

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

Липеева Алла Викторовна

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ФУРОКУМАРИНА ПЕУЦЕДАНИНА:
СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

(02.00.03 – органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант
д.х.н., профессор Шульц Э.Э.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Каталитические методы функционализации кумаринового остова. (Литературный обзор)	14
Глава 2. Полифункциональные соединения на основе фурукумарина пеуцеданина. Синтез, свойства и биологическая активность	84
2.1. Результаты и обсуждение. Выбор объектов исследования	84
Глава 3. Синтез новых азотсодержащих производных фурукумарина ореозелона	86
3.1. Синтез 9-аминометилзамещенных производных фурукумарина ореозелона с помощью реакции Манниха.....	86
3.2. Синтез 2-, 6-азидоореозелонов и изучение их реакций азид-алкин циклоприсоединения	89
Глава 4. Разработка подходов к синтезу (Z)-стирилфурукумаринов - гетероциклических аналогов антимитотического агента комбретастатина А-4	99
Глава 5. Модификация кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола	107
5.1. Получение новых групп 7-замещенных кумаринов	108
5.1.1. Синтез 7-арил- и 7-гетарилзамещенных 6-метоксикарбонилкумаринов.....	108
5.1.2. Синтез 7-гетарилвинил-6-метоксикарбонилкумаринов	110
5.1.3. Трифлаты пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола в реакции Соногаширы	112
5.2. Синтез 7-аминокумаринов с помощью реакции каталитического аминирования пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина	115
5.3. Синтез 3-замещенных кумаринов с помощью реакций кросс-сочетания и каталитического аминирования	118
5.3.1. Синтез 3-N-замещенных аминокумаринов на основе 3-бромпеурутеницина.....	118

5.3.2 Синтез 3-алкинилкумаринов на основе 3-бромпеурутеницина.....	124
5.4. Изучение реакции аминометилирования кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6- цианокумарина и пеуценола.....	126
5.5. Синтез и превращения хлорангидрида умбеллиферон 6-карбоновой кислоты	130
5.6. Синтез триазолокумаринов по положениям С-3, С-7 и С-6.....	133
5.6.1. Синтез 6-замещенных-7-этинилкумаринов и их гетероциклических производных	134
5.6.2. Введение триазолильного линкера в положение С-3 кумарина пеурутеницина	136
5.6.3. Синтез 6-триазолилкарбамоил умбеллиферонов	137
Глава 6. 7-цианоумбеллиферон как перспективный субстрат для синтеза гетероциклических производных кумаринов	140
6.1. Синтез 6-амино-2 <i>H</i> -пирано[2,3- <i>g</i>]изохинолин-2-онов на основе 7-гидрокси-6- цианокумарина и их превращения.....	139
6.2. Синтез 7-индолизин-замещенных кумаринов на основе 7-цианоумбеллиферона	144
Глава 7. Исследование возможности использования линейных фурукумаринов как перспективных субстратов для синтеза хромено[6',7':4,5]фуро[3,2-<i>c</i>][1,2]оксазинов.....	148
Глава 8. Разработка методов синтеза гибридных соединений на основе кумаринов и тритерпеноидов лупанового ряда с помощью реакций кросс-сочетания Соногаширы и азид- алкин циклоприсоединения	151
8.1. Разработка методов введения кумаринового или фурукумаринового фрагмента в молекулу бетулоновой кислоты по положениям С-3 и С-28 тритерпенового остова	151
8.2. Реакции азид-алкин циклоприсоединения в синтезе кумарин-фурукумариновых гибридов с триазольным, алкильным или ацетиленовым линкером	155
Глава 9. Результаты исследования биологической активности полученных соединений	160
9.1. Антикоагулянтные свойства кумарин-фурукумариновых гибридов	161
9.2. Противовоспалительные и анальгетические свойства хромено[6',7':4,5]фуро[3,2- <i>c</i>][1,2]оксазинов	164

9.2.1 Анальгетическая активность 2-(1,2,3-триазилил)-9-аминометилзамещенного ореозелона 74	167
9.2.2. Анальгетическая активность	
6-амино-2 <i>H</i> -пирано[2,3- <i>g</i>]изохинолин-2-онов 160c-d	168
9.3. Антиаритмическая активность новых С-8-аминометилзамещенных кумаринов	169
9.4. Цитотоксичность пеucedанина, пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и их производных.....	170
9.5. Противовоспалительная активность гибридных соединений на основе кумаринов и бетулоновой кислоты	179
9.6. Антибактериальная активность новых производных кумаринов с триазольным линкером.....	181
Глава 10. Исследование фото-физических свойств некоторых производных 7-цианоумбеллиферона	190
Экспериментальная часть	193
Выводы	355
Приложения	
Приложение 1.....	358
Приложение 2.....	360
Приложение 3.....	362
Приложение 4.....	363
Приложение 5.....	366
Приложение 6.....	367
Приложение 7.....	372
Список литературы.....	378

Список сокращений

ДМФА – диметилформамид
ТГФ – тетрагидрофуран
dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
NaOAs – натрия аскорбат
EDC – 1-[(3-диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
DMAP - диэтиламинопиридин
DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7
NBS – N-бромсукцинимид
TMS - триметилсилил
Boc – трет-бутоксикарбонил
Ts – пара-толуолсульфонил (тозил)
Py - пиридин
m-CPBA – 3-хлорнадбензойная кислота
DDQ – 2,3-дихлор – 5,6 – дициано – 1,4 - бензохинон
MAO - моноаминооксидаза
DDB- диоксандибромид
BINAP - 2,2'-бис (дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Xantphos – 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
dba- дибензилиденацетон
TMP – триметилпсорален
5-MOP – 5-метоксипсорален
8-MOP – 8-метоксипсорален
PUVA- псорален + УФ-А
ЦНС – центральная нервная система
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК – рибонуклеиновая кислота
ДЦК – дициклогексилкарбодиимид
ТЕБАХ – тетрабутиламмоний хлорид
GI₅₀ – доза, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток на 50%.
КВ – квантовый выход

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Превращения линейных фурукумаринов в последние годы активно изучаются в связи с важной ролью, которую играют эти соединения. Так, линейный фурукумарин псорален и некоторые его производные находят широкое использование в PUVA-терапии при лечении различных кожных заболеваний (дерматозы, витилиго, псориаз). Основное фармакологическое действие этих соединений заключается в их фотосенсибилизирующей активности в присутствии ультрафиолетового излучения (310-400 нм). На основе природных и синтетических линейных фурукумаринов в разное время созданы препараты, применяемые в медицине: «Оксорален-Ультра», «Триоксален» (в США) (действующие вещества – 8-метоксипсорален и псорален), «Пувален», «Оксорален» (действующее вещество – ксантотоксин) (ICN Galenika A.D.), «Анмарин» и «Аммифурин» (в СССР) (действующие вещества – 2-изопропенил-2,3-дигидропсорален, 2-изопропилпсорален и изопимпинеллин, бергаптен, ксантотоксин). Другой представитель этого класса соединений – линейный фурукумарин императорин – обладает значимыми антибактериальными свойствами против грамположительных бактерий (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. Subtilis*), грамм-отрицательных бактерий (*E. coli*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *P. Aeruginosa*), а также в сочетании с некоторыми антибиотиками императорин способен подавлять пленкообразование и разрушать зрелые биопленки. Другие представители этого класса соединений (ксантотоксин, изопимпинеллин, мармезин) обладают противовоспалительной, противовирусной, гепатопротекторной и вазодилаторной активностью. Доступным источником фурукумаринов является горичник Морисона – широко распространенное в России растение семейства Зонтичные. Фурукумарин пеucedанин, его основной метаболит, помимо ценных противовоспалительных, антибактериальных и фунгицидных свойств, является удобным объектом для разработки разнообразных методов направленной модификации полигетероциклических соединений с использованием современных методов органической химии. Доступность фурукумарина пеucedанина и его производных - ореозелона и 6,7-дизамещенных кумаринов – в сочетании с широкими возможностями химических модификаций позволили нам провести важное и актуальное исследование по разработке каталитических методов синтеза функционально-замещенных производных, в том числе гетероаннелированных кумаринов для создания потенциальных лекарственных агентов.

Степень разработанности темы. В нашей лаборатории найдены условия селективного бромирования природного фурукумарина пеucedанина и ореозелона, исследованы реакции 2-бромореозелона с некоторыми нуклеофильными реагентами, получены (*E*) и (*Z*)-оксимы

ореозелона и изучено их расщепление по Бекману, предложены методы синтеза кумаринов пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина с раскрытием фуранового цикла. Для фурокумаринов известно несколько примеров реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Хека и Соногаширы для 5- и 8-метоксипсораленов, успешно синтезированы гибридные молекулы, содержащие фрагмент псоралена и фуллерена, описаны некоторые аминотетилзамещенные псоралены. В целом, систематических исследований по модификации фурокумаринов к моменту начала наших исследований в мировой литературе было практически не представлено, отсутствовали сведения об участии фурокумаринов пеуцеданина или ореозелона в реакциях кросс-сочетания, гетероциклизации и циклоприсоединения.

Целью работы является разработка эффективных методов каталитического синтеза новых и перспективных для практического применения производных фурокумаринов, 6,7-дизамещенных кумаринов, 6,7,8-триазилилзамещенных кумаринов в том числе с гетероциклическими и тритерпеновыми заместителями.

Для реализации поставленной цели были сформулированы и решены следующие **задачи**:

1. Синтез библиотек С-2, С-6 и С-9 монозамещенных, С-2,9, С-3,9–дизамещенных и С-2,3,9-тризамещенных фурокумаринов на основе фурокумарина ореозелона с помощью реакции аминотетилирования и Cu-катализируемого азид-алкин циклоприсоединения.
2. Разработка подходов к синтезу (Z)-стирилфурокумаринов - гетероциклических аналогов антимитотического агента комбретастатина А-4.
3. Получение широкого круга новых С-7-замещенных кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола с использованием металл-катализируемых реакций кросс-сочетания, каталитического аминирования и Cu-катализируемого 1,3- диполярного циклоприсоединения.
4. Развитие методов синтеза и последующей модификации С-3-замещенных кумаринов на основе кумарина пеурутеницина.
5. Изучение реакции аминотетилирования кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола и последующая модификация 8-аминотетилзамещенных кумаринов.
6. Проведение селективной модификации 7-гидрокси-6-цианокумарина с образованием дополнительного гетероцикла, аннелированного к ароматическому кольцу в условиях реакции кросс-сочетания Соногаширы и реакции с амином в присутствии основания.
7. Исследование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов к 7-алкинил-6-цианоумбеллиферонам.

8. Разработка метода синтеза гетероциклических производных фурукумарина ореозелона с помощью Au-катализируемой реакции внутримолекулярной гетероциклизации, изучение особенностей протекания указанных превращений.

9. Разработка методов синтеза гибридных соединений содержащих фрагменты кумаринов и тритерпеноидов лупанового ряда с помощью реакций кросс-сочетания Соногаширы и азид-алкин циклоприсоединения.

Научная новизна. Реакцией кросс-сочетания Соногаширы и селективного восстановления 2-алкинил и 3-алкинилзамещенных ореозелонов синтезирован ряд гетероциклических аналогов комбретастина А-4, содержащих фрагмент фурукумарина в качестве кольца А или В. Установлено, что восстановление соответствующих алкинильных производных в присутствии $Ti(O-iPr)_4$ или катализатора Линдлара приводит к получению 2-(Z)- или 3-(Z)-стирилзамещенных фурукумаринов.

Предложены эффективные методики синтеза разнообразных замещенных по атому С7 кумаринов пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина с помощью реакций кросс-сочетания и каталитического аминирования. Найдены условия для проведения реакций палладий-катализируемого аминирования 7-трифторметансульфанил замещенных кумаринов различными ароматическими и гетероциклическими аминами, реакций кросс-сочетания Сузуки, Хека и Соногаширы с различными ацетиленами и борными кислотами. Предложен метод синтеза 7-индолизинозамещенных кумаринов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 7-алкинил-6-цианокумаринов с различными илидами пиридиния.

На основе 7-гидрокси-6-цианокумарина разработан оригинальный одnoreакторный способ синтеза гетероциклических соединений ряда 6-амино-2H-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-онов. Метод включает последовательность реакции Соногаширы и аннелирования с первичными алкиламинами в присутствии основания. С помощью медь-катализируемого 1,3-диполярного азид-алкин циклоприсоединения 2-азидобензойной кислоты к 6-амино-2H-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-онам, содержащим терминальную тройную связь, синтезированы гибридные 2H-пирано[2,3-*g*]изохинолинбензойные кислоты, содержащие триазольный линкер.

Реакцией каталитического аминометилирования синтезирован широкий круг C-8-замещенных производных пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола и получены производные, содержащие фрагменты пиперидина, пиперазина, ксантина, анабазина и тетрагидроизохинолина.

Взаимодействием хлорангидрида умбеллиферон-6-карбоновой кислоты с аминами и метиловыми эфирами α -, β - или ω -аминокислот синтезирован ряд N-замещенных 6-карбоксамидокумаринов. На основе 2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)уксусной кислоты синтезированы пептидные и дипептидные производные.

Изучена реакция окислительного бромирования кумарина пеурутеницина. Установлена высокая активность 3-бромпеурутеницина в реакциях кросс-сочетания и каталитического аминирования различными линейными, ароматическими и гетероциклическими аминами. Осуществлен эффективный синтез 3-алкинил- и 3-азидопеурутеницина, на основе которых получены разнообразные 3-триазолилзамещенные кумарины.

Разработана методика синтеза новых 2,3-(оксазино)аннелированных фурукумаринов на основе реакции внутримолекулярной гетероциклизации, которая включает последовательность реакции кросс-сочетания 2-тозилореозелона с терминальными ацетиленом, оксимирование полученных 2-алкинилореозелонов и Au-катализируемую реакцию гетероциклизации. Установлено, что в указанную реакцию вступает (*Z*)-изомер оксима 2-алкинилореозелона, тогда как (*E*)-изомер трансформируется в (*E*)-3-(гидроксимино)-2-(пропан-2-илиден)ореозелон.

CuAAC-реакцией синтезирована библиотека (1,2,3-триазолил)замещенных кумаринов, включающая соединения следующих типов: 2-(1,2,3-триазолил)замещенные фурукумарины, 6-(1,2,3-триазолил)замещенные фурукумарины, 2-(1,2,3-триазолил)-9-аминометилзамещенные фурукумарины, 7-(1,2,3-триазолил), 3-(1,2,3-триазолил), 6-(1,2,3-триазолил)замещенные кумарины, а также гибридные соединения различных типов - кумарин-фурукумарин, кумарин-остаток бензойной кислоты, кумарин-халкон, кумарин-бетулин.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявленные закономерности реакций кросс-сочетания производных пеуцеданина и ореозелона с арил(гетарил)борными кислотами, алкенами, алкинами раскрывают новые грани синтетического потенциала фурукумаринов, а возможность легкой трансформации полученных соединений позволяет синтезировать гетероциклические соединения новых структурных типов - 2,3-(оксазино)аннелированные фурукумарины и 6-амино-2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-оны, а также разнообразные гибридные соединения, содержащие фрагменты кумаринов, фурукумаринов, халконов и тритерпенов. Полученный комплекс новых экспериментальных данных по реакциям кросс-сочетания 3-трифторметансульфанилореозелона, 2-тозилореозелона, 7-трифторметансульфанилокси замещенных кумаринов, 6,7,8-тризамещенных кумаринов и 3-бромпеурутеницина дополняет теоретические представления о реакционной способности замещенных кумаринов во взаимодействии с нуклеофильными реагентами.

В ряду синтезированных кумарин-фурукумариновых димеров с триазольным линкером найдены соединения с антикоагулянтными свойствами.

Среди новых 2,3-(оксазин)замещенных фурукумаринов и 6-амино-2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-онов найдены соединения, обладающие значительной противовоспалительной и анальгетической активностью.

В ряду 6,7,8-тризамещенных кумаринов найдены перспективные для дальнейшего изучения антиаритмические агенты.

