. – P. 166-172.
 47. Cremins, P. J. Heteroannulation of 4-oxo-4H-1-benzopyrans (chromones) via the conjugate addition of haloalkanols in the presence of base / P. J. Cremins, R. Hayes, T. W. Wallace // *Tetrahedron*. – **1991**. – Vol. 47. – № 45. – P. 9431-9438.
 48. Shao, Z. Facile synthesis of azaarene-2-substituted chromanone derivatives via tandem sp^3 C–H functionalization/decarboxylation of azaarenes with 4-oxo-4H-chromene-3-carboxylic acid / L. Wang, L. Xu, H. Zhao, J. Xiao // *RSC Advances*. – **2014**. – Vol. 4. – № 95. – P. 53188-53191.
 49. Talhi, O. Bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one): Synthesis and effects on leukemic cell lines proliferation and NF- κ B regulation / O. Talhi, M. Schnekenburger, J. Panning, D. G. C. Pinto, J. A. Fernandes, F. A. A. Paz, C. Jacob, M. Diederich, A. M. S. Silva // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – **2014**. – Vol. 22. – № 11. – P. 3008-3015.
 50. Talhi, O. Hydroxylated Polyfunctionalized Benzo[c]coumarins by an Organocatalyzed Tandem 1,4-Conjugate Addition, Decarboxylation and Aromatization Reaction / O. Talhi, M. Makhoulfi-Chebli, D. C. G. A. Pinto, M. Hamdi, A. M. S. Silva // *Synlett*. – **2013**. – Vol. 24. – № 19. – P. 2559-2562.
 51. Ibrahim, M. A. Ring opening and ring closure reactions of chromone-3-carboxylic acid: unexpected routes to synthesize functionalized benzoxocinones and heteroannulated pyranochromenes / M. A. Ibrahim, T. E. Ali // *Turkish Journal of Chemistry*. – **2015**. – Vol. 39. – № 2. – P. 412-425.
 52. Ghosh, C. K. Reactions of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic Acids with Phenylhydrazine, Guanidine, and Hydroxylamine / C. K. Ghosh, K. K. Mukhopadhyay // *Synthesis*. – **1978**. – № 10. – P. 779-781.
 53. Chantegrel, B. 4-Oxo-1H-and-2H-[1]benzopyrano[4,3-c]pyrazoles. Preparation from 4-hydroxycoumarin or 3-chromonecarboxylic acid derivatives / B. Chantegrel, A.-I. Nadi, S. Gelin // *Tetrahedron Letters*. – **1983**. – Vol. 24. – № 4. – P. 381-384.
 54. Colotta, V. The correct synthesis of 2,3-dihydro-2-aryl-4-r-[1]benzopyrano[4,3-c]pyrazole-3-

- ones / V. Colotta, L. Cecchi, F. Melani, G. Palazzino, G. Filacchioni // *Tetrahedron Letters*. – **1987**. – Vol. 28. – № 43. – P. 5165-5168.
55. Steinführer, T. Heterocyclisch [c]-anellierte Coumarine aus 4-Azido-3-cumarincarbaldehyden / T. Steinführer, A. Hantschmann, M. Pietsch, M. Weißenfels // *Liebigs Annalen der Chemie*. – **1992**. – № 1. – P. 23-29.
56. Strakova, I. Reactions of 4-Chloro-3-formylcoumarin with Arylhydrazines / I. Strakova, M. Petrova, S. Belyakov, A. Strakovs // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – **2003**. – Vol. 39. – № 12. – P. 1608-1616.
57. Chantegrel, B. Synthesis of [1]Benzopyrano[3,4-d]isoxazol-4-ones from 2-Substituted Chromone-3-carboxylic Esters. A Reinvestigation of the Reaction of 3-Acyl-4-hydroxycoumarins with Hydroxylamine. Synthesis of 4-(2-Hydroxybenzoyl)isoxazol-5-ones / B. Chantegrel, A.-I. Nadi, S. Gelin // *Journal of Organic Chemistry*. – **1984**. – Vol. 49. – № 23. – P. 4419-4424.
58. Trimeche, B. Reactivity of [1]benzopyrano[4,3-c][1,5]benzodiazepin-7(8H)-ones towards some N-binucleophiles / B. Trimeche, R. Gharbi, S. E. Houla, M.-T. Martin, J. M. Nuzillard, Z. Mighri // *Journal of Chemical Research*. – **2004**. – № 3. – P. 170.
59. Zhou, Z.-Z. Insecticidal lead identification by screening benzopyrano[4,3-c]-pyrazol-3(2H)-ones library constructed from multiple-parallel synthesis under microwave irradiation / Z.-Z. Zhou, G.-F. Yang // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – **2006**. – Vol. 14. – № 24. – P. 8666-8674.
60. Maib, P. Benzo- γ -pyrones. Part X. Reactions of derivatives of benzo- γ -pyrone with hydroxylamine / P. Maib, Z. Jerzmanowska // *Polish Journal of Chemistry*. – **1982**. – Vol. 56. – P. 501-509.
61. Basiński, W. Benzo- γ -pyrones. Part VI. Reaction of ω -formyl-*o*-hydroxyacetophenone, chromone and derivatives with hydroxylamine. / W. Basiński, Z. Jerzmanowska // *Polish Journal of Chemistry*. – **1979**. – Vol. 53. – P. 229-242.
62. Risitano, F. Reactions of 3-Substituted Chromones with ortho-Phenylenediamine F. Risitano, G. Grassi, F. Foti // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **2001**. – Vol. 38. – № 5. – P. 1083-1086.
63. Abdel-Megid, M. Synthesis of Some New Nitrogen Bridge-head Triazolopyridines, Pyridotriazines, and Pyridotriazepines Incorporating 6-Methylchromone Moiety / M. Abdel-Megid, M. A. Ibrahim, Y. Gabr, N. M. El-Gohary, E. A. Mohamed // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **2013**. – Vol. 50. – № 3. – P. 615-624.