Исследована цитотоксичность новой группы гетероциклических аналогов комбретастина А-4 с фурукумариновым циклом А в отношении различных линий опухолевых клеток и найдено, что 2-(*Z*)-стирилзамещенные фурукумарины показывают большую цитотоксичность по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам, чем соответствующие 3-(*Z*)-стирилзамещенные производные. Большей цитотоксичностью обладают соединения, содержащие аминотильный заместитель в положении С-9 (GI_{50} от 5.2 до 20.1 μ М на линиях СЕМ-13, МТ-4, U-937).

В ряду 3-аминокумаринов были найдены перспективные противоопухолевые агенты, селективно действующие на линиях MCF-7, Mel-8 и MDA-MB-231 в концентрациях GI_{50} от 10.5 до 26.1 μ М.

Для конъюгата бетулоновой кислоты с ореозелоном выявлена противовоспалительная активность, сравнимая с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата индометацина на модели гистаминового воспаления.

В ряду 3-триазилил, 6-триазилил, 7-триазилилзамещенных кумаринов, содержащих остаток 4-аминобензойной кислоты и 3-алкинилзамещенных кумаринов найдены перспективные антибактериальные агенты в отношении грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий. Для димерного кумарина, синтезированного на основе 3-бромопеурутеницина и гексаметилендиамина, обнаружены значительные антибактериальные свойства в отношении различных штаммов *Staphylococcus aureus*, а также выявлена способность подавления пленкообразования. Среди гибридных структур, содержащих кумариновый и фурукумариновый фрагменты, соединенные алифатической цепью различной длины, найдены перспективные антибактериальные агенты в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Actinomyces viscosus* и *Escherichia coli*. Установлена зависимость структура - активность указанных соединений в зависимости от длины алифатической цепи.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов и подходов тонкого органического синтеза в приложении к превращению полифункциональных соединений, в том числе проведение реакций в условиях микроволнового излучения и ультразвука.

Выделение и очистка соединений производилась с помощью экстракции, колоночной хроматографии и кристаллизации из подходящего растворителя.

Для подтверждения строения синтезированных соединений применялись методы ИК, УФ и ЯМР-спектроскопии на различных ядрах, корреляционные методы, масс-спектрометрия высокого разрешения, а также рентгеноструктурный и элементный анализ.

Основные положения, выносимые на защиту.

- Эффективные методы синтеза новых азотсодержащих производных фурукумаринов пеucedанина и ореозелона, содержащие ароматические, гетероциклические, аминотетильные и азидные заместители;
- Направленный синтез новых гетероциклических аналогов комбретастатина А-4 на основе фурукумаринов пеucedанина и ореозелона и соответствующих арилацетиленов;
- Оценка реакционной способности пеурутеницина, пеуценола и 6-цианоумбеллиферона во взаимодействии с вторичными аминами и формальдегидом;
- Эффективные методики синтеза оригинальных 6,7-дизамещенных пирано[2,3-*g*]-изохинолин-2-онов и 7-индолизинзамещенных кумаринов;
- Внутримолекулярная циклоизомеризация 3-(гидроксиимино)фурукумаринов для синтеза хромено[6',7':4,5]фуоро[1,2]-оксазинов;
- Эффективные методы синтеза разнообразных 7-замещенных кумаринов, 3-амино- и 3-алкинил-6-метоксикарбонилзамещенных кумаринов на основе пеурутеницина;
- Способ синтеза N-замещенных 6-карбоксамидокумаринов в том числе с пептидными и дипептидными фрагментами;
- Каталитические методы синтеза новых гибридных структур, сочетающих в молекулах фрагменты кумарина/фурукумарина, кумарина/халкона, кумарина/тритерпеноида лупанового ряда, соединенные посредством триазолильного линкера, алифатической цепи либо алифатической цепи и триазольного линкера в совокупности;
- Данные скрининга об аналгетической (*in vivo*), противовоспалительной (*in vivo*), антиаритмической и антикоагулянтной (*in vivo*), противоопухолевой (*in vitro*), антибактериальной (*in vitro*) активности синтезированных производных.

Работа выполнялась в соответствии с планами НИОХ СО РАН (проекты АААА-А-21-121011490016-8, ААА-А18-118020290187-5), при финансовой поддержке грантов РФ №17-73-10099, №14-03-00822, РФФИ (№12-03-31096, 15-03-06546, 16-53-44027, 18-03-01012, 18-43-543014, 18-53-76001, 19-53-44003), Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ (НШ-7005.2010.3, НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов основана на использовании современных методов синтеза и доказательства структуры полученных производных.

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Вклад автора в формирование исследования, в

постановку конкретных задач работы и проведение химических экспериментов, в интерпретацию и публикацию полученных результатов является определяющим.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 22 статьи в рецензируемых научных журналах, тезисы 31 доклада на всероссийских, международных и зарубежных конференциях, получено 2 патента РФ.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: II Всероссийская конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (г. Москва, 2012 г.), 4th Annual Russian - Korea Conference on «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (г. Новосибирск, 2012), Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2012 г.), «Фундаментальные науки – медицине». ФНМ-13. (г. Новосибирск, 2013 г.), Кластер конференций по органической химии «ОргХим» (г. Санкт-Петербург, 2013 г.), Первая всероссийская конференция по медицинской химии (г. Москва, 2013 г.), Химия и химическая технология в XXI веке (г. Томск, 2013 г.), VI Международная конференция молодых ученых «Органическая химия сегодня InterCYS - 2014» (г. Санкт - Петербург, 2014 г.), 3-я Всероссийская конференция с международным участием «Успехи химии и комплексообразования» (г. Москва, 2014 г.), Всероссийская конференция по органической химии (г. Москва, 2015 г.), 6-ая Российско – Корейская конференция «Современные достижения химии биологически активных веществ и биотехнологии», (г. Новосибирск, 2015 г.), MedChem-2015 (г. Новосибирск, 2015 г.), CBC2015 «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты.» (г. Санкт - Петербург, 2015), International Scientific and Practice Conference «Achievements and prospects for the development of hytochemistry» (г. Караганда, Казахстан, 2015 г.), I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (г. Москва, 2016), Международная конференция «Химическая биология - 2016» (г. Новосибирск, 2016), «Фундаментальные химические исследования XXI века (г. Москва, 2016 г.), The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (г. Москва, 2017), Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2017 г.), 12th International Symposium on the chemistry of natural compounds (г. Ташкент, 2017), Третья всероссийская конференция по медицинской химии (г. Казань, 2017), Марковниковские чтения «Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (г. Москва, 2018 г.), XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием (г. Нижний Новгород, 2018 г.), Всероссийский Конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXI Кашкинские чтения), (г. Санкт-Петербург, 2018 г.), Байкальская школа-конференция по химии (г. Иркутск, 2018 г.), The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (г. Москва, 2019

г.), IX Школа-семинар молодых ученых России «Проблемы устойчивого развития региона» (г. Улан-Удэ, 2019 г.), 4-я Российская конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019» (г. Екатеринбург, 2019 г.), XII Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья» (г. Красноярск, 2019 г.), 11th Joint Meeting on Medicinal Chemistry 2019 (г. Прага, 2019 г.), XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием (г. Нижний Новгород, 2020 г.), Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии «МедХимРар-21» (г. Москва, 2021 г.), ХХТ-2021 XXII Международная научно-практическая конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2021, ключевой доклад).

Структура диссертации. Работа изложена на 416 страницах машинописного текста, содержит 117 схем, 20 таблиц, 12 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложений и списка цитируемой литературы (463 источника).

Автор выражает глубокую благодарность своему Наставнику, заведующей Лаборатории медицинской химии, д.х.н., профессору Шульц Эльвире Эдуардовне, за чуткость, внимательный подход и неоценимую помощь на протяжении всей работы.

Глава 1. Каталитические методы функционализации кумаринового остова

(Литературный обзор)

Введение

Катализируемые металлами реакции кросс-сочетания сегодня являются одними из распространенных методов модификации широкого круга органических соединений. В основном они используются для построения связи С-С [1], С-N [2] и С-О [3]. Эти превращения характеризуются сравнительно мягкими условиями, большим разнообразием доступных для введения функциональных групп, а также высокими выходами целевых продуктов. Благодаря этим факторам использование реакций кросс-сочетания для модификации разнообразных органических соединений является перспективным подходом для создания библиотеки фармакологически перспективных агентов, в том числе соединений-лидеров [4,5].

Наиболее хорошо описанными в литературе способами модификации кумаринового остова являются каталитические методы, такие как реакции кросс-сочетания Сузуки, Хека, Бухвальда-Хартвига и Соногаширы [6].

В настоящем обзоре рассмотрены указанные подходы для направленной модификации кумаринов и фурукумаринов, проведен сравнительный анализ используемых каталитических систем, а также кратко рассмотрены основные синтетические методологии аннелирования гетероциклических фрагментов к кумариновому остову.

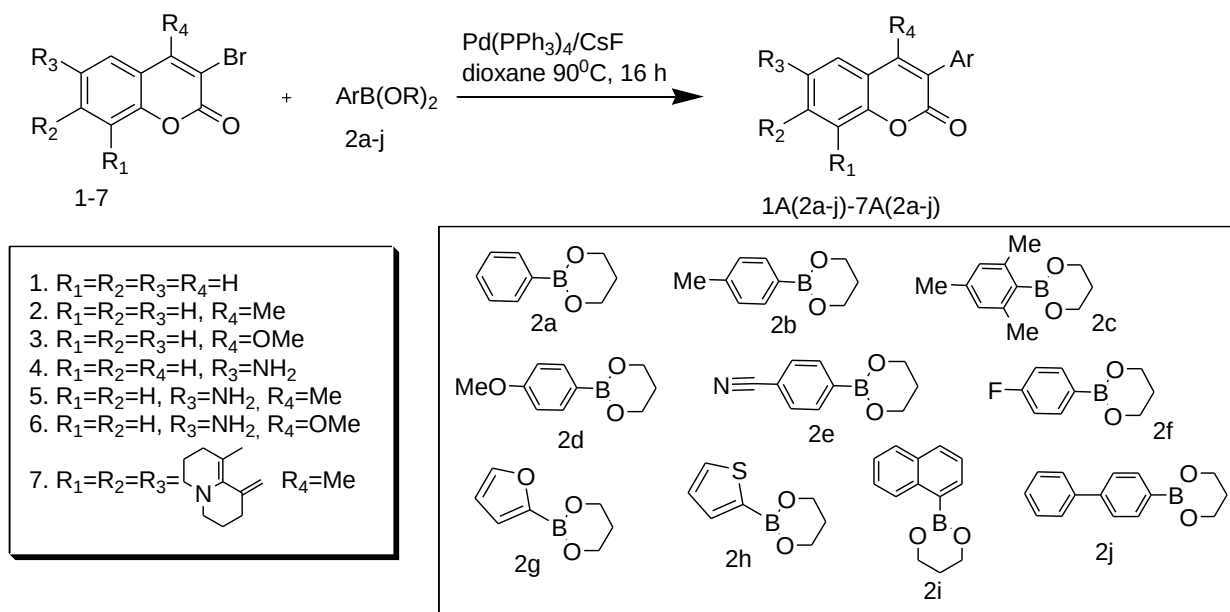
1.1. Модификация кумаринового остова с помощью реакции Сузуки-Мияура

Реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияуры между органоборанами и органическими галогенидами или псевдогалогенидами является одним из методов создания углерод-углеродных связей в мягких условиях [6-12]. Использование этой реакции позволяет получить широкий круг фармацевтических препаратов, гербицидов, натуральных продуктов, полимеров и жидкокристаллических материалов [13-17]. Преимуществами реакции Сузуки являются доступность, стабильность различных борных кислот, толерантность по отношению к большому числу функциональных групп и легкость выделения продукта [18-19].

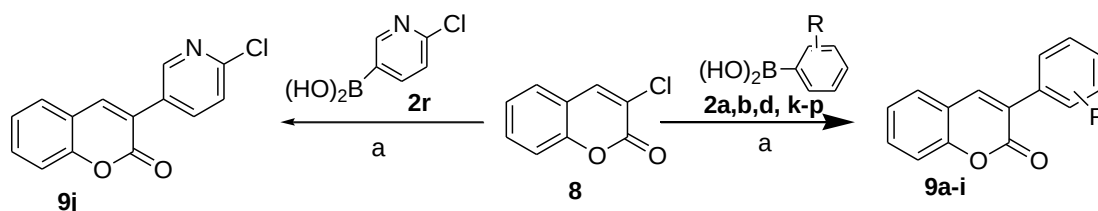
Кросс-сочетание Сузуки широко используется для модификации кумаринового остова по различным положениям. В качестве исходных соединений часто используются соответствующие галоген-производные. Так, авторы работы [19] для синтеза широкого круга 3-арилкумаринов успешно используют классическую систему проведения реакций в диоксане с участием $\text{Pd(PPh}_3)_4$ в качестве катализатора, CsF в качестве основания. Среди испытанных растворителей (ДМФА, ТГФ и диоксан) диоксан оказался наиболее подходящим из-за его более высокой температуры кипения по отношению к ТГФ и

сокращению времени реакции и количества продуктов осмоления по сравнению с ДМФА. Эти условия оказались эффективны для проведения реакций с различными арил- и гетарилзамещенными борными кислотами [18] не только для 3-бром кумарина **1**, но и для ряда 3-бромкумаринов **2-7**, имеющих заместители в различных положениях кумаринового остова (схема 1). Выходы соединений **1A-8A** составили от 67 до 97%.

Схема 1



Помимо этого, классическими катализаторами для проведения реакции Сузуки 3-бромкумаринов являются Pd(OAc)_2 [20] и [1,10-бис(дифенилофосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорид [21, 22]. Однако данные системы оказались не так эффективны для 3-хлоркумаринов. Для проведения арилирования указанных субстратов авторы работы [23] применили саленовый лиганд, являющийся сильным хелатирующим агентом и хорошо зарекомендовавший себя в координационной химии и гомогенном катализе [24]. Данный палладиевый комплекс проявляет каталитическую активность уже в концентрации 0.5 мол.% [25]. Авторы указывают, что проведение реакции Сузуки 3-хлоркумарина **8** в присутствии указанного комплекса, Na_2CO_3 в качестве основания в системе ДМФА/ H_2O (1:1) является наиболее эффективным среди использованных условий для получения широкого круга 3-арилкумаринов **9a-j**. Также авторами было установлено, что данная каталитическая система эффективна для борных кислот, имеющих различные функциональные группы, а также для 3-бром и 3-йодзамещенных кумаринов. Отмечена зависимость времени реакции от исходного галогенида (схема 2).

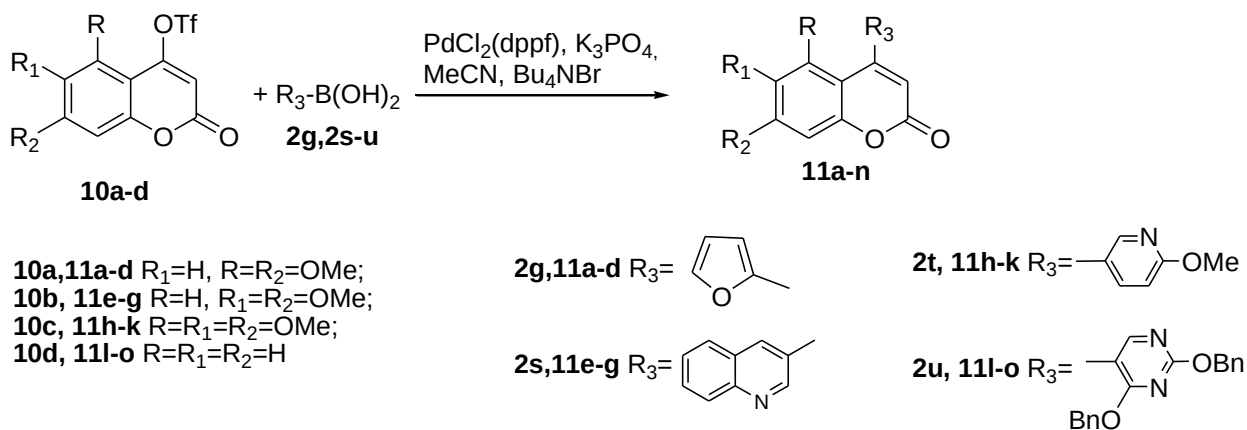


2a, 9a: R = H; **2b, 9b:** R = p-Me; **2d, 9c:** R = p-Me; **2k, 9d:** R = m-OMe; **2l, 9e:** R = m-OH; **2m, 9f:** R = p-NO₂; **2n, 9g:** R = m-NO₂; **2o, 9h:** R = m-NH₂; **2p, 9i:** R = p-Cl

Реагенты и условия: (а) 3-хлоркумарин **8** (1.0 экв.), **2a, b, d, k-r** (1.25 экв.), Na₂CO₃ (2.0 экв.), Pd-salen (0.5 мол %), ДМФА/H₂O (1:1), 110°C, 120–180 мин.

Другим перспективным положением для модификаций является положение С-4 кумаринового остова, ему посвящено большое число работ вследствие коммерческой доступности 4-гидроксикумарина. В качестве исходных соединений для проведения реакций используются 4-трифторметил, 4-тозил, 4-галогензамещенные кумарины и большое число разнообразных катализаторов.

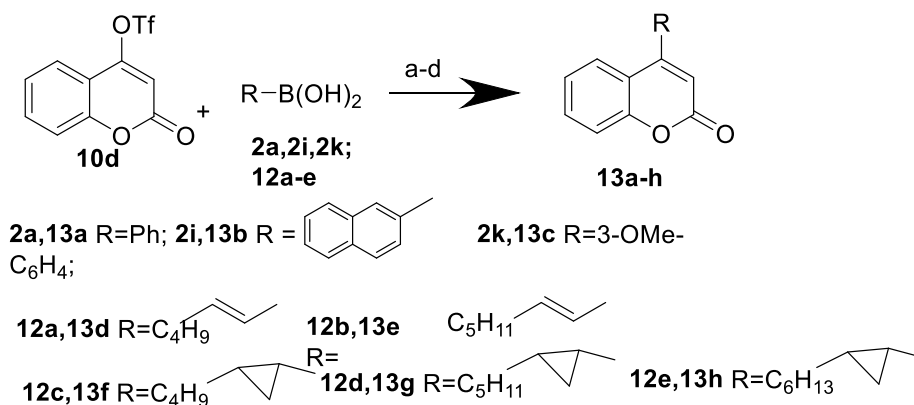
Наиболее активными субстратами для проведения реакций кросс-сочетания являются 4-трифторметансульфанилзамещенные кумарины. Авторы работы [26] успешно проводили кросс-сочетание Сузуки 4-трифторметансульфанилзамещенных кумаринов **10a-d** с гетероциклическими борными кислотами **2g, s-u** в присутствии катализатора PdCl₂(dppf), основания K₃PO₄ в MeCN с добавкой Bu₄NBr (10%) (схема 3). Подбор условий авторы проводили на примере реакции 4-трифторметилсульфонилокси-5,7-диметоксикумарина **10a** и 3-хинолинборной кислоты **2s**. Так, проведение реакции в присутствии Pd(PPh₃)₄ и основания K₃PO₄ (или K₂CO₃) ТГФ, диоксане или смеси растворителей толуол-этанол приводило к низким выходами продукта арилирования, тогда как замена катализатора на PdCl₂(dppf), добавка Bu₄NBr и MeCN в качестве растворителя привели к продукту **11e** с выходом 96%.



Интересно отметить, что реакция протекала хорошо независимо от наличия метоксигрупп в положениях С-5-7 кумарина или от природы борной кислоты для всех кислот, кроме 2-фуранборной кислоты **2g**, с которой продукт арилирования с 5,6-диметоксикумарином **10a** в чистом виде не был выделен.

Однако в работе [27] для арилирования трифлатов 4-гидроксикумаринов успешно применяется каталитическая система на основе $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2/\text{AsPh}_3$ как катализатора в ТГФ с Ag_2O в качестве основания, указано, что она является более эффективной, чем системы на основе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора, основания K_3PO_4 в диоксане при 85°C . Используя эти условия реакции кросс-сочетания Сузуки был синтезирован широкий круг 4-арилзамещенных кумаринов **13a-h** с высокими выходами (63-85%) (схема 4).

Схема 4

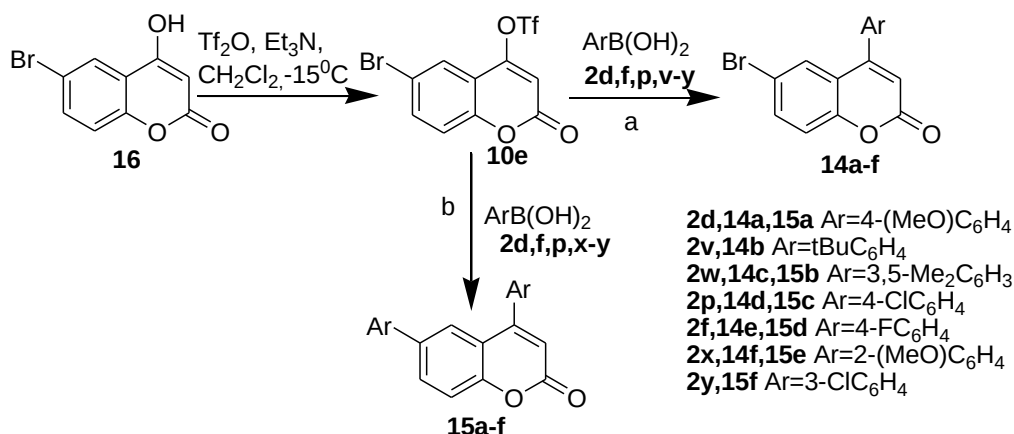


Реагенты и условия: (а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{K}_3\text{PO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$, диоксан, 85°C
 (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4 , диоксан, 85°C ; (с) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Ag_2O , ТГФ, 70°C
 (d) $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2/\text{AsPh}_3$, Ag_2O , ТГФ, 70°C

Для синтеза 4,6-дизамещенных кумаринов авторы работы [28] использовали подход, основанный на реакции Сузуки 4-трифтометилсульфонилокси-6-бромкумарина **10e** с арилборными кислотами **37a-f** с участием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4 в диоксане. Указанный трифлат

36 был получен на основе 4-гидрокси-6-бромкумарина взаимодействием его с ангидридом трифторметансульфокислоты в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (схема 5).

Схема 5

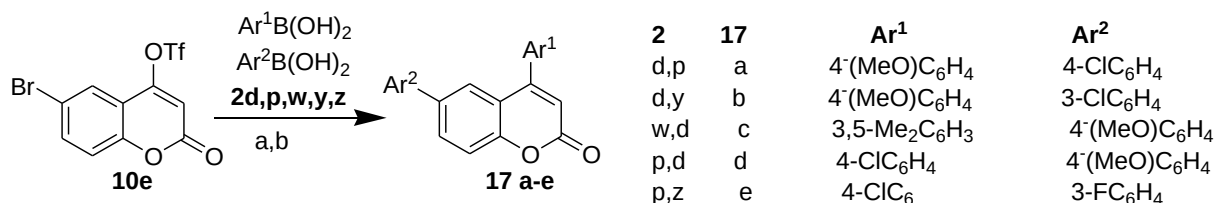


Реагенты и условия: а: ArB(OH)₂ (2.2 экв), Pd(PPh₃)₄ (6 мол %), K₃PO₄ (3.0 экв), диоксан, 90 °С, 10 ч. б: ArB(OH)₂ (1.1 экв), Pd(PPh₃)₄ (3 мол %), K₃PO₄ (1.5 экв), толуол/диоксан (9:1), 65°С, 5 ч.

Интересно отметить, что подобный метод позволяет получать как моно-арилзамещенные производные, так и ди-арилзамещенные. Авторы объясняют подобную селективность сильным электронодефицитным характером положения С-4 кумаринового остова. Для получения диарилзамещенных кумаринов предпочтительной является более низкая температура (65°С) и применение смеси растворителей диоксан-толуол (схема 5). В этих условиях как электронодефицитные, так и электроноизбыточные борные кислоты дают продукты с высокими выходами (70-95%).

Очень интересным является приведенный авторами пример «one-pot» реакции Сузуки трифлата **10e** с двумя различными борными кислотами (схема 6). Реакция протекает путем хемоселективной атаки на трифлатную группу. Обе борные кислоты успешно вступают в обе стадии реакции, на первой стадии использовалась температура 65°С вместо 90°С и добавка свежей порции катализатора перед второй стадией приводила к продукту диарилрования с высокими выходами (63-85%).

Схема 6

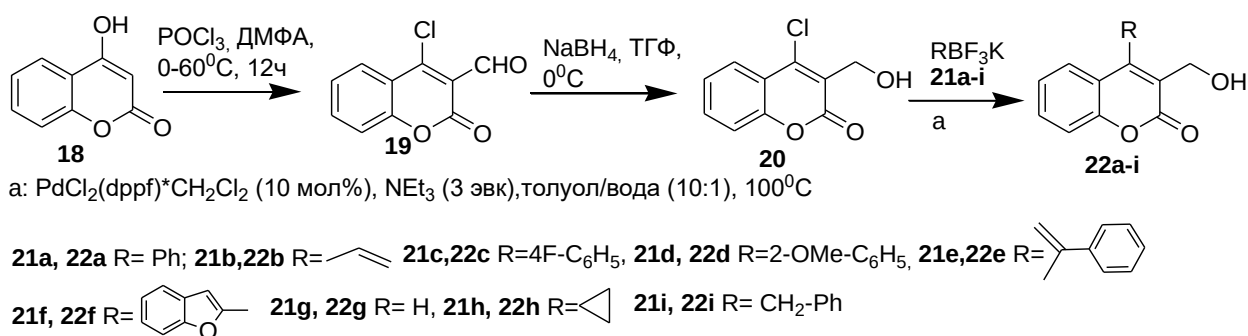


Реагенты и условия: а: Ar¹B(OH)₂ (1 экв), Pd(PPh₃)₄ (3 мол %), K₃PO₄ (1.5 экв) толуол/диоксан (9:1), 65°С, 8 ч. б: Ar²B(OH)₂ (1.3 экв), Pd(PPh₃)₄ (6 мол %), K₃PO₄ (1.5 экв) диоксан 90°С, 14 ч.

Помимо трифлатов и бромидов 4-гидроxicумарина авторы работы [29] разработали метод эффективного арилирования 4-хлоркумаринов с использованием каталитической системы

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ – триэтиламин в смеси растворителей толуол-вода 10:1. На примере реакции Сузуки 4-хлорпроизводного кумарина **20**, полученного из коммерчески доступного 4-гидроксикумарина **18**, с винилтрифторборатом калия авторы показали, что данная система оказалась эффективнее, чем Pd(OAc)_2 , добавка $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ в количестве 10 мол % позволила сократить время взаимодействия до 1 ч и получить целевой продукт с выходом 90% (схема 7). Также неэффективным оказалось проведение реакции в метаноле и изопропанолe с добавками карбоната калия или карбоната цезия в качестве оснований. Авторы отмечают необходимость добавки воды в качестве соразтворителя или использования протонного растворителя, поскольку, вопреки литературным данным [30,31], в абсолютном ТГФ реакция не протекала. Уменьшение количества основания с 3 до 1.5 эквивалентов и количества катализатора до 5 мол % привело к увеличению времени реакции и существенного влияния на выход продукта не оказало. Реакции кросс-сочетания Сузуки кумарина **20** с арил, алкил или алкенилтрифторборатами калия были проведены в системе $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 мол %), Et_3N (3 экв.), толуол-вода (10:1) и привели к получению новых производных с выходами 68-92%.

Схема 7

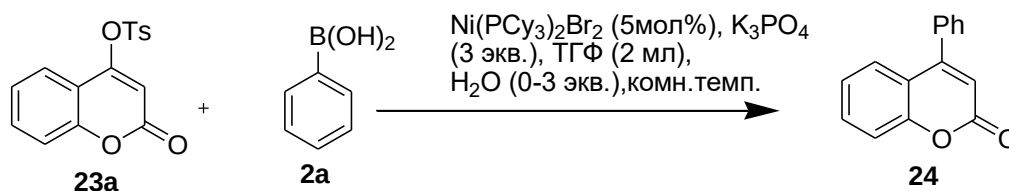


Также авторы отмечают, что природа вводимой арильной группы практически не оказывает влияния на протекание реакции кросс-сочетания Сузуки, реакция протекает с высокими выходами для всех типов арилборных кислот, как было отмечено ранее в работе [28] для трифлата 4-гидроксикумарина.

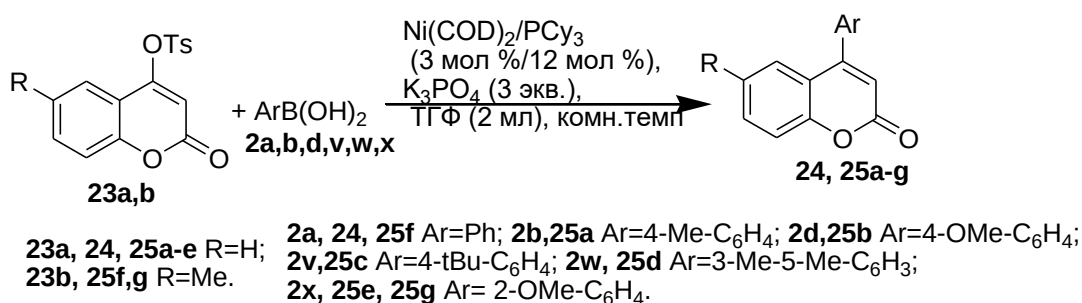
Еще одним примером исходного соединения для проведения модификаций кумаринового остова помимо 4-галогенитрифторметилсульфанил замещенных кумаринов является 4-(p-толуолсульфонилокси)замещенный кумарин [32,33], который может быть легко получен из 4-гидроксикумарина **18**. Кросс-сочетание 4-тозилкумаринов с различными борными кислотами в присутствии каталитических систем на основе палладия описано в литературе [34-37], однако приведенные условия являются неэффективными для кумаринов, содержащих α,β -ненасыщенные функциональные группы из-за проведения реакции в присутствии воды.

Не менее интересным и перспективным для проведения кросс-сочетания Сузуки является использование катализаторов на основе других переходных металлов, например, никеля или родия. Каталитические системы на основе никеля известны достаточно давно, однако в основном для кросс-сочетания арил-тозилатов или мезилатов. В работе [38] описано успешное арилирование 4-тозилкумаринов с участием $\text{Ni}(\text{DPPF})\text{Cl}_2/\text{Zn}$, а авторы работы [39] считают эффективными условия с $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора. Также для реакций кросс-сочетания арил/алкенил аренсульфонатов считается эффективным использование в качестве катализатора комплекса $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PCy}_3$ [40], однако из-за высокой чувствительности указанного комплекса к воздуху и воде, более удобными являются комплексы $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)\text{NiPCy}_3)_2\text{OTs}$ и $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Br}_2$, не чувствительные к влаге. Эти катализаторы дают прекрасные результаты для кросс-сочетания арил/алкенил/аренсульфинатов и арилборных кислот с различными арилгалогенидами даже при комнатной температуре [41].