64. Szulawska-Mroczek, A. Synthesis and Biological Evaluation of New Bischromone Derivatives with Antiproliferative Activity / A. Szulawska-Mroczek, M. Szumilak, M. Szczesio, A. Olczak,

- R. B. Nazarski, W. Lewgowd, M. Czyz, A. Stanczak // *Archiv der Pharmazie Chemistry of Life Sciences*. – **2013**. – Vol. 346. – № 1. – P. 34-43.
65. Miliutina, M. Synthesis of 3,3'-carbonyl-bis(chromones) and their activity as mammalian alkaline phosphatase inhibitors / M. Miliutina, S. A. Ejaz, V. O. Iaroshenko, A. Villinger, J. Iqbal, P. Langer // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2016**. – Vol. 14. – № 2. – P. 495-502.
66. Talhi, O. Synthesis of 5-(2-Hydroxybenzoyl)-1,3-Disubstituted Uracils / O. Talhi, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva // *Synlett*. – **2013**. – Vol. 24. – № 9. – P. 1147-1149.
67. Heber, D. Pyrido[3,2-*c*]cumarine aus 3-substituierten 1-Benzopyranen und Enaminen / D. Heber // *Archiv der Pharmazie* – **1987**. – Vol. 320. – № 5. – P. 402-406.
68. Safrygin, A. V. Synthesis of 6-(2-hydroxyaryl)-2-pyridones by the reaction of chromones with cyanoacetic, acetoacetic, and malonic acid amides / A. V. Safrygin, V. A. Anufriev, V. Ya. Sosnovskikh // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – **2013**. – Vol. 62. – № 5. – P. 1299-1303.
69. Ibrahim, M. A. Studies on the chemical reactivity of 1*H*-benzimidazol-2-ylacetonitrile towards some 3-substituted chromones: synthesis of some novel pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles / M. A. Ibrahim // *Tetrahedron*. – **2013**. – Vol. 69. – № 33. – P. 6861-6865.
70. Ghosh, C. K. Benzopyrans. Part 41. Reactions of 2-(2-dimethylaminovinyl)-1-benzopyran-4-ones with various dienophiles / C. K. Ghosh, S. Bhattacharyya, C. Ghosh, A. Patra // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1999**. – № 20. – P. 3005-3013.
71. Valiulin, R. A. Double-Tandem $[4\pi+2\pi]\cdot[2\pi+2\pi]\cdot[4\pi+2\pi]\cdot[2\pi+2\pi]$ Synthetic Sequence with Photoprotolytic Oxametathesis and Photoepoxidation in the Chromone Series / R. A. Valiulin, T. M. Arisco, A. G. Kutateladze // *Journal of Organic Chemistry*. – **2011**. – Vol. 76. – № 5. – P. 1319-1332.
72. Coutts, S. Heterodiene Cycloadditions: Preparation and Transformations of Some Substituted Pyrano[4,3-*b*][1]benzopyrans / S. Coutts, T. W. Wallace // *Tetrahedron*. – **1994**. – Vol. 50. – № 40. – P. 11755-11780.
73. Ghosh, C. K. Benzopyrans: Part 34. Reactions of 3-substituted 1-benzopyran-4-ones with *N*-phenacylpyridinium bromide / C. K. Ghosh, S. Sahana // *Indian Journal of Chemistry*. – **1996**. – Vol. 35B. – № 3. – P. 203-206.
74. Yokoe, I. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Chromones and Coumarin with Pyridinium Ylides / I. Yokoe, S. Matsumoto, Y. Shirataki, M. Komatsu // *Heterocycles*. – **1985**. – Vol. 23. – № 6. – P. 1395-1398.
75. Neo, A. G. Conjugate addition of isocyanides to chromone 3-carboxylic acid: an efficient one-pot synthesis of chroman-4-one 2-carboxamides / A. G. Neo, J. Díaz, S. Marcaccini, C. F.

- Marcos // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2012**. – Vol. 10. – № 17. – P. 3406-3416.
76. Lee, H. Synthesis and evaluation of 6-hydroxy-7-methoxy-4-chromanone- and chroman-2-carboxamides as antioxidants / H. Lee, K. Lee, J.-K. Jung, J. Cho, E. A. Theodorakis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – **2005**. – Vol. 15. – № 11. – P. 2745-2748.
77. Ohkata, K. Highly asymmetric induction in the Diels-Alder reaction of 3-alkoxycarbonyl-substituted chromone / K. Ohkata, T. Kubo, K. Miyamoto, M. Ono, J. Yamamoto, K. Akiba // *Heterocycles*. – **1994**. – Vol. 38. – № 7. – P. 1483-1486.
78. Inokuchi, T. Lewis Acid Catalyzed Procedure for Selective Conversion of the Carbocyclic Diels-Alder Adducts of Danishefsky's Diene to 2-Cyclohexenones and Its Extension to Their One-Pot Syntheses / T. Inokuchi, M. Okano, T. Miyamoto, H. B. Madon, M. Takagi // *Synlett*. – **2000**. – № 11. – P. 1549-1552.
79. Seth, P. P. On the Stereochemistry of the Dihydropyrone Diels-Alder Reaction / P. P. Seth, N. I. Totah // *Organic Letters*. – **1999**. – Vol. 1. – № 9. – P. 1411-1414.
80. Abdallah, H. Réactions du diméthylacétal du diazoacétaldéhyde avec des coumarines et une chromone électrophiles / H. Abdallah, R. Gree, R. Carrie // *Bulletin de la Société Chimique de France*. – **1984**. – № 7-8. – P. 338-344.
81. Sakamoto, M. Photocycloaddition reaction of methyl 2- and 3-chromonecarboxylates with various alkenes / M. Sakamoto, K. Yoshiwara, F. Yagishita, W. Yoshida, T. Mino, T. Fujita // *Research on Chemical Intermediates*. – **2013**. – Vol. 39. – № 1. – P. 385-395.