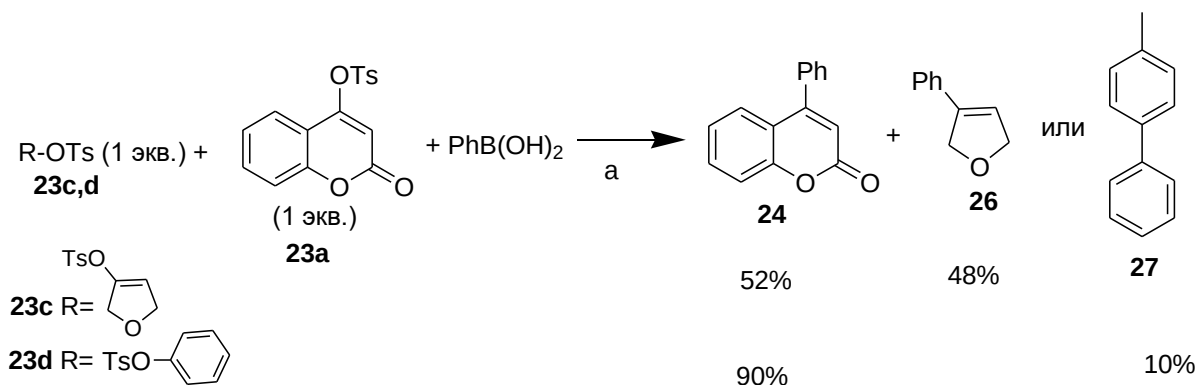
В приложении к тозилатам 4-гидроксикумаринов более эффективным оказывается использование комплекса $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Br}_2$, хорошо растворимого в ТГФ. В работе [42] исследовали применимость данного катализатора для реакции тозилата **23** с фенилборной кислотой **2a** (схема 8). Интересно отметить, что при использовании авторами кислоты **2a** без ее дополнительной очистки реакция кросс-сочетания не протекала, при добавлении порошка K_3PO_4 и Ni-комплекса отмечалось обесцвечивание реакционной смеси и конверсия исходного кумарина была равна нулю. После дополнительной очистки фенилборной кислоты от следов фенола в тех же условиях наблюдалось изменение окраски реакционной смеси до желтого или оранжевого цвета и успешное протекание реакции кросс-сочетания Сузуки с образованием 4-фенилзамещенного кумарина. Также установлено, что порционное введение K_3PO_4 приводит к увеличению выхода продукта арилирования. Помимо этого, авторы отмечают ключевую роль небольшого количества воды (1-3 эквивалента) в реакционной системе с катализаторами типа $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{X}_2$, в отсутствии воды процесс образования каталитических частиц $\text{Ni}(0)$ занимает весьма длительное время, что существенно увеличивает время протекания реакции. Подобный эффект авторы связывают с тем, что вода хорошо растворяет K_3PO_4 , что способствует облегчению протекания стадии трансметаллирования.



Помимо указанной системы для проведения кросс-сочетания 4-тозилкумаринов в безводных условиях успешно применяется система на основе $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PCy}_3$ (3 mol %/12 mol %) как катализатора, основания K_3PO_4 в абсолютном ТГФ. Как было указано выше, этот комплекс чувствителен к влаге и воздуху, однако его использование в указанных условиях позволяет сократить время реакции до 4 часов. Авторы работы [41] в описанных условиях синтезировали широкий круг 4-арилкумаринов с высокими выходами (86-94%) (схема 9).



Помимо этого, авторы изучили реакцию кросс-сочетания Сузуки в указанных выше условиях с участием 4-(*p*-толилсульфонилокси)кумарина **23a**, 4-(*p*-толилсульфонилокси)-2(5H)-фуранона **23c** и 2,4-бис-(тозилокси)бензола **23d** и фуранборной кислоты **2a**. (схема 10). Показано, что смесь 1 эквивалента указанных реагентов взаимодействует с фенилборной кислотой **2a** (1 экв), образуя продукты **24** и **26** в соотношении 1:1. Это позволяет предположить, что 4-(*p*-толилсульфонилокси)кумарин **23a** и 4-(*p*-толилсульфонилокси)-2(5H)-фуранон **23c** проявляют одинаковую активность в реакциях кросс-сочетания. С другой стороны, реакция 2,4-бис-(тозилокси)бензола **23d** и 4-(*p*-толилсульфонилокси)кумарина **23a** в тех же условиях приводит к соотношению продуктов кросс-сочетания **24, 26** (1:9), что свидетельствует о большей активности тозилата кумарина в реакции Сузуки.

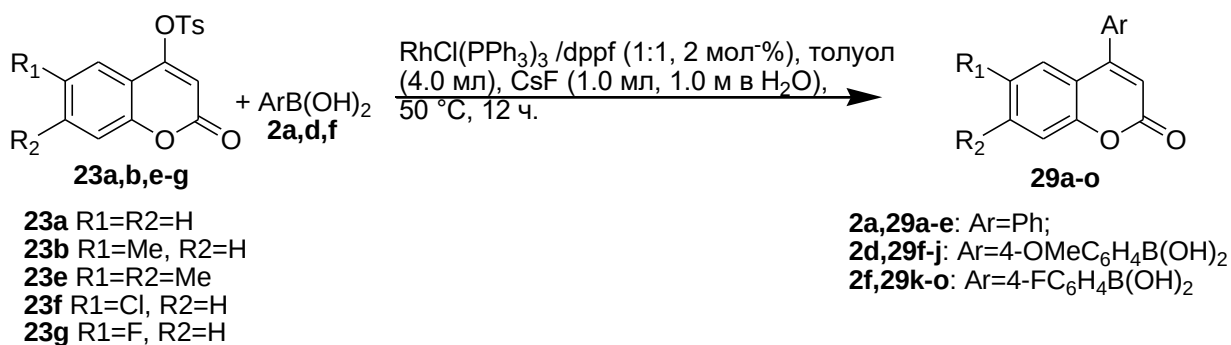


Реагенты и условия: а) $Ni(COD)_2/PCy_3$ (3 мол %/12 мол %), K_3PO_4 (3 экв.), ТГФ (2 мл), комн.темп, 15 ч.

Таким образом, высокая эффективность, сравнительная коммерческая доступность катализаторов на основе никеля и мягкие условия проведения реакции кросс-сочетания Сузуки говорят о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

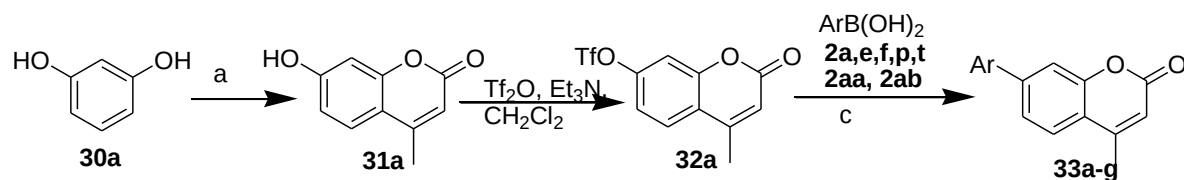
Помимо никеля в последнее время в литературе часто встречается применение катализаторов на основе родия. В последнее время катализируемые родием реакции кросс-сочетания привлекают большое внимание, потому что электронно-донорный арилродиевый интермедиат способен легко присоединять электрофильные ароматические субстраты [43-48]. Кроме того, родиевые катализаторы были использованы в каталитическом кросс-сочетании арилборных кислот с ангидридами, арилбромидами и электронодефицитными арилхлоридами [49], а также в реакциях арилцинковых соединений с арилиодидами. Для проведения кросс-сочетания трифлатов данная система не применялась.

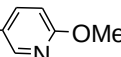
В работе [50] исследована возможность использования катализаторов на основе родия в реакциях кросс-сочетания Сузуки 4-(*p*-толилсульфонилокси)замещенных кумаринов **23a,b,e-g** с различными арилборными кислотами. На примере реакции 4-тозилокси-2(5Н)-фуранона и фенилборной кислоты авторы показали, что наиболее активной каталитической системой является $RhCl(PPh_3)_3/dppf$ (1:1, 2 мол%), CsF в качестве основания и толуол в качестве растворителя. Использование в качестве лигандов bpy , $P(o-tolyl)_3$, PCy_3 , а также проведение реакции в условиях безлигандного катализа оказалось неэффективным. Попытки замены оснований на Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 или K_3PO_4 также оказались неуспешными. В выбранной системе были проведены реакции кросс-сочетания Сузуки кумаринов **23a,b,e-g** с арилборными кислотами **2a,d,f**, целевые продукты **29a-o** образовывались с выходами от 76 до 94%, также стоит отметить, что кумарины, содержащие электроноакцепторные заместители, оказались в данных условиях более активны (схема 11).

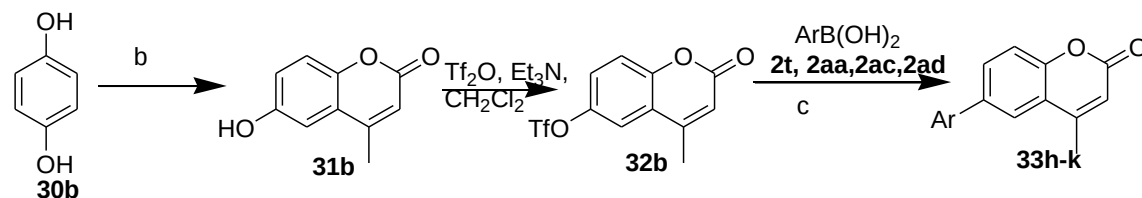


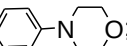
Таким образом, каталитическая система RhCl-(PPh₃)₃/dppf оказалась эффективной для проведения кросс-сочетания Сузуки 4-тозилкумаринов с различными заместителями в кумариновом остове. Продукты арилирования кумаринов образовывались с высокими выходами от 60 до 90%.

Помимо модификаций с помощью реакции Сузуки положений С-3 и С-4 кумарина, довольно широко описаны реакции арилирования кумаринов с введением заместителей в положение С-5, С-6 и С-7. Для модификации по положениям С-6 и С-7 в качестве исходного соединения чаще всего используются соответствующие трифлаты. Так, в работе [51] описаны примеры синтеза 6 и 7-арил/гетарилзамещенных кумаринов с использованием каталитической системы на основе Pd(PPh₃)₄, основания K₂CO₃, в ДМФА в течение 2-4 ч. Исходные кумарины **31a,b** были синтезированы авторами по реакции Пехмана с небольшими модификациями в зависимости от стабильности и активности используемых реагентов [52], а соответствующие трифлаты были получены взаимодействием соединений **31a,b** с ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии триэтиламина (схема 12). Продукты кросс-сочетания указанных трифлатов с арил/гетарилборными кислотами были получены с выходами от 73 до 90%, авторы объясняют использование K₂CO₃ чувствительностью трифлатов к сильным основаниям вследствие чего они легко образуют димерные продукты кросс-сшивки, которых не было зафиксировано в выбранных условиях.



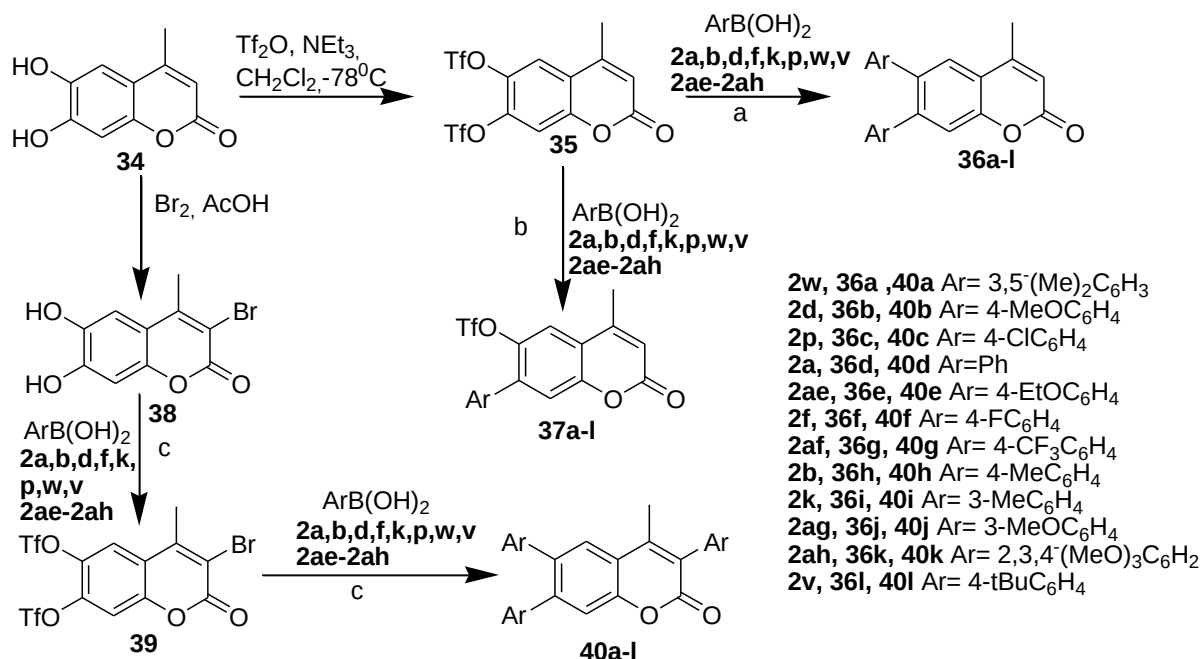
2a,33a Ar= Ph; **2e,33b** Ar=4-CN-C₆H₄; **2z,33c** Ar=3-F-C₆H₄; **2aa,33d,33h** Ar=3-CHO-C₆H₄; **2ab,33e** Ar=2-Br-4-OMe-C₆H₃; **2p,33f** Ar=4-Cl-C₆H₄; **2t,33g,33i** Ar= 



2ac,33j Ar= ; **2ad,33k** Ar= 2-Me-4-OMe-C₆H₄;

Реагенты и условия: а) H_2SO_4 , этилацетоацетат, 15 мин. б) H_2SO_4 , этилацетоацетат, CHCl_3 , 6 ч. с) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , ДМФА, 2 - 4 ч.

Для синтеза 6,7-диарилзамещенных кумаринов авторы работы [53] также использовали соответствующий 6,7-(бис)трифлат **35**, синтезированный на основе 4-метил-6,7-дигидроксикумарина **34** (схема 13). Авторы также проводили реакцию в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_4$, однако в качестве основания был взят K_3PO_4 и вместо ДМФА использовали диоксан. В этих условиях наблюдалась интересная зависимость от количества арилборной кислоты и температуры, так, при использовании 2.2 эквивалентов кислоты и проведении реакции при температуре 120°C наблюдался исключительно продукт бис-арилирования трифлата **35**, тогда как при понижении температуры до 70°C и уменьшения количества кислоты до 1.2 эквивалентов образовывался только продукт моно-замещения по положению С-7.

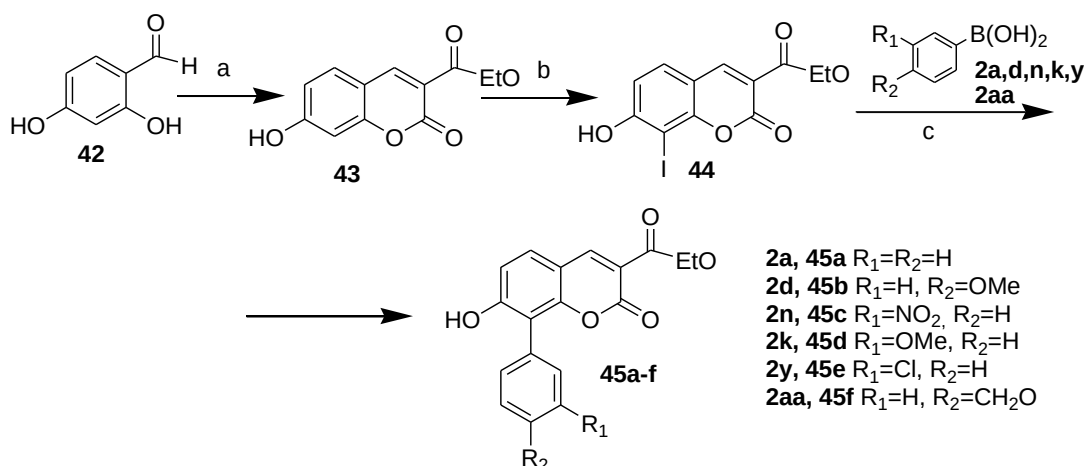


Помимо этого, авторы показали возможность дальнейшей модификации кумаринового остова по положению С-3 через стадию бромирования кумарина **34** бромом в уксусной кислоте. Полученное бромпроизводное **38** реагирует с ангидридом трифторметансульфокислоты, давая бис-трифлат **39**, который легко вступает в реакции кросс-сочетания с различными арилборными кислотами, давая соответствующие три-арилкумарины **40a-l** (выходы 60-84%) (схема 13). Авторы проводили оптимизацию условий проведения данной реакции, используя различные основания - K_2CO_3 , KF , K_3PO_4 и NEt_3 , различные растворители – толуол, ДМФА, диоксан и ТГФ, а также различные источники палладия - $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ при различных температурах (65 – 130°C). Наиболее эффективными в данном случае также оказались условия с участием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и K_2CO_3 , упомянутые выше для синтеза **6** и **7** арилкумаринов, однако вместо ДМФА был выбран диоксан, так как при использовании ДМФА наблюдалось большое количество побочных продуктов сшивки кумарина.