82. Hsung, R. P. First Stereoselective [4+2] Cycloaddition Reactions of 3-Cyanochromone Derivatives with Electron-Rich Dienes: An Approach to the ABC Tricyclic Frame of Arisugacin / R. P. Hsung // *Journal of Organic Chemistry*. – **1997**. – Vol. 62. – № 23. – P. 7904-7905.
83. Granum, K. A. Reactivity of Hindered 1,1-Dimethylbutadienes Towards α,β -Unsaturated Enones / K. A. Granum, G. Merkel, J. A. Mulder, S. A. Debbins, R. P. Hsung // *Tetrahedron Letters*. – **1998**. – Vol. 39. – № 52. – P. 9597-9600.
84. Hsung, R. P. Concentration effect on the stereoselectivity of [4+2] cycloaddition reactions of 3-cyano- γ -benzopyrone derivatives with electron-rich dienes / R. P. Hsung, // *Heterocycles*. – **1998**. – Vol. 48. – № 3. – P. 421-425.
85. Degen, S. J. Synthesis of dihydroxanthone derivatives and evaluation of their inhibitory activity against acetylcholinesterase: unique structural analogs of tacrine based on the BCD-ring of arisugacin / S. J. Degen, K. L. Mueller, H. C. Shen, J. A. Mulder, G. M. Golding, L. Wei, C. A. Zifcsak, A. Neeno-Eckwall, R. P. Hsung // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – **1999**. – Vol. 9. – № 7. – P. 973-978.

86. Valiulin, R. A. First example of intramolecular $[2\pi+2\pi]$ alkene–arene photocyclization in the chromone series and its synthetic utility / R. A. Valiulin, A. G. Kutateladze // *Tetrahedron Letters*. – **2010**. – Vol. 51. – № 29. – P. 3803-3806.
87. Albrecht, Ł. Enantioselective H-Bond-Directing Approach for Trienamined Mediated Reactions in Asymmetric Synthesis / Ł. Albrecht, E. C. Acosta, A. Fraile, A. Albrecht, J. Christensen, K. A. Jørgensen // *Angewandte Chemie International Edition*. – **2012**. – Vol. 51. – № 36. – P. 9088-9092.
88. Danoun, S. Étude de la réactivité de nitriles vis-à-vis du diazométhane: synthèse et étude structurale de N-méthyl-v-triazoles (Study of the reactivity of nitriles towards diazomethane: synthesis and structural study of N-methyl-v-triazoles) / S. Danoun, G. Baziard-Mouysset, J.-L. Stigliani, G. Commenges, A. Carpy, M. Payard // *Bulletin de la Société Chimique de France*. – **1995**. – Vol. 132. – P. 943-951.
89. Dean, F. M. The Alkylation and Ring-expansion of Chromones by Diazoalkanes; Reluctance of Oxygen to Engage in Sigmatropic Shifts / F. M. Dean, R. S. Johnson // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*. – **1981**. – P. 224-230.
90. Al Houari, G. Synthesis of 4- and 5-Cyanopyrazoles derivatives via retro Diels-Alder reaction (Synthèse de derives des 4- et 5-cyanopyrazoles par reaction de retro Diels-Alder) / G. Al Houari, A. El Fazazi, B. Filali Baba, M. Filali Baba, M. El Yazidi, B. Benani, N. Ben Larbi, A. Kerbal // *Physical and Chemical News*. – **2008**. – Vol. 42. – P. 128-132.
91. Knight, J. G. Synthesis of highly substituted pyrrolidines via palladium-catalyzed cyclization of 5-vinyloxazolidinones and activated alkenes / J. G. Knight, P. A. Stoker, K. Tchabanenko, S. J. Harwood, K. W. Lawrie // *Tetrahedron*. – **2008**. – Vol. 64. – № 17. – P. 3744-3750.
92. Cordaro, M. N-Substituted and N-unsubstituted 1,3-Oxazolium-5-olates cycloaddition reactions with 3-substituted coumarins / M. Cordaro, G. Grassi, F. Risitano, A. Scala // *Tetrahedron*. – **2010**. – Vol. 66. – № 14. – P. 2713-2717.
93. Zarganes-Tzitzikas, T. One-Pot Synthesis of Functionalized Spirobenzofuranones via MCR involving 3-Cyanochromones / T. Zarganes-Tzitzikas, M. A. Terzidis, J. Stephanidou-Stephanatou, C. A. Tsolerdis, G. E. Kostakis // *Journal of Organic Chemistry*. – **2011**. – Vol. 76. – № 21. – P. 9008-9014.
94. Terzidis, M. A. One-Pot Five-Component Synthesis of Spirocyclopenta[b]chromene Derivatives and Their Acid-Catalyzed Rearrangement / M. A. Terzidis, T. Zarganes-Tzitzikas, C. Tsimenidis, J. Stephanidou-Stephanitou, C. A. Tsolerdis, G. E. Kostakis // *Journal of Organic Chemistry*. – **2012**. – Vol. 77. – № 20. – P. 9018-9028.

95. Stuckwisch, G. Azomethine Ylids, Azomethine Imines, and Iminophosphoranes in Organic Syntheses / G. Stuckwisch // *Synthesis*. – **1973**. – P. 469-483.
96. McKillip W. J. Chemistry of aminimides / W. J. McKillip, E. A. Sedor, M. B. Culbertson, S. Wawzonek // *Chemical Reviews*. – **1973**. – Vol. 3. – P. 255-281.
97. Kanemasa, S. Nonstabilized azomethine ylides generated by decarboxylative condensation of alpha-amino acids. Structural variation, reactivity and stereoselectivity / S. Kanemasa, K. Sakamoto, O. Tsuge // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – **1989**. – Vol. 62. – № 6. – P. 1960-1968.