Таким образом, реакция Сузуки является удобным способом получения как моно-, так и ди- и три-арилзамещенных кумаринов с высокими выходами.

Для получения 7-арилкумаринов в работе [54] показана возможность использования микроволнового излучения. Органический синтез с помощью микроволнового излучения (MAOS) находит значительное применение, главным образом благодаря значительному сокращению времени реакции, селективности и выходов продукта по сравнению со стандартными условиями при нагревании [55-59].

Реакции кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами, обычно требуют длительного времени проведения, тогда как использование микроволнового излучения позволяет сократить время реакции до нескольких минут, а также снизить количество побочных процессов и затраты реагентов [60-62]. Авторы исследовали реакцию трифлата **32a**, полученного из 4-метил-7-гидроксикумарина **31a** и фенилборной кислоты **2a** в присутствии $\text{TBAF}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ в качестве основания, различных источников палладия и микроволнового излучения. Как сообщалось в работах [63,64], использование $\text{TBAF}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ в металл-катализируемых реакциях приводит к подавлению гидролиза псевдогалогенидов за счет увеличения их растворимости в реакционной среде. Однако при попытке проведения реакции Сузуки указанного трифлата с участием данного основания при микроволновом излучении образование 7-арилзамещенных кумаринов наблюдалось лишь в следовых количествах, а основным продуктом было детрифлированное соединение. Возможное объяснение состоит в том, что под действием излучения трифлат оказывается крайне нестабильным в условиях реакции, что, вероятно, сказывается на стабильности его промежуточного комплекса с палладием. Использование $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в качестве источника палладия и варьирование количеств катализатора и растворителя также не привело к удовлетворительным результатам. Для получения C-7-арилкумаринов в качестве исходного соединения авторами был использован 4-метил-7-нонафторбутилсульфонилоксикумарин **41**, получаемый обработкой кумарина **31a** ангидридом нафтафторбутансульфонокислоты при -10°C в присутствии пиридина. Указанный нафтафлат **41** оказался более устойчивым, чем трифлат, и позволил успешно оптимизировать условия проведения реакции кросс-сочетания Сузуки. Так, установлено, что в системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{TBAF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ в смеси растворителей диметиловый эфир - метанол (3:1) при микроволновом излучении целевой продукт арилирования соединения **41** фенилборной кислотой **2a** был получен с выходом 68% (схема 14). Используя эту систему, авторы получили широкий круг производных, содержащих остатки замещенных пиридин-, фуран-, хинолинборных кислот, а также производные с алкильными, азот- и кислород-содержащими заместителями в ароматическом кольце.



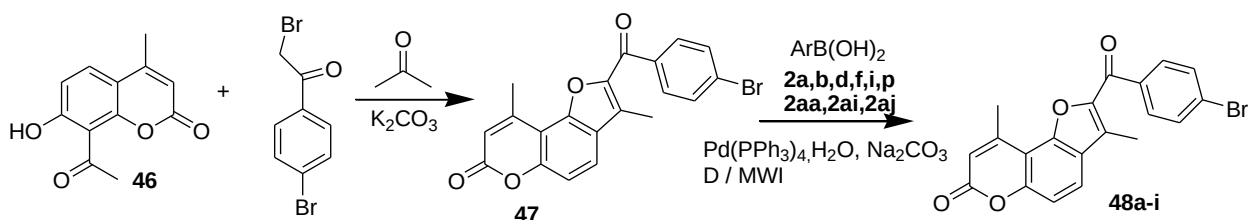
Реагенты и условия: а) диэтилмалонат, пиперидин, комн.т., 2 ч. б) KI, KIO₃, HCl, HAc, rt, 4 ч; в) Pd (OAc)₂, KF, ПЭГ-400:этанол, 110°C, микроволновое излучение

Стоит отметить, что в данном случае зависимость выхода целевого продукта от структуры бороной кислоты не наблюдается, высокие выходы достигаются с кислотами, содержащими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.

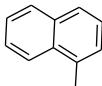
1.1.2. Модификация фурукумаринов с помощью реакции кросс-сочетания Сузуки

Как было отмечено ранее, круг исследований для фурукумаринов гораздо уже, в связи с большой тенденцией данных соединений к раскрытию цикла, а также с меньшей доступностью этих соединений. Литературные данные о модификации фурукумаринового остова реакцией Сузуки представлены несколькими примерами.

В работе [68] предлагается модификация синтетического галоген-замещенного ангулярного фурукумарина **47** с помощью реакции кросс-сочетания при обычном нагревании и под действием микроволнового излучения. Указанный фурукумарин **47** был синтезирован реакцией доступного 8-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарина **46** с 2-бром-1-(4-бромфенил)этанолом в присутствии K₂CO₃. С помощью палладий-катализируемой реакции Сузуки авторы синтезировали широкий круг новых производных, содержащих остатки ароматических борных кислот, используя в качестве катализатора Pd(PPh₃)₄ и достаточно мягкое основание Na₂CO₃ в воде (схема 16). Показано, что применение 10 молярных процентов катализатора в случае обычного нагревания приводит к выходу продукта арилирования 72% за 5 часов, тогда как микроволновое излучение в тех же условиях позволяет получить продукт с выходом 85% и сократить время реакции до 20 минут.



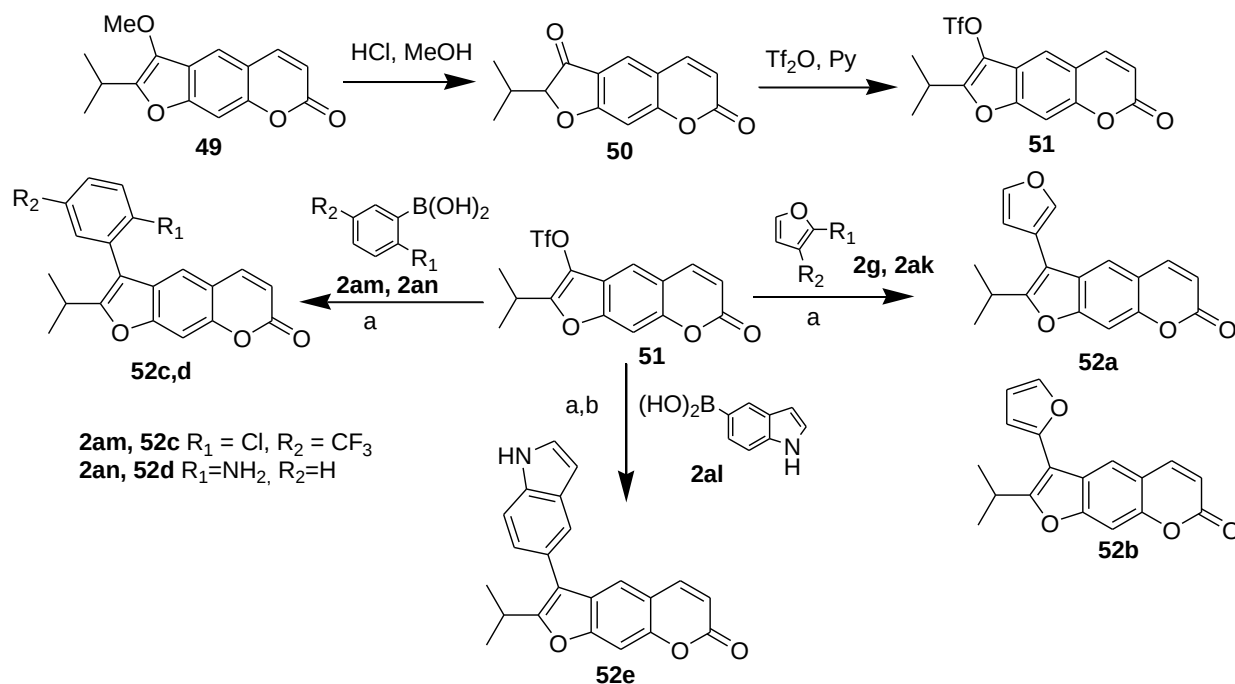
2a, 48a Ar=Ph; **2d, 48b** Ar= 4-OMe-C₆H₅; **2b, 48c** Ar= 4-Me-C₆H₅;
2f, 48d Ar=4-F-C₆H₅; **2p, 48e** Ar=4-Cl-C₆H₅; **2ai, 48f** Ar=4-Br-C₆H₅;
2aa, 48g Ar= 4-CHO-C₆H₅; **2aj, 48h** Ar=2-Cl-4-Cl-C₆H₄;

2i, 48i Ar= 

Проведение реакции в воде позволяет легко отделить и использовать повторно катализатор, а также отвечает принципам «зеленой химии».

Для линейных фурукумаринов в работе [69] с использованием реакции Сузуки были успешно синтезированы 3-арил/тетарилзамещенные производные. Стоит отметить, что в литературе описаны методы синтеза 3-арилзамещенных линейных фурукумаринов по методу МакЛеода (реакция Вильямсона 7-гидроксикумаринов с α -галогенкетонами в присутствии в качестве основания поташа и циклизация в присутствии 1 н. раствора NaOH с последующим ацидолизом) [70-73]. Однако этот подход включает значительное число стадий и базируется на использовании соответствующих 7-гидроксикумаринов в качестве исходных соединений. Трифлаты линейных фурукумаринов ранее не синтезировались и в реакции кросс-сочетания не вовлекались.

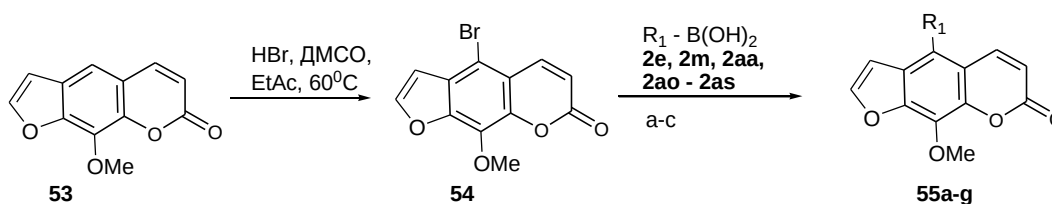
На основе доступного природного фурукумарина пеucedанина **49** через стадию ореозелона **50** был синтезирован соответствующий трифлат **51**, для которого были подобраны условия взаимодействия с фенилборной кислотой (схема 17). Наилучшие результаты показала каталитическая система $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{K}_2\text{CO}_3$ в ацетонитриле с добавкой каталитического количества $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, выход продукта кросс-сочетания составил 75%. Проведение реакции в диоксане в присутствии широко применяемого в сочетании Сузуки комплекса $\text{Pd(PPh}_3)_4$ не оказывает существенного влияния на протекание реакции; продукт выделили с выходом 70% [69].



Реагенты и условия: а) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, MeCN , 80°C б) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, диоксан, 100°C .

Стоит отметить, что указанная работа является первым примером удобной и эффективной методологии модификации линейных фурукумаринов исходя из соответствующего трифлата.

В работе [74] описано получение различных 5-арилзамещенных кумаринов **55a-g** с помощью реакции Сузуки на основе 5-бром-8-метоксипсоралена **54** в стандартных условиях: в качестве катализатора ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и K_2CO_3 в качестве основания). В указанных условиях были проведены реакции кросс-сочетания как с донорными, так и с акцепторными борными кислотами **2e**, **2m**, **2aa**, **2ao-2as** (схема 18).



2e, **55a** $R_1 = 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4$; **2m**, **55b** $R_1 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; **2aa**, **55c** $R_1 = 4\text{-CHO-C}_6\text{H}_4$;

2ao, **55d** $R_1 = \text{—} \text{C}_6\text{H}_4\text{—N}$, **2ap**, **55e** $R_1 = 4\text{-NMe}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; **2ar**, **55f** $R_1 = 4\text{-CH}_2\text{-NMe}_2\text{-C}_6\text{H}_4$;

2as, **55g** $R_1 = 4\text{-COOH-C}_6\text{H}_4$.

Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , ТГФ/МеОН (3:1), 70°C ; б) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, KOH , $[(\text{tBu})_3\text{PH}][\text{BF}_4]$, ТГФ/МеОН (3:1), 70°C ; в) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, KF , SPhos , ТГФ/МеОН (3:1), 70°C .

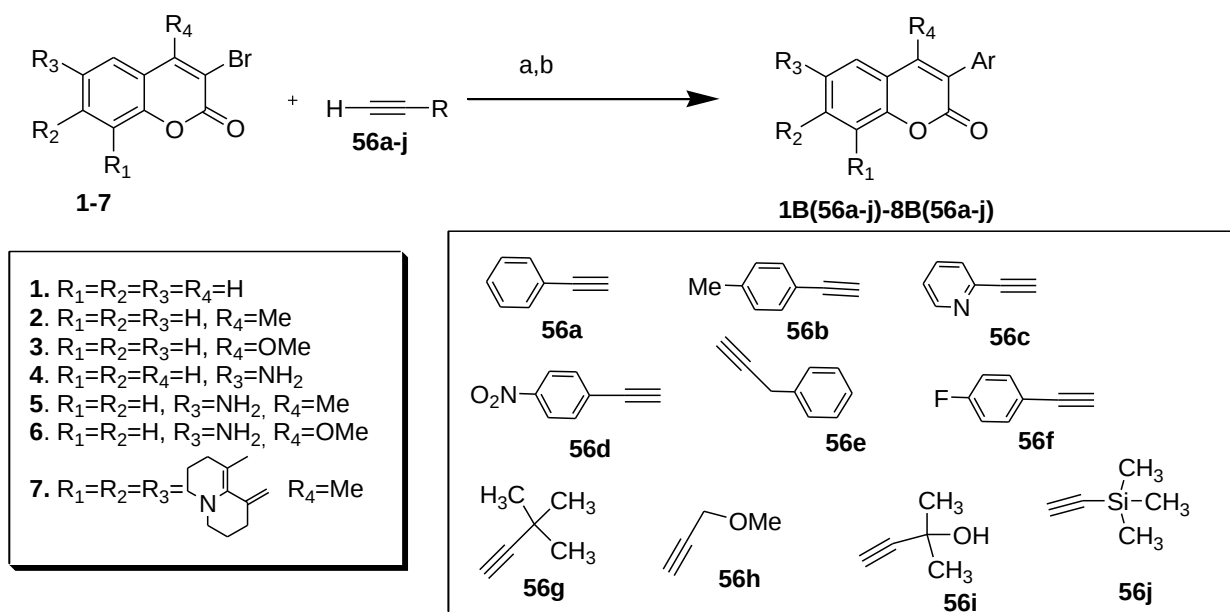
Авторы отмечают особенности протекания реакции Сузуки при использовании 4-пиридинборной кислоты **2aо**, которая обладает лигандными свойствами и способна ингибировать стадию восстановительного элиминирования и уменьшать количество активного катализатора на последней стадии каталитического цикла реакции кросс-сочетания. Это предположение подтверждается тем фактом, что увеличение загрузки катализатора привело к увеличению выхода продукта реакции **55d**. Помимо этого, в случае 4-пиридинборной кислоты более высокие выходы были достигнуты при использовании тетрафторбората три-трет-бутилфосфония в качестве лиганда и $\text{Pd}(\text{dba})_2$ в качестве катализатора с КОН в качестве основания (условия б). Однако для других борных кислот использование этой системы оказалось неэффективно и привело к снижению выходов 5-арилзамещенных фурокумаринов. Для 4-карбоксифенилборной кислоты **2as** для достижения полной конверсии оказалось необходимым использование каталитической системы с участием катализатора $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, лиганда SPhos и основания KF (условия с). Таким образом, реакция Сузуки является удобным и эффективным способом получения разнообразных производных кумаринов и фурокумаринов с борными кислотами различного строения. В качестве исходных соединений используются соответствующие галогенпроизводные, трифлаты или тозилаты. Наиболее популярными и эффективными системами для проведения данной реакции модификации кумаринов являются системы на основе палладия, такие как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Использование в качестве источника палладия $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ является наиболее распространенным для арилирования как активных трифлатов кумаринов, так и малоактивных хлор-производных. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ также упоминается как катализатор, наиболее подходящий для проведения реакции кросс-сочетания Сузуки при микроволновом облучении и в высококипящих растворителях. Среди оснований предпочтение отдается K_3PO_4 и CsF, реже используются NEt_3 и Na_2CO_3 , что, по-видимому, объясняется высокой стабильностью исследуемых производных кумаринов. Для фурокумаринов, напротив, более подходящим является применение в качестве основания K_2CO_3 , замена его на другие более сильные не приводит к удовлетворительным результатам в связи с меньшей устойчивостью фурокумаринов. Широко используются различные добавки ($\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Bu_4NBr , Ag_2O). Не последнее место занимает развитие альтернативных систем на основе Ni или Rh, однако использование каталитических систем на основе палладия, в частности, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, по-прежнему остается наиболее распространенным вариантом проведения реакции кросс-сочетания Сузуки.