98. Figueiredo, A. G. P. R. Reaction of chromone-3-carbaldehyde with α -amino acids – syntheses of 3- and 4-(2-hydroxybenzoyl)pyrroles / A. G. P. R. Figueiredo, A. C. Tome, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro // *Tetrahedron*. – **2007**. – Vol. 63. – P. 910-917.
99. Padwa, A. Use of N-[(trimethylsilyl)methyl]amino ethers as capped azomethine ylide equivalents / A. Padwa, W. Dent // *Journal of Organic Chemistry*. – **1987**. – Vol. 52. – № 2. – P. 235-244.
100. Terao, Y. A definite evidence on the ambivalent azomethine ylide intermediate in trifluoroacetic acid and fluoride anion-promoted 1,3-cyclo-additions involving the silicon-carbon bond cleavage / Y. Terao, H. Kotaki, N. Imai, K. Achiwa // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – **1985**. – Vol. 33. – № 2. – P. 896-898.
101. Ryan, J. H. Synthesis of 5-Aryloxazolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of a Non-stabilized Azomethine Ylide with Aromatic Aldehydes / J. H. Ryan, N. Spiccia, L. S.-M. Wong, A. B. Holmes // *Australian Journal of Chemistry*. – **2007**. – Vol. 60. – № 12. – P. 898-904.
102. Bonnaud, B. Preparation of pyrroles by dehydrogenation of pyrrolidines with manganese dioxide / B. Bonnaud, D. C. H. Bigg // *Synthesis*. – **1994**. – № 5. – P. 465-467.
103. Groundwater, P. W. Synthesis and reactions of reduced flavones / P. W. Groundwater, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, M. Nyerges // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1997**. – № 2. – P. 163-170.
104. Rudas, M. Substituent effects on the $4\pi + 2\pi$ cycloadditions of 4H-pyran-4-one derivatives / M. Rudas, I. Fejes, M. Nyerges, A. Szollosy, L. Toke, P. W. Groundwater // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1999**. – № 9. – P. 1167-1172.
105. Moshkin, V. S. 1,3-Dipolar cycloadditions of nonstabilised azomethine ylides to 3-substituted coumarins / V. S. Moshkin, V. Ya. Sosnovskikh, P. A. Slepukhin, G.-V. Rösenthaller // *Mendeleev Communications*. – **2012**. – Vol. 22. – P. 29-31.

106. Nyerges, M. 3-Nitrochromene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides / M. Nyerges, A. Viranyi, G. Marth, A. Dancso, G. Blasko, L. Toke // *Synlett.* – **2004.** – № 16. – P. 2761-2765.
107. Viranyi, A. 3-Nitrochromene derivatives as 2π components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides / A. Viranyi, G. Marth, A. Dancso, G. Blasko, L. Toke, M. Nyerges // *Tetrahedron.* – **2006.** – Vol. 62. – № 37. – P. 8720-8730.
108. Korotaev, V. Y. Highly diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides to 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes: synthesis of 1-benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines / V. Y. Korotaev, A. Y. Barkov, V. S. Moshkin, E. G. Matochkina, M. I. Kodess, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron.* – **2013.** – Vol. 69. – № 40. – P. 8602-8608.
109. Kurasaki, H. Synthesis and evaluation of opioid receptor-binding affinity of elaeocarpenine and its analogs / H. Kurasaki, I. Okamoto, N. Morita, O. Tamura // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – **2010.** – Vol. 20. – P. 1601-1603.
110. Сосновских, В. Я. Новые данные о взаимодействии 3-циано(тио)хромонов с N-нуклеофилами / В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин // *Химия гетероциклических соединений.* – **2012.** – Т. 48. – № 1. – С. 144-152.
111. Moshkin, V. S. Synthesis of benzopyranopyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides with 3-substituted coumarins / V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Roschenthaler // *Tetrahedron.* – **2013.** – Vol. 69. – № 26. – P. 5884-5892.
112. Orsini, F. 1,3 Dipolar cycloadditions of azomethine ylides with aromatic aldehydes. Syntheses of 1-oxapyrrolizidines and 1,3-oxazolidines / F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi // *Tetrahedron.* – **1988.** – Vol. 44. – № 2. – P. 519-541.
113. Orsini, F. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine ylides with dipolarophiles. II. Synthesis of pyrrolizidines / F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, F. Merati, P. Gariboldi // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – **1988.** – Vol. 25. – P. 1665-1673.
114. Moshkin, V. S. A simple two-step synthesis of 2-(alkylamino)-1-arylethanol, including racemic adrenaline, from aromatic aldehydes via 5-aryloxazolidines / V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters.* – **2013.** – Vol. 54. – № 44. – P. 5869-5872.
115. D'Souza, A. M. 1,3-Dipolar Cycloaddition–Decarboxylation Reactions of an Azomethine Ylide with Isatoic Anhydrides: Formation of Novel Benzodiazepinones / A. M. D'Souza, N. Spiccia, J. Basutto, P. Jokisz, L. S.-M. Wong, A. G. Meyer, A. B. Holmes, J. M. White, J. H. Ryan // *Organic Letters.* – **2011.** – № 13. – P. 486-489.
116. Lone, A. M. A general, flexible, ring closing metathesis (RCM) based strategy for accessing the fused furo[3,2-*b*]furanone moiety present in diverse bioactive natural products / A. M. Lone, B. A. Bhat, G. Mehta // *Tetrahedron Letters.* – **2013.** – Vol. 54. – № 41. – P. 5619-5623.