1.2. Модификация кумаринового остова с помощью реакции Соногаширы

Реакция Соногаширы – одна из четырех наиболее известных палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания [75-77]. Эта реакция имеет широчайший спектр применения, начиная от полных стратегий синтеза [78-80] до получения органических светодиодов (OLED) и органических полевых транзисторов (OFET) и родственных материалов [81,82]. Наиболее часто в качестве исходных соединений как наиболее активные используются трифлаты, галогениды и тозилаты, однако в последнее время растет число исследований, посвященных вовлечению в реакцию Соногаширы других электрофилов [83], в том числе фосфатов [84] и нозилатов [85]. В данной главе будут рассмотрены основные подходы модификации кумаринов с помощью указанной реакции.

Как упоминалось ранее, удобными субстратами для модификации являются 3-бромкумарины. В работе [19] авторами на основе различных замещенных 3-бромкумаринов **1-7** был синтезирован широкий круг 3-алкинилзамещенных кумаринов **1B-8B** в классической каталитической системе для реакции Соногаширы Pd(PPh₃)Cl₂/PPh₃/CuI/Et₃N в диоксане. Стоит отметить, что выходы продуктов в данных условиях составили от 74 до 95% и оптимизация реакционных условий не проводилась, однако для кумаринов 4-7, содержащих аминогруппы, потребовалась замена основания на NEt(iPr)₂ (схема 19).

Схема 19



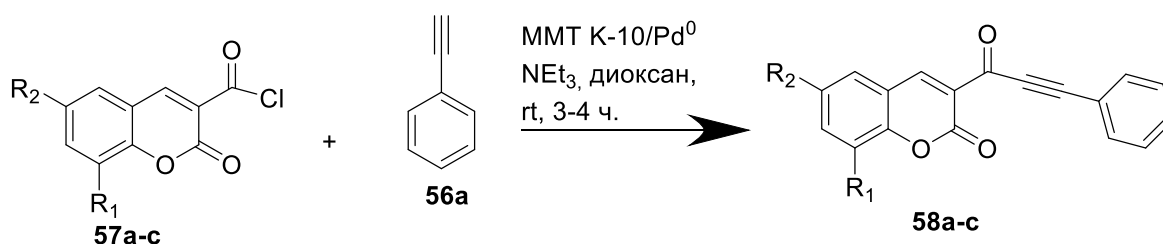
Реагенты и условия: а) Pd(PPh₃)Cl₂/PPh₃/CuI/Et₃N, диоксан, 50°C, 8 ч или 16 ч комн. темп.

б) Pd(PPh₃)Cl₂/PPh₃/CuI/NEt(iPr)₂, диоксан, 50°C 8 ч или 16 ч комн. темп. .

Также интересно отметить, что авторы не наблюдали зависимости выхода продуктов кросс-сочетания для реакций с арилацетиленами **56a-f** от характера заместителей в ароматическом кольце, тогда как при переходе к линейным ацетиленам **56g-j** наблюдалось общее небольшое снижение выходов.

В работе [86] для синтеза 3-алкинилзамещенных кумаринов предложен метод проведения реакции Соногаширы без участия палладиевых катализаторов, основанный на взаимодействии хлорангидрида кумарин-3-карбоксикислоты с терминальными ацетиленами в присутствии коммерчески доступной монтмориллонитовой глины К-10 [87] (схема 20). Реакция Соногаширы с ацилхлоридами в последнее время активно используется в связи с легкостью ее проведения и отсутствием дополнительных добавок и реагентов [88]. Так, реакция хлорангидридов кумарин-3-карбоксикислоты **57a-c** с фенилацетиленом **56a** в присутствии наночастиц палладия, нанесенных на монтмориллонитовую глину в присутствии триэтиламина в диоксане при комнатной температуре гладко приводит к получению 3-алкинилзамещенных кумаринов **58a-c** с выходами от 90 до 93%.

Схема 20

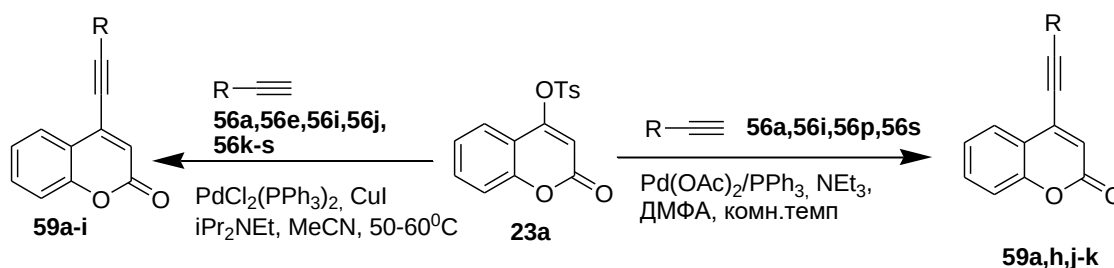


54a, 55a $R_1=R_2=H$; **54b, 55b** $R_1=$, $R_2=H$; **54c, 55c** $R_1=H$, $R_2=OMe$

Как подчеркивают авторы, наличие заместителей в положениях С-6 и С-8 кумарина не оказывает влияние на выход целевого продукта. Так же важной особенностью указанных условий является возможность рециркуляции катализатора, он был отфильтрован после завершения реакции, промыт водой и этанолом, высушен и успешно использован в следующем цикле.

Основные исходные соединения для синтеза 4-алкинилзамещенных кумаринов – трифлаты, бромиды и тозилаты, получаемые из коммерчески доступного 4-гидроксикумарина.

Авторы работы [36] подробно изучили синтез 4-алкинилзамещенных кумаринов на основе 4-тозилоксикумарина **23a**. В присутствии каталитических количеств $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и CuI в ацетонитриле с добавкой диизопропилэтиламина в качестве основания реакция соединения **23a** с различными терминальными ацетиленами гладко приводила к соответствующим производным (схема 21).



56a, 59a R=Ph; **56k, 59b** R= 4-Br-C₆H₄; **56e, 59c** R= 2-BnO-C₆H₄; **56i, 59d** R=(CH₂)₄CH₃; **56m, 59e** R=(CH₂)₇CH₃; **56n, 59f** R=(CH₂)₃Cl; **56o, 59g** R=(CH₂)₃CN; **56i, 59h** R=(CH₂)₃OH; **56j, 59i** R=SiMe₃; **53p, 56j** R=(CH₂)₄OH; **53s, 56k** R=(CH₂)₅.

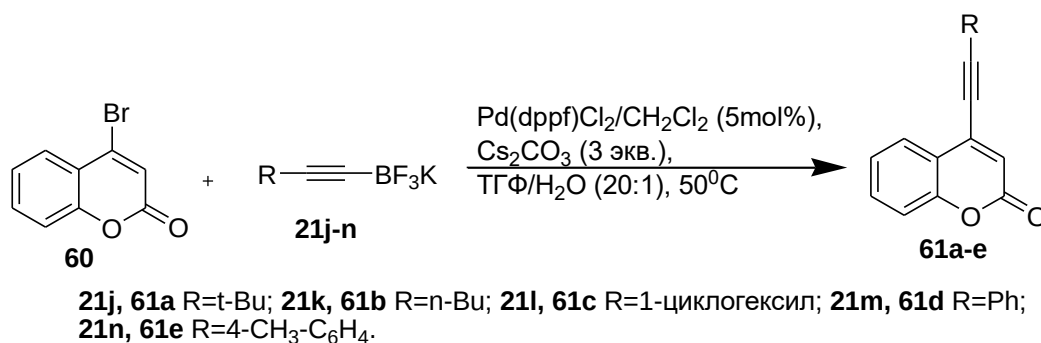
В работе отмечено, что проведение реакции со всеми выбранными ацетиленами, а том числе и линейными, содержащими различные функциональные группы (хлор, бром, цианогруппу) приводит к целевым продуктам с выходами от 72 до 98%, причем реакция протекает при температуре от 50 до 60⁰С менее чем за 12 часов. Исключением является триметилсилилацетилен **56j**, вследствие низкой температуры кипения которого реакцию Соногаширы проводили при пониженной температуре 25⁰С в течение 48 часов, выход триметилсилилзамещенного производного **59i** составил всего 68%.

Несмотря на то, что стандартные условия проведения реакции Соногаширы с участием палладиевого катализатора и каталитических количеств CuI давно и хорошо известны, в последнее время активно развиваются альтернативные методы проведения данной реакции. Одним из таких методов является проведение кросс-сочетания в отсутствии CuI . Эти условия упоминаются для реакции арилбромидов с терминальными ацетиленами в присутствии $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и $\text{P}(\text{tBu})_3$ [89]. Для модификации кумаринов безмедные системы применяются реже. Так, в работе [90] описано успешное кросс-сочетание 4-тозилоксикумарина **23a** с различными ацетиленами в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ и триэтиламина в ДМФА при комнатной температуре (схема 21). Авторы указывают на существенное упрощение проведения реакции без участия меди, полные конверсии исходного тозилата, а также высокие выходы целевых 4-алкинилацетиленов как для ароматических, так и для линейных алкинов (59-75%), однако стоит отметить, что проведение реакции при комнатной температуре требует более длительного времени – от 7 до 16 часов.

4-Бромкумарины, помимо 4-тозилоксикумаринов, также являются удобными исходными соединениями для проведения реакций кросс-сочетания Соногаширы. В литературе описано множество примеров взаимодействия 4-бромкумаринов с различными арилацетиленами с участием палладиевых катализаторов ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) в присутствии различных оснований (триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат цезия и др.) и различных растворителей (ацетонитрил, бензол, толуол, ДМФА и др.) [91-92]. Однако наиболее интересным и нестандартным является подход к синтезу 4-

алкинилкумаринов реакций Соногаширы 4-бромкумарина не с терминальными ацетиленами, а с алкинилтрифторборатами, которые отличаются широкой доступностью и химической стабильностью [93-94]. В работе [95] рассматривается синтез 4-алкинилкумаринов в присутствии $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 мол%), основания Cs_2CO_3 в смеси ТГФ/вода 20:1 при 50°C (схема 22).

Схема 22



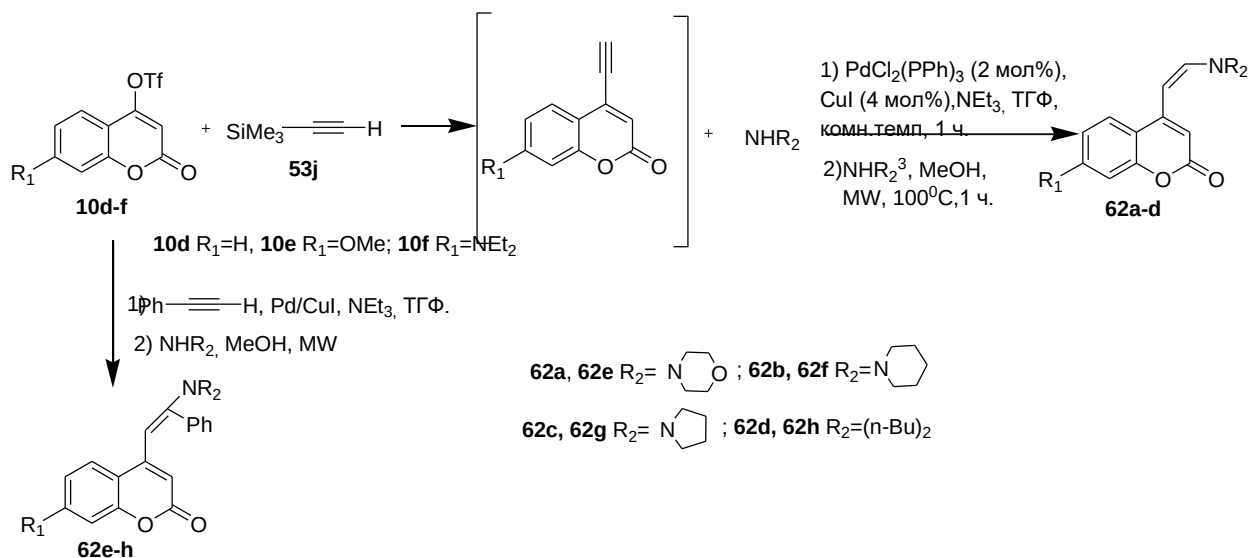
Примечательно, что аналогичная реакция алкинилтрифторборатов с 4-бромфуран-2(5H)-оном легко протекает в отсутствие основания, тогда как в случае кумарина **60** без участия карбоната цезия образования 4-алкинилкумаринов не наблюдалось. Использование алкинилтрифторборатов в реакции Соногаширы является перспективным путем модификации и позволяет не применять добавку CuI , что существенно снижает образование побочных продуктов кросс-сочетания.

4-трифторметилсульфонилоксикумарины с различными заместителями в кумариновом остове также широко используются как исходные соединения для синтеза 4-алкинилзамещенных кумаринов. Наилучшие результаты для кросс-сочетания терминальных ацетиленов с трифлатом **19** по положению С-4 показывает система $\text{Pd(PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N или диизопропиламин в ДМФА при 70°C в течение 7-12 часов [96], в которой наблюдаются высокие выходы 4-алкинилкумаринов.

Отдельного внимания заслуживает реакция указанного трифлата с триметилсилилацетиленом, позволяющая получить ценные интермедиаты, содержащие концевую тройную связь. Эти соединения могут использоваться в дальнейшем для синтеза новых функциональных органических материалов, таких как хромофоры, фторофоры и электрофоры [82, 97-98] с гетероциклическим фрагментом. Помимо этого, наличие в молекуле кумарина алкильной функции позволяет синтезировать широкий круг соединений с ценными фармакологическими свойствами [99-101]. Как уже отмечалось выше, реакция кросс-сочетания Соногаширы с данным ацетиленом отличается значительным снижением выхода, длительным временем и трудностями выделения продукта [36]. С целью оптимизации методики получения указанного соединения авторы

работы [102] предлагают стратегию, основанную на «one-pot»-реакции 4-трифторметилсульфанилоксикумарина **10d** с триметилсилилацетиленом и вторичными аминами без выделения промежуточного 4-алкинилкумарина **59i** под действием микроволнового облучения (схема 23).