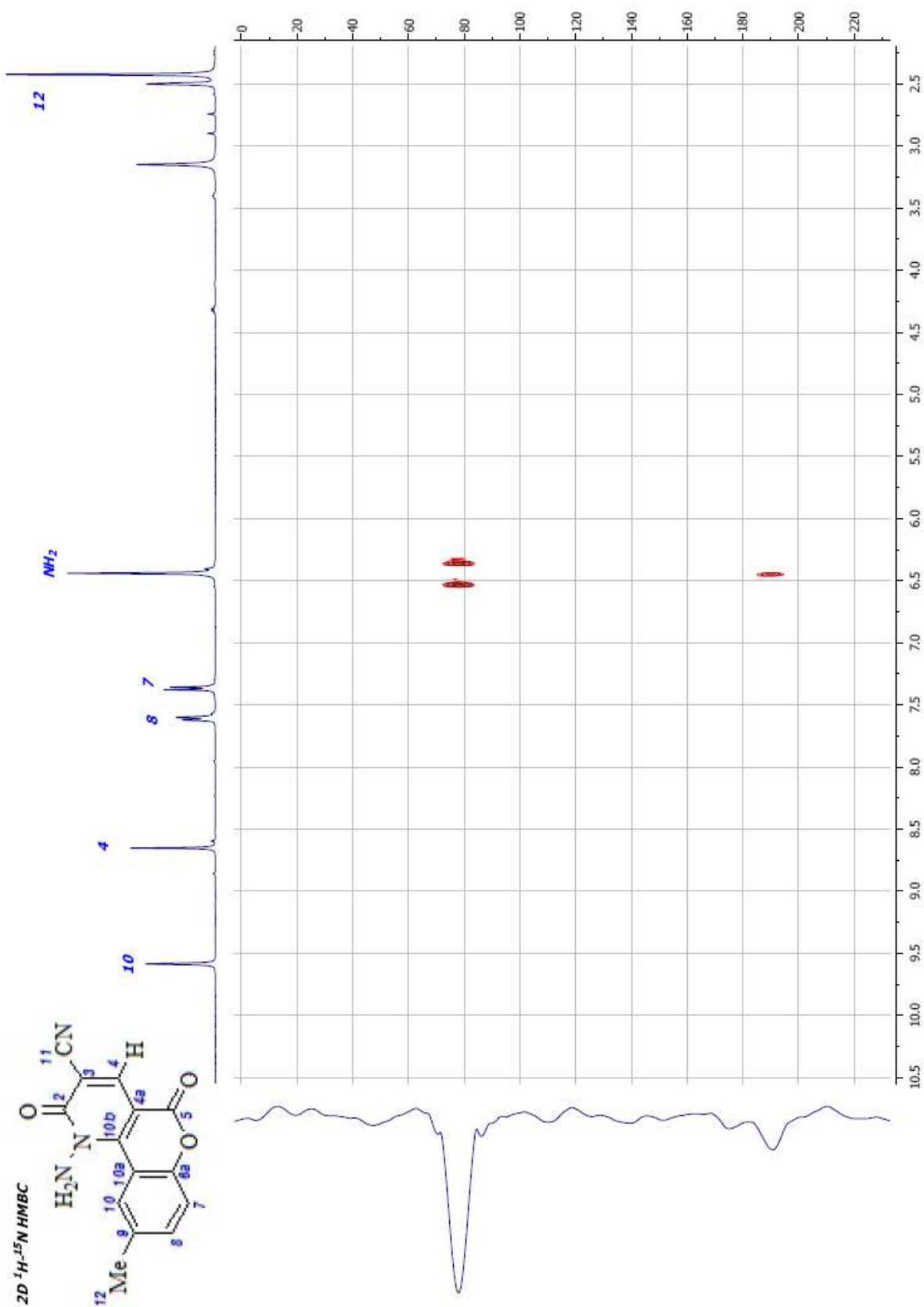
117. Grassmann, W. Über die Reaktion des Ninhydrins und Isatins mit Prolin und Oxyprolin // W. Grassmann, K. Arnim // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – **1934**. – Vol. 509. – P. 288-303.
118. Langer, P. Domino Reactions of 1,3-Bis(silyl enol ethers) with 4-(Trialkylsilyloxy)benzopyrylium Triflates / P. Langer // *Synlett*. – **2007**. – № 7. – P. 1016-1025.
119. Сосновских, В. Я. Строение продуктов реакции 3-цианохромонов с первичными аминами / В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин, М. И. Кодесс // *Известия Академии Наук, Серия химическая*. – **2010**. – № 3. – С. 602-611.
120. Gabbutt, C. D. Conjugate addition of a phosphorus ylide to 3-cyanochromone / C. D. Gabbutt, B. M. Heron, M. B. Hursthouse, K. M. Abdul Malik // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – **2000**. – Vol. 166. – № 1. – P. 99-109.
121. Banert, K. Stable but chimeric antiaromatic 1*H*-azirines? A threefold reinvestigation / K. Banert, S. Bochmann, M. Hagedorn, F. Richter // *Tetrahedron Letters*. – **2013**. – Vol. 54. – № 46. – P. 6185–6188.
122. Houk, K. N. The Origin of Reactivity, Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions / K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus // *Journal of the American Chemical Society*. – **1973**. – Vol. 95. – № 21. – P. 7301-7315.
123. Aurell, M. J. A theoretical study on the regioselectivity of 1,3-dipolar cycloadditions using DFT-based reactivity indexes / M. J. Aurell, L. R. Domingo, P. Perez, R. Contreras // *Tetrahedron*. – **2004**. – Vol. 60. – № 50. – P. 11503-11509.
124. Sugita, Y. Reaction of 3-Iodochromone with Nucleophile 1. Reaction of 3-Iodochromone with Azoles / I. Yokoe, Y. Sugita // *Heterocycles*. – **1996**. – Vol. 43. – № 11. – P. 2503-2511.
125. Sosnovskikh, V. Ya. Uncatalyzed addition of indoles and *N*-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and *E*-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones under solvent-free conditions / V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev // *Tetrahedron Letters*. – **2007**. – Vol. 48. – P. 7436-7439.
126. Sosnovskikh, V. Ya. Uncatalyzed addition of indoles and *N*-methylpyrrole to 3-formylchromones: synthesis and some reactions of (chromon-3-yl)bis(indol-3-yl)methanes and *E*-2-hydroxy-3-(1-methylpyrrol-2-ylmethylene)chroman-4-ones / V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, A. A. Levchenko // *Tetrahedron*. – **2008**. – Vol. 64. – P. 6607-6614.