Схема 23

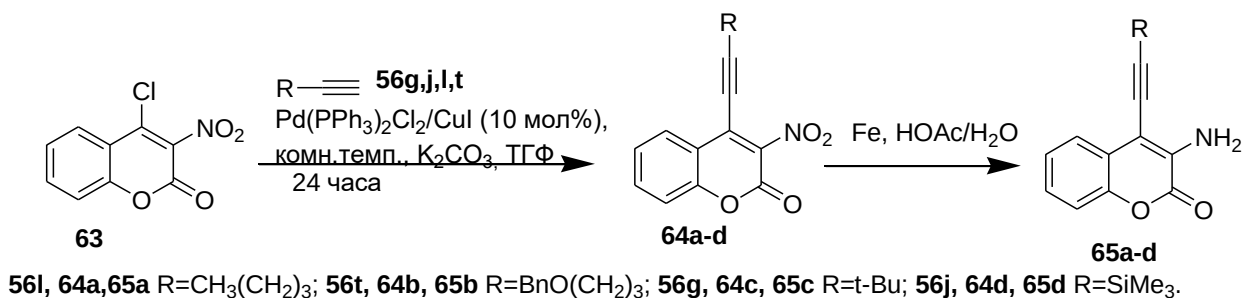


На первой стадии в течение часа при комнатной температуре перемешивали трифлат и триметилсилилацетилен в ТГФ в каталитической системе $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (2 мол%), CuI (4 мол%), NEt_3 , затем добавляли избыток амина и оставляли смесь еще на час при 100°C в условиях микроволнового облучения. Выходы аминопроизводных составили от 70 до 84%, авторы предполагают, что избыток амина в какой-то степени способствует увеличению выхода промежуточного продукта кросс-сочетания, а микроволновое облучение способствует завершению реакции с полной конверсией исходного трифлата. Помимо этого, авторы показали, что предложенный метод хорош не только для реакции с триметилсилилацетиленом, но и для различных ароматических ацетиленов. В этом случае получают аминопроизводные, содержащие ароматическое кольцо при образующейся двойной связи (схема 22, пример с фенилацетиленом).

Хорошо известно, что хлор-производные проявляют в реакциях кросс-сочетания самую низкую активность [7, 76]. Однако иногда, в связи с их доступностью и возможностью повышения активности данной уходящей группы, хлориды являются удобными субстратами для палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания. В частности, в работе [103] описан пример успешного кросс-сочетания Соногаширы 4-хлор-3-нитрокумарина **63**, в котором связь C-Cl активирована сильным электроноакцепторным действием соседней нитрогруппы. Авторы проводили реакцию соединения **63** с различными линейными ацетиленами в ТГФ в каталитических системах $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{NEt}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{K}_2\text{CO}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{CuI}/\text{K}_2\text{CO}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tolyl})_3/\text{CuI}$, а также с

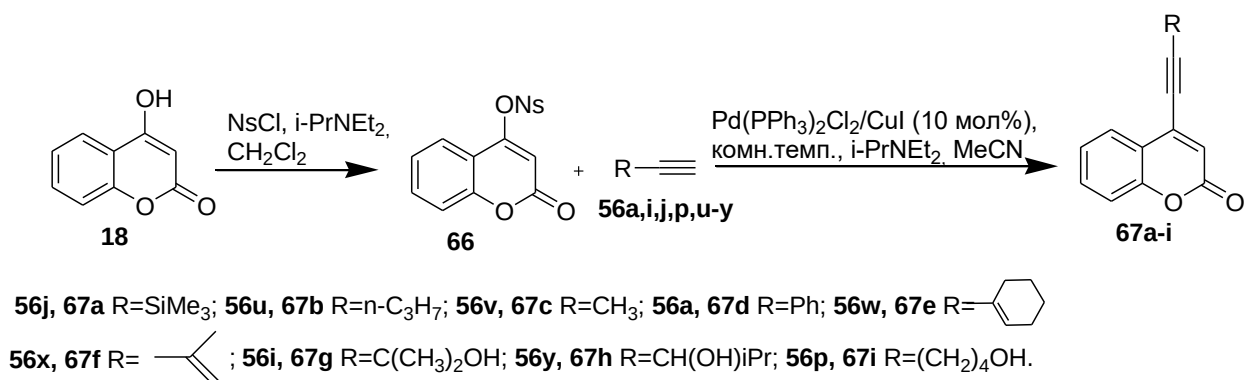
участием $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{K}_2\text{CO}_3$. Варьируя количества катализатора, добавки CuI , температуру и время реакции было установлено, что лучший выход продукта кросс-сочетания наблюдается в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$ (10 мол%)/ K_2CO_3 при комнатной температуре в течение 24 ч. В указанных условиях был синтезирован широкий круг производных 4-хлор-3-нитрокумарина **63** с линейными ацетиленами с выходами от 60 до 93% (схема 24).

Схема 24



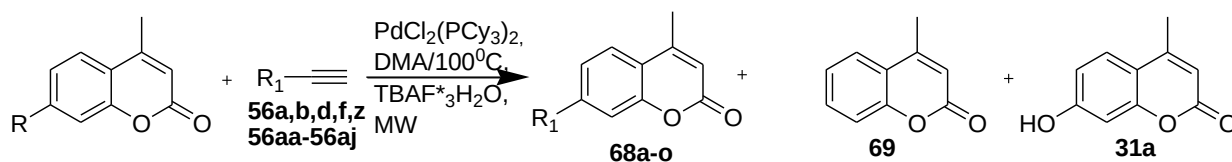
Стоит отметить, что полученные 4-алкинил-3-нитрокумарины легко подвергаются селективному восстановлению нитрогруппы, давая соответствующие амины **65a-d** с сохранением тройной связи, что открывает широкие возможности для последующей модификации полученных соединений как по аминогруппе, так и по тройной связи. Одним из примеров указанных методов является проведение палладий-катализируемого внутримолекулярного аминирования соединений **65a-d** с образованием нового гетероцикла. Более подробно эта модификация будет рассмотрена в главе 1.5, посвященной реакциям внутримолекулярной циклизации в синтезе новых производных кумаринов.

Помимо широко распространенных трифлатов, тозилатов и галогенидов все большее применение находят альтернативные уходящие группы. Одним из примеров таких групп является нонафторбутилсульфонилокси-группа [104-106], которая уже упоминалась ранее как перспективный аналог трифлатной группы для реакции Сузуки [63,64]. На примере реакции 4-нонафторбутилсульфонилоксикумарина **66** и триметилсилилацетилена авторы работы [107] показали, что оптимальными условиями являются $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 мол%), CuI (5 мол%), диизопропиламин и ацетонитрил в качестве растворителя. За 2 часа при комнатной температуре 4-алкинилкумарин **67a** был получен с выходом 98% (схема 25). Аналогичные результаты были достигнуты для ароматических (**56a,w**) и других линейных и разветвленных ацетиленов (**56i,j,p,u-y**).



Интересно отметить, что проведение реакции в ТГФ или ДМФА, а также использование вместо CuI добавки каталитического количества AgI не привело к удовлетворительным результатам – конверсия исходного нозилата не наблюдалась даже при увеличении времени реакции до 24 ч. Помимо этого, на примере взаимодействия соединения **66** с триметилсилилацетиленом авторы провели сравнение эффективности применения различных уходящих групп – трифлатной, тозилатной и хлор-производного кумарина. По результатам данного исследования использование именно нозилата позволяет получить наилучший выход продукта кросс-сочетания **67a**, тогда как с трифлатом, хлоридом и тозилатом выходы целевого продукта были гораздо ниже либо реакция не протекала. Таким образом, показана эффективность использования данной уходящей группы для реакции кросс-сочетания Соногаширы с линейными ацетиленами.

В работе [108] были синтезированы новые С-7-алкинилкумарины. Авторы использовали уже упомянутый ранее 4-метил-7-нонафторбутилсульфонилоксикумарин **41** [54], хорошо зарекомендовавший себя для проведения кросс-сочетания Сузуки, и было установлено, что проведение реакции соединения **41** с терминальными ацетиленами **56a-o** в [каталитическая система PdCl₂(PCy₃)₂/TBAF·3H₂O] в диметилацетамиде под действием микроволнового облучения гладко приводит к 4-метил-7-алкинилкумаринам **68a-o** с выходами 75-95% (схема 26). Также авторы показали эффективность использования TBAF·3H₂O в качестве основания на примере реакции с фенилацетиленом: в случае K₂CO₃, NaHCO₃ и Na₂CO₃ выход продукта реакции **68a** составил от 15 до 25%, при применении Cs₂CO₃, K₃PO₄ и CsF наблюдалось небольшое увеличение выхода (40-58%), а использование в качестве основания NaOH оказалось полностью неэффективным, продукт был зафиксирован в следовых количествах.

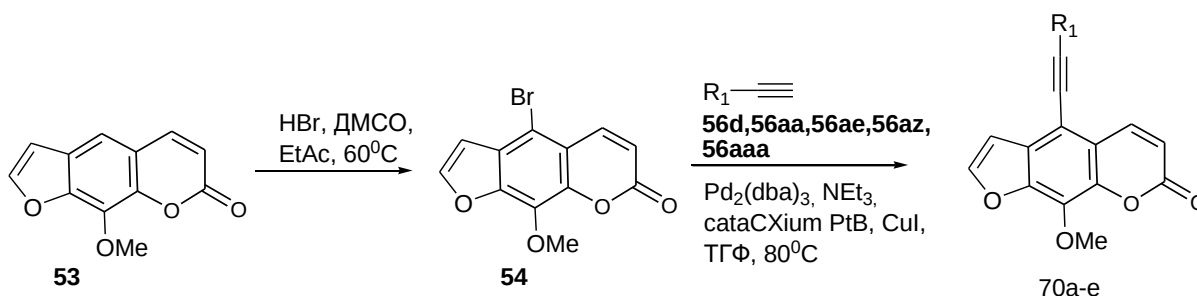


56a, 68a R₁=Ph; 56f, 68b R₁=4-F-C₆H₄; 56d, 68c R=4-NO₂-C₆H₄;
 56z, 68d R₁=4-Cl-C₆H₄; 56b, 68e R₁=4-CH₃-C₆H₄; 56aa, 68f R₁=4-CN-C₆H₄;
 56ab, 68g R₁=4-OH-C₆H₄; 56ac, 68h R₁=4-NH₂-C₆H₄; 56ad, 68i R₁=4-CHO-C₆H₄;
 56ae, 68j R₁=N(CH₃)₂; 56af, 68k R₁=NEt₂; 56ag, 69l R₁=N(CH₂)₅;
 59ah, 68m R₁= ; 56ai, 68n R₁= ; 56aj, 68o R₁=CH₂OH

Стоит отметить, что проведение реакции кросс-сочетания Соногаширы 4-метил-7-трифторсульфанилоксикумарина **32a** в указанных условиях оказалось неэффективным, выход 7-алкинилзамещенных кумаринов не превышал 50%, а в качестве основных продуктов образовывались исключительно соединения **69** и **31a**, являющиеся продуктами гидролиза исходного трифлата, тогда как при проведении реакции с нозилатом **41** побочные продукты образовывались в следовых количествах (не более 5-10%). Таким образом, в данном случае использование нозилата вместо трифлата является предпочтительным.

1.2.1. Модификация фурукумаринового остова с помощью реакции Соногаширы

В работе [74] описано несколько примеров реакции кросс-сочетания Соногаширы 5-бром-8-метоксипсоралена **54** с различными арилацетиленами **56d**, **56aa**, **56ae**, **56az**, **56aaa** (схема 27). Авторами были использованы ацетилены с электронно-акцепторными заместителями в ароматическом кольце и ацетилен **53ae** с донорной диметиламиногруппой, реакции проводили в каталитической системе Pd₂(dba)₃, NEt₃ с участием лиганда cataCXium PtB и добавки CuI.



56d, 70a R₁=4-NO₂-C₆H₄; 56aa, 70b R₁=4-CN-C₆H₄; 56ae, 70c R₁=4-NMe₂-C₆H₄; 56az, 70d R₁=4-CHO-C₆H₄;
 56aaa, 70e R₁=

Выход арилацетиленов **70a-e** составил от 21 (для соединения **70b**) до 64% (соединение **70e**), проведение реакции в других каталитических системах, а также влияние структуры ацетилена на выход продукта исследовано не было.

Таким образом, реакция Соногаширы является одним из наиболее удобных способов получения алкинильных производных кумаринов. Она характеризуется высокими выходами продуктов, возможностью использования различных по структуре терминальных ацетиленов в достаточно мягких условиях. В качестве основной каталитической системы предлагаются различные катализаторы на основе палладия - $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, причем наиболее эффективным источником палладия является $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, позволяющий получить алкинильные производные даже малоактивных хлорзамещенных кумаринов в мягких условиях (ТГФ, 80°C , основание K_2CO_3). В качестве оснований активно используются диизопропиламин и триэтиламин, добавка AgI является менее эффективной, чем CuI . Описаны примеры успешного кросс-сочетания Соногаширы 4-бромкумаринов с алкинилтрифторборатами. Также для сокращения времени реакции и увеличения выхода продуктов широко применяются условия микроволнового облучения, позволяющие существенно сократить время реакции.

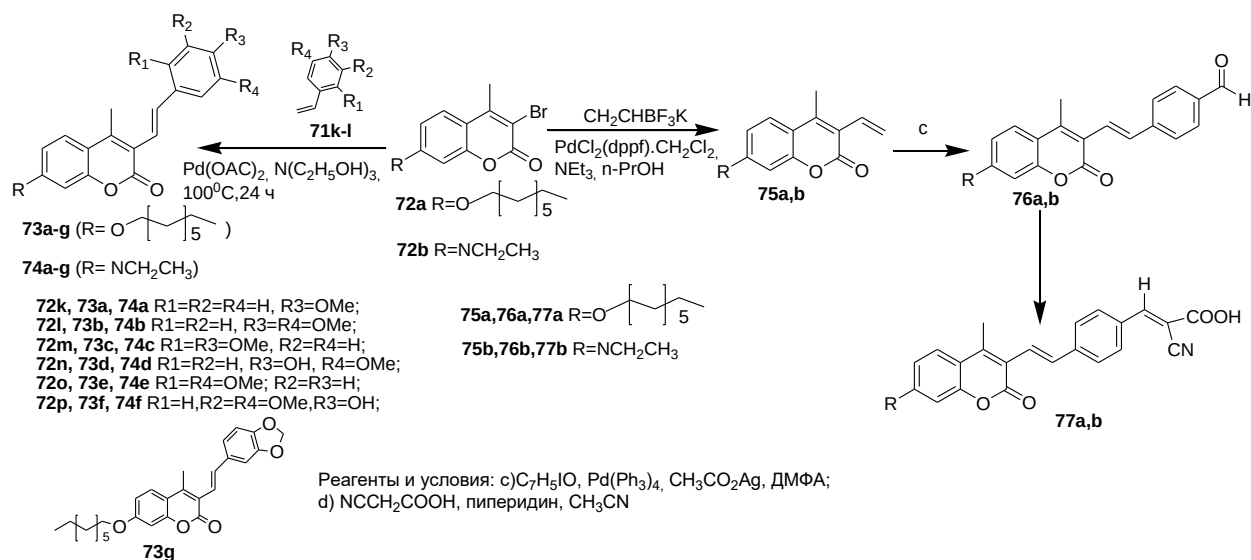
1.3. Модификация кумаринового остова с помощью реакции Хека

Реакция Хека привлекает внимание исследователей как один из наиболее удобных способов построения связи $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ с использованием каталитических методов. Помимо этого, она позволяет получить продукт заданной региоселективности, а также отличается использованием доступных и устойчивых реагентов для широкого круга субстратов [109-111]. Классическими условиями для проведения реакции кросс-сочетания Хека являются наличие активированного субстрата (трифлата, тозилата, галогенида), алкена и подходящего источника палладия. Однако в последнее время набирает популярность вариант так называемой окислительной реакции Хека, позволяющий провести реакцию кросс-сочетания без предварительного введения в субстрат реакционно-способных функциональных групп [112-114]. Помимо этого, для синтеза новых гетероциклических фрагментов широко используется внутримолекулярная реакция Хека, означающая кросс-сочетание арил- или алкенилгалогенидов с алкенами в той же молекуле, этот вариант реакции позволяет получить гетероциклические фрагменты с различным размером цикла [115]. В данной главе будет кратко рассмотрен классический вариант палладий-катализируемой реакции Хека активированных субстратов, и более подробно представлены окислительный и внутримолекулярный варианты указанной реакции в приложении к кумаринам и фурукумаринам.