127. Сосновских, В. Я. Взаимодействие 3-полифторацилхромонов с индолом и *N*-метилиндолом / В. Я. Сосновских, Р. А. Иргашев // *Известия Академии Наук, Серия химическая*. – **2006**. – № 12. – С. 2208-2209.
128. Sosnovskikh, V. Ya. Synthesis of 3-(azolylmethylene)chroman-4-ones through addition of indoles and *N*-methylpyrrole to 3-(polyfluoroacyl)chromones / V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev // *Letters in Organic Chemistry*. – **2007**. – Vol. 4. – P. 344-351.

129. Won, S.-J. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents / S.-J. Won, C.-T. Liu, L.-T. Tsao, J.-R. Weng, H.-H. Ko, J.-P. Wang, C.-N. Lin // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2005**. – Vol. 40. – P. 103-112.
130. Nam, N.-H. Cytotoxic 2',5'-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity / N.-H. Nam, Y. Kim, Y.-J. You, D.-H. Hong, H.-M. Kim, B.-Z. Ahn // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **2003**. – Vol. 38. – P. 179-187.
131. Yesuthangam, Y. Photogeneration of reactive oxygen species and photoinduced plasmid DNA cleavage by novel synthetic chalcones / Y. Yesuthangam, S. Pandian, K. Venkatesan, R. Gandhidasan, R. Murugesan // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – **2011**. – Vol. 102. – P. 200-208.
132. Venturella, P. Synthesis of indolylchalcones and indolylchromonols [Sintesi di indolilcalconi e indolilcromonoli] / P. Venturella, A. Bellino, F. Piozzi // *Farmaco, Edizione Scientifica*. – **1971**. – Vol. 26. – P. 591-596.
133. Manna, F. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic 4,6-disubstituted 3-cyano-2-aminopyridines / F. Manna, F. Chimenti, A. Bolasco, B. Bizzarri, W. Filippelli, A. Filippelli, L. Gagliardi // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – **1999**. – Vol. 34. – P. 245-254.
134. Sumathi, S. Synthesis, spectral, bioactivity, and NLO properties of chalcone metal complexes / S. Sumathi, P. Tharmaraj, C. D. Sheela, R. Ebenezer // *Journal of Coordination Chemistry*. – **2011**. – Vol. 64. – P. 1707-1717.
135. Sabitha, G. 3-Formylchromone as a versatile synthone in heterocyclic chemistry / Sabitha, G. // *Aldrichimica Acta*. – **1996**. – Vol. 29. – P. 15-25.
136. Ghosh, C. K. Chemistry and Application of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde / C. K. Ghosh, A. Patra, *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **2008**. – Vol. 45. – P. 1529-1547.
137. Plaskon, A. S. Recyclizations of 3-formylchromones with binucleophiles / A. S. Plaskon, O. O. Grygorenko, S. V. Ryabukhin // *Tetrahedron*. – **2012**. – Vol. 68. – P. 2743-2757.
138. Ghosh, C. K. Chemistry of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carbonitrile / C. K. Ghosh, S. K. Karak // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **2005**. – Vol. 42. – P. 1035-1042.
139. Сосновских, В. Я. Трехкомпонентный синтез частично гидрированных хинолинов из 3-замещенных хромонов, димедона и ацетата аммония / В. Я. Сосновских, Р. А. Иргашев, И. А. Демкович // *Известия Академии Наук, Серия химическая*. – **2008**. – № 10. – С. 2168-2171.
140. Balicki, R. Dipyrityls. VII. Reaction of β -ketoaldehydes with cyanoacetic acid hydrazide / R. Balicki, L. Kaczmarek, P. Nantka-Namirski // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – **1976**. – Vol. 33. – № 3. – P. 289-293.

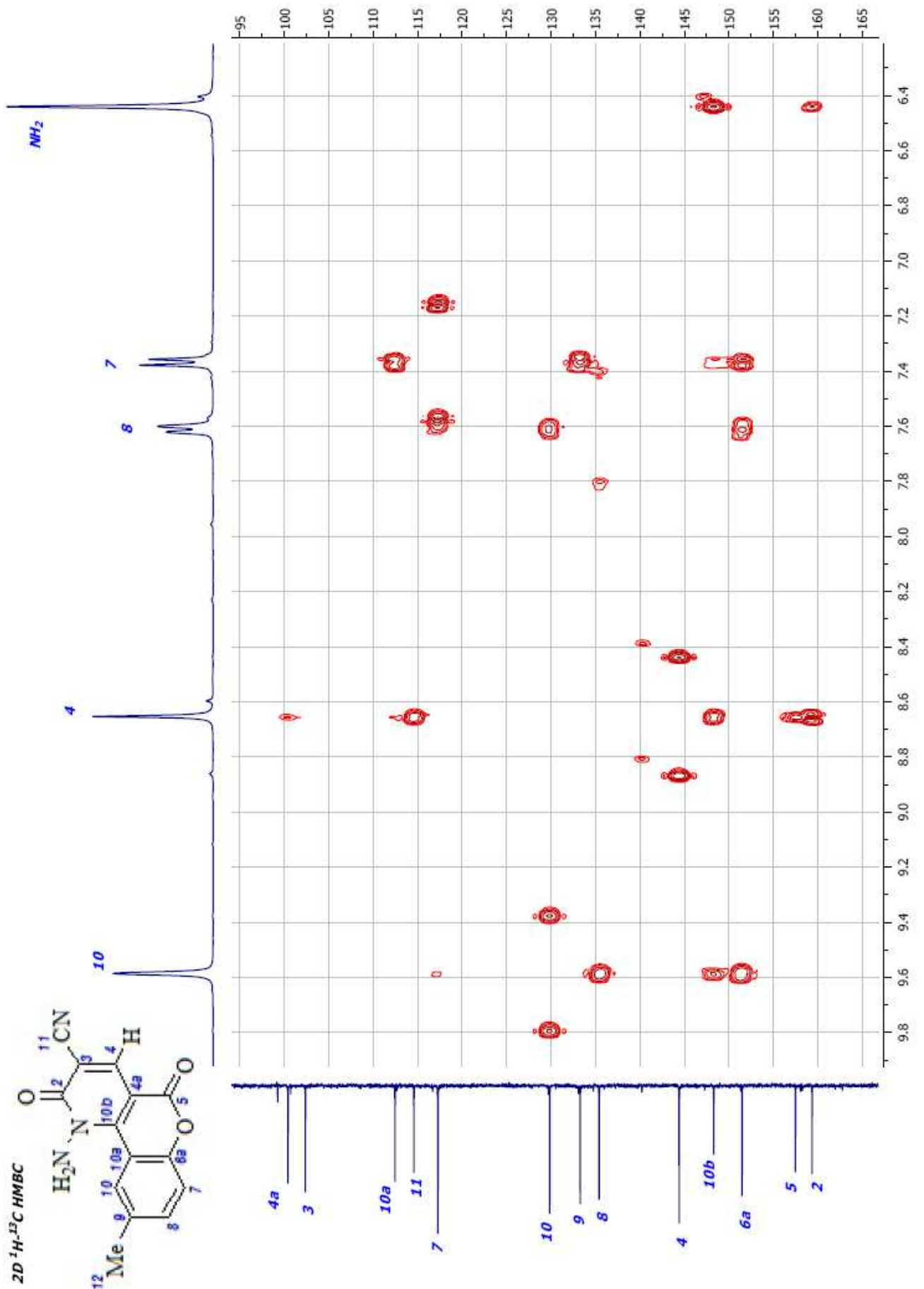
141. Balicki, R. Studies in the field of nitrogen heterocyclic compounds. Part XIV. Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / R. Balicki // *Polish Journal of Chemistry*. – **1983**. – Vol. 57. – P. 1251-1261.
142. Z. Zunting, L. Yong, L. Farong, M. Yuqing, L. Qianguang // China's Patent 102260256, 2011.
143. Ito, K. 4-Diazomethylcoumarins and related stable heteroaryldiazomethanes. Thermal conversion into condensed pyrazoles / K. Ito, J. Maruyama // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **1988**. – Vol. 25. – P. 1681-1687.
144. El-Shaer, H. M. Synthesis, antimicrobial activity and bleaching effect of some reaction products of 4-oxo-4*H*-benzopyran-3-carboxaldehydes with aminobenzothiazoles and hydrazides / H. M. El-Shaer, P. Foltínová, M. Lácová, J. Chovancová, H. Stankovičová // *Farmaco*. – **1998**. – Vol. 53. – P. 224-232.
145. Kreher, R. Ein neuer Zugang zum 4*H*-Benzo[*def*]carbazol / R. Kreher, W. Köhler // *Angewandte Chemie*. – **1975**. – Vol. 87. – № 8. – P. 288-289.
146. Löwe, W. Studies on the reactivity and structure of phenyl 7-fluoro-4-chromone-3-sulfonate / W. Löwe S. Bischoff, M. Weber, G. Perpetuo and P. Luger // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **1995**. – Vol. 32. – № 1. – P. 249-254.
147. Сафрыгин, А. В. Синтез 6-(2-гидроксиарил)-2-пиридонов взаимодействием хромонов с амидами циануксусной, ацетоуксусной и малоновой кислот / А. В. Сафрыгин, В. А. Ануфриев, В. Я. Сосновских // *Известия Академии Наук, Серия химическая*. – **2013**. – № 5. – С. 1299-1303.
148. Alvarez-Builla, J. Synthesis and structural study on α -substituted-1-styrylpyridinium salts: Reinvestigation of Krohnke condensation / J. Alvarez-builla, J.L. Novella, E. Gálveza, P. Smith, F. Florencio, S. Garcíá-Blanco, J. Bellanato, M. Santos // *Tetrahedron*. – **1986**. – Vol. 42. – № 2. – P. 699-708.
149. Gorobets, N. Yu. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries / N. Yu. Gorobets, H. B. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe // *Tetrahedron (Solid and Solution Phase Combinatorial Chemistry. Symposium-in-Print 107)*. – **2004**. – Vol. 60. – № 39. – P. 8633-8644.
150. Vasselin, D. A. Structural Studies on Bioactive Compounds. 40.1 Synthesis and Biological Properties of Fluoro-, Methoxyl-, and Amino-Substituted 3-Phenyl-4*H*-1-benzopyran-4-ones and a Comparison of Their Antitumor Activities with the Activities of Related 2-Phenylbenzothiazoles / D. A. Vasselin, A. D. Westwell, C. S. Matthews, T. D. Bradshaw, M. F. G. Stevens // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2006**. – Vol. 49. – № 13. – P. 3973-3981.

151. Hosomi, A. *N*-(Trimethylsilylmethyl)aminomethyl ethers as azomethine ylide synthons. A new and convenient access to pyrrolidine derivatives / A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai // *Chemistry Letters*. – **1984**. – Vol. 13. – P. 1117-1120.
152. Nohara, A. Studies on antianaphylactic agents – I: A facile synthesis of 4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier reagents / A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno // *Tetrahedron*. – **1974**. – Vol. 30. – P. 3553-3561.
153. Jagath, R. A mild, one-pot synthesis of 3-cyano-4-benzopyrones from 2-hydroxyacetophenones / R. Jagath, D. Latha, S. Thirupathaiah, R. S. Rao // *Tetrahedron Letters*. – **2004**. – Vol. 45. – № 4. – P. 847-848.
154. Khoobi, M. A facile route to flavone and neoflavone backbones via a regioselective palladium catalyzed oxidative Heck reaction / M. Khoobi, M. Alipour, S. Zarei, F. Jafarpour, A. Shafiee // *Chemical Communications*. – **2012**. – Vol. 48. – P. 2985-2987.
155. Nibbs, A. E. Catalytic Asymmetric Alkylation of Substituted Isoflavanones / A. E. Nibbs, A.-L. Baize; R. M. Herter; K. A. Scheidt // *Organic Letters*. – **2009**. – Vol. 11. – № 17. – P. 4010-4013.
156. Загоревский, В. А. Синтезы в ряду производных хромон-2-карбоновой кислоты / В. А. Загоревский, Д. А. Зыков, Л. П. Пронина // *Журнал Органической Химии*. – **1993**. – Т. 29. – № 7. – С. 1026-1030.
157. Сосновских, В. Я. Полифторалкилхромоны 10. Синтез региоизомерных 3-(2-гидроксиарил)-5-полифторалкил- и 5-(2-гидроксиарил)-3-полифторалкилизоксазолов и определение их структуры с помощью ¹H, ¹⁹F, и ¹³C ЯМР спектроскопии. / В. Я. Сосновских, А. Ю. Сизов, Б. И. Усачев // *Известия Академии Наук. Серия Химическая*. – **2002**. – № 7. – С. 1175-1183.
158. Granovsky, A. A. Firefly (version 8). – Режим доступа: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
159. Schmidt, M. W. General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery // *Journal of Computational Chemistry*. – **1993**. – Vol. 14. – № 11. – P. 1347-1363.

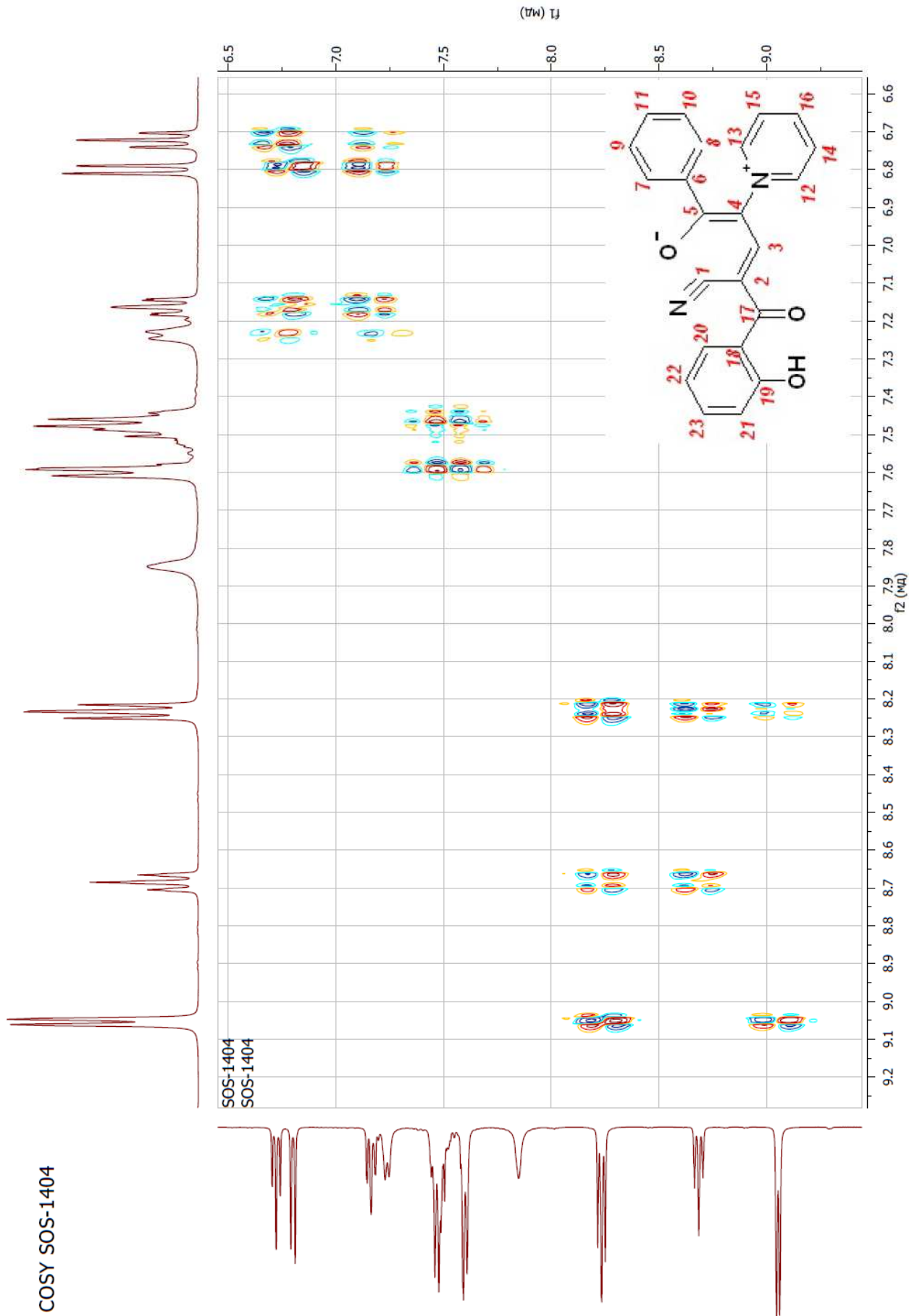
Приложение 1. Спектр ^1H - ^{15}N HMBC 1-амино-2,5-диоксо-9-метил-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **40b**



Приложение 2. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC 1-амино-2,5-диоксо-9-метил-2,5-дигидро-1*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила **40b**



Приложение 3. Спектр ^1H - ^1H COSY 5-(2-гидроксифенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)-1-фенил-4-цианопент-3-ен-2-ида **23a**



Приложение 4. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC 5-(2-гидроксифенил)-1,5-диоксо-2-(пиридиний-1-ил)-1-фенил-4-цианопент-3-ен-2-ида **23a**