Как упоминалось ранее, одними из наиболее удобных исходных соединений для проведения реакций кросс-сочетания являются 3-бромкумарины [19]. Так, эффективность

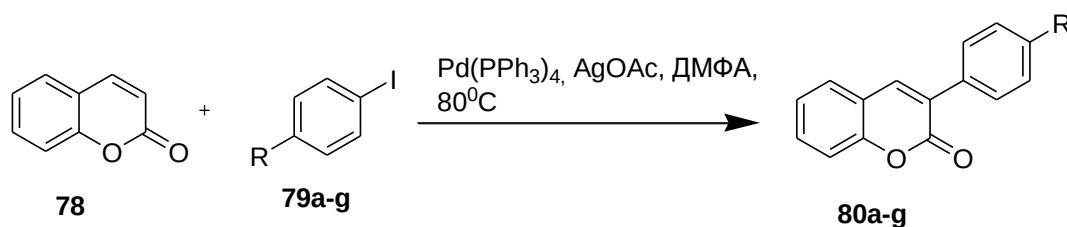
систему $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{триэтанолмин}$ при 100°C , примененную ранее [118] для синтеза различных производных стильбена. Выходы 3-стирилзамещенных кумаринов **73a-g**, **74a-g** составили от 35 до 49%. С целью увеличения выходов продуктов реакции авторы предприняли попытку замены каталитической системы на $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{AgOAc}$ в ДМФА [119], а также $\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{PPh}_3/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ [120], однако удовлетворительных результатов не получили.

Схема 29



Для синтеза 3-алкенил-4-метил-7-диэтиламинозамещенного кумарина на основе соединений **72a,b** и винилтрифторбората калия была успешно использована система $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$ в н-PrOH [121]. В результате авторы получили 3-алкенилкумарины **75a,b**, содержащие концевую двойную связь (схема 29). Их взаимодействием с соответствующими йодидами в условиях реакции кросс-сочетания были получены вещества, обладающие интересными флуоресцентными свойствами [122].

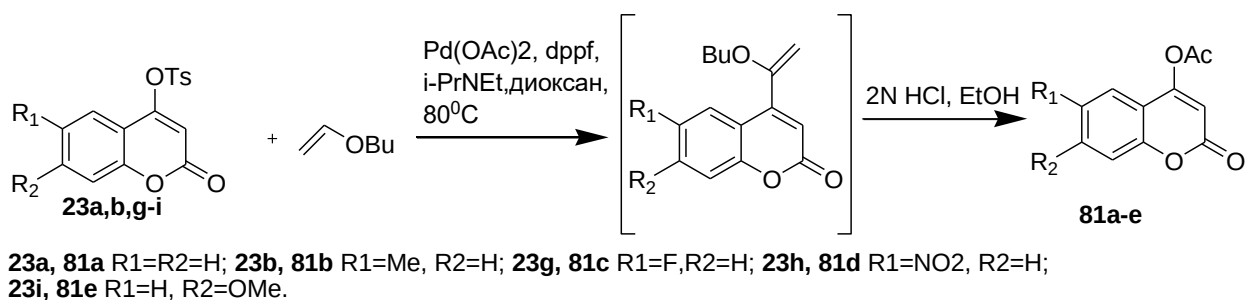
Интересным является использование реакции Хека для синтеза 3-арилкумаринов взаимодействием кумарина с арилиодидами. Авторы работы [123] подобрали условия селективного введения ароматического кольца в положение С-3 незамещенного кумарина на примере его реакции с фенилиодидом (схема 30). Исследование ряда катализаторов (PdCl_2 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), оснований (Et_3N , NaOAc , AgOAc) и растворителей (хлористый метилен, ацетонитрил, ДМФА) позволило установить оптимальные условия протекания указанной реакции в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мол%), MeCO_2Ag (1.1 экв.), ДМФА, 80°C в течение 72 ч. В этих условиях были успешно проведены реакции кумарина **78** с различными 4-замещенными арилйодидами **79a-g**, выходы 3-арилкумаринов **80a-g** составили от 28 до 81% в зависимости от структуры используемого йодида.



79a, 80a R=H; **79b, 80b** R=Et; **79c, 80c** R=Br; **79d, 80d** R=I;
79e, 80e R=OMe; **79f, 80f** R=NO₂; **79g, 80g** R=CHO.

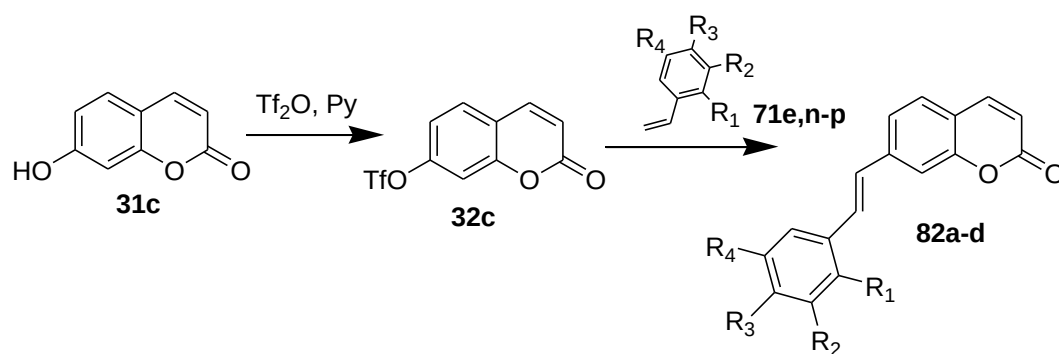
Для успешного образования 3-арилкумаринов **80a-g** необходим небольшой избыток кумарина, который обеспечивает полную конверсию арилийодида. В частности, во всех случаях наблюдались побочные продукты, такие как 1,1-бифенил или 4,4-дибром-1,1-бифенил, приводящие к снижению выхода целевого продукта. Особенно это заметно для реакции с йодидом **79c**, из-за более низкой реакционной способности кумаринового кольца по сравнению с указанным реагентом выход продукта арилирования кумарина **80c** составил всего 28%.

Для синтеза 4-ацетилкумаринов авторы работы [124] успешно использовали подход, основанный на реакции Хека 4-тозилоксикумаринов **23a,b,g-i** и бутилвинилового эфира. Как сообщалось ранее [125], кросс-сочетание Хека может быть реализовано и на α,β -ненасыщенных тозилатах и мезилатах с использованием каталитической системы Pd₂dba₃/dppf/диизопропиламин в подходящем растворителе. В указанной работе авторы нашли применение Pd(OAc)₂ более перспективным, чем Pd₂dba₃, а также провели исследование влияния различных растворителей (ДМФА, диоксан, ацетонитрил, ТГФ, толуол) на выход продукта кросс-сочетания и проводили реакцию в герметичной трубке (схема 31). Целевые соединения **81a-e** были получены с выходами от 70 до 92%. Стоит отметить преимущество данного подхода для синтеза 4-ацетилкумаринов по сравнению с методом, основанным на окислении алкилкумаринов диоксидом селена [126], где выход 4-ацетилкумарина составил 17%. Указанные условия проведения реакции могут быть распространены и для получения 4-ацетилтиокумаринов и хиолин-2(Н)онов.



Стоит отметить влияние заместителя в положениях С-6 и С-7 кумарина на выход продукта реакции Хека. Так, с кумарином **23a** без заместителей реакция протекала за 12 ч, тогда как наличие галогенов (фтор) или слабо-электронодонорной группы (метил) приводило к увеличению времени реакции до 16 ч. Сокращение времени наблюдалось для соединения **23i** с электронодонорной метокси-группой в положении С-6 кумарина (10 часов). Примечательно, что наличие сильной электроакцепторной нитрогруппы в положении С-6 приводит к полному подавлению целевого процесса, вместо ожидаемого продукта реакции образовывались только побочные продукты кросс-сшивки исходного тозилата.

Для синтеза 7-стирилзамещенных кумаринов в качестве исходного соединения использовался соответствующий трифлат 7-гидроксикумарина, получаемого из широко доступного резорцинола по описанной методике [127]. Взаимодействие 7-гидроксикумарина **31c** с ангидридом трифторметансульфокислоты в пиридине гладко приводило к трифлату **32c**, который активно вступает в реакцию Хека с различными арилалкенами, давая целевые 7-стирилкумарины **82a-d** с выходами от 50 до 58% (схема 32).



71e, 82a R₁=R₂=OMe, R₃=R₄=H; **71o, 82b** R₁=R₄=OMe; R₂=R₃=H; **71n, 82c** R₁=R₂=H, R₃=OH, R₄=OMe; **71p, 82d** R₁=H, R₂=R₄=OMe, R₃=OH;

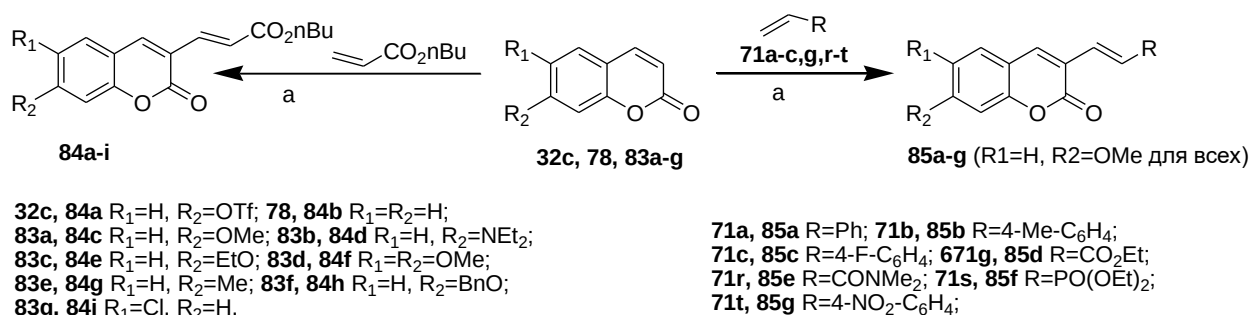
Реагенты и условия: Pd(OAc)₂, N(C₂H₅OH)₃, MW

Примечательно, что в случае трифлата авторы работы [118] использовали условия, найденные ранее для синтеза 3-стирилкумаринов, но прибегли к использованию микроволнового излучения.

1.3.1. Кросс-сочетание кумаринов с алкенами в присутствии окислителей

Окислительный вариант реакции Хека выгоден тем, что позволяет провести образование целевых соединений без необходимости предварительной функционализации исходных соединений, тем самым сводя к минимуму нежелательные побочные процессы и число стадий реакции. Со времени открытия прямого олефинирования бензола [128] был достигнут существенный прогресс в окислительных реакциях Хека [129]. Однако количество этих реакций пока остается ограниченным из-за трудностей, связанных с контролем одинарной связи С–Н в присутствии различного окружения [130-134] и в настоящее время активно ведутся работы по оптимизации условий проведения окислительной реакции Хека в приложении к различным классам гетероциклических соединений.

В работе [135] описано региоселективное палладий-катализируемое С–Н-олефинирование кумаринов с использованием 1 атм. кислорода в качестве стехиометрического окислителя в присутствии соокислителя. На примере взаимодействия 7-метоксикумарина **83a** и *трет*-бутилакрилата были подобраны оптимальные условия проведения реакции. Так, наиболее эффективным в качестве источника палладия был признан $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$, однако не менее важное влияние на выход продукта реакции оказывают растворитель и основание, в качестве которых были выбраны K_2CO_3 и пивалиновая (триметилуксусная) кислота [136], тогда как использование других оснований (Ag_2CO_3 , CsOPiv) оказалось неэффективным. Свойства окислителя также очень важны для эффективности окислительной реакции Хека, показано, что использование TEMPO значительно улучшает каталитическую эффективность по сравнению с $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и Ag_2CO_3 . Согласно последним исследованиям, образующиеся в реакциях аэробного окисления частицы Pd-H или $\text{Pd}(0)$ также могут быть окислены с использованием экологически безопасных окислителей, таких как воздух или O_2 [137-141]. Авторы работы [135] показали, что С3-алкенилирование кумаринов на открытом воздухе приводило к продукту кросс-сочетания с выходом 76%, а в атмосфере O_2 выход продукта составил 81%. Лиганды, такие как PPh_3 , ксанфос, пиридин или этилникотинат, которые использовались в других Pd -катализируемых аэробных реакциях [142-143], приводили к понижению выхода целевого 3-алкенилкумарина **84c**. Помимо этого, стоит отметить отсутствие влияния на выход целевого продукта присутствия медиаторов переноса электронов ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$ или HPMoV). Таким образом, оптимальной каталитической системой для проведения окислительной реакции Хека 7-метоксикумарина и *трет*-бутилакрилата является $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ (0.2 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) в PivOH при 100°C в атмосфере кислорода. В найденных условиях было проведено алкенилирование кумаринов, содержащих разнообразные заместители в положениях С-6 и С-7 кумаринового остова (схема 33).



Реагенты и условия: а) $Pd(OPiv)_2$, K_2CO_3 , O_2 (1 атм.), $PivOH$, $100^\circ C$

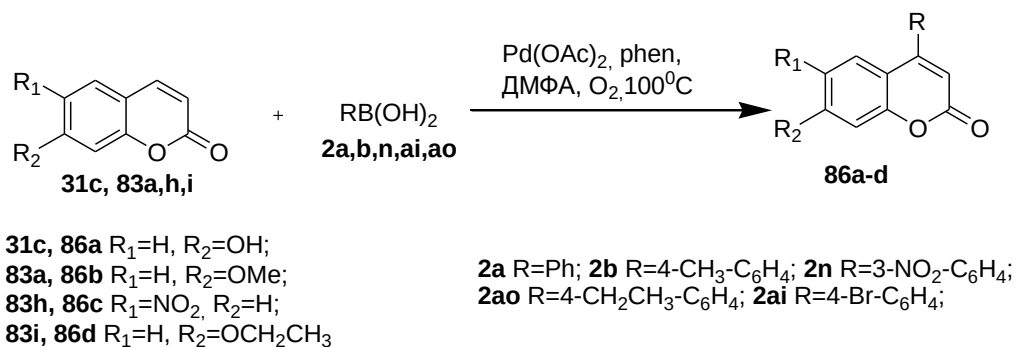
Примечательно, что данные условия подходят для олефинов с различными функциональными группами, например, окислительная реакция Хека с алкенами, содержащими сложноэфирные, амидные или фосфонатные группы, приводила к соответствующим продуктам олефинирования **85d-f** с высокими выходами (42-74%), не менее хорошие результаты наблюдались для различных стирильных субстратов **71a-c,t** (выход продуктов составил от 56 до 70%). Помимо этого, установлено, что наличие в кумариновом фрагменте различных заместителей (соединения **84a-i**) также позволяет провести реакции окислительного кросс-сочетания. Авторами показано, что наличие электронодонорной метоксильной группы в положении С-7 кумарина приводило к увеличению выхода продукта 3-олефинирования. Примечательно, что кумарин **32c**, содержащий в положении С-7 трифлатную группу, дает продукт реакции **84a** только по положению С-3, не затрагивая указанный фрагмент.

1.3.1.2. Кросс-сочетание кумаринов с арилборными кислотами в присутствии окислителей

Использование данного подхода перспективно и для модификации кумаринового остова по положению С-4. В работах [113, 144] описаны примеры проведения реакции окислительного кросс-сочетания различных 6,7-замещенных кумаринов с борными кислотами. Главное преимущество данного подхода, помимо доступности борных кислот и высоких выходов продуктов реакции, состоит в отсутствии стадии синтеза активированного субстрата на основе кумаринов [145-149]. Так, на модельной реакции кумарина и фенилборной кислоты авторы показали, что наиболее эффективной системой для синтеза 4-арилзамещенных кумаринов является катализатор $Pd(OAc)_2$ с добавкой лиганда 1,10-фенантролина без основания в атмосфере кислорода в ДМФА (схема 33). В указанных условиях авторы получили широкий круг 4-арилзамещенных кумаринов, распространив применимость данного типа реакции Хека на кумарины с различными заместителями в ароматическом кольце. Стоит отметить, что использование оснований

Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc и K₂HPO₄ и других источников палладия (PdCl₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd(acac)₂) в данной реакции оказалось полностью неэффективно.

Схема 34



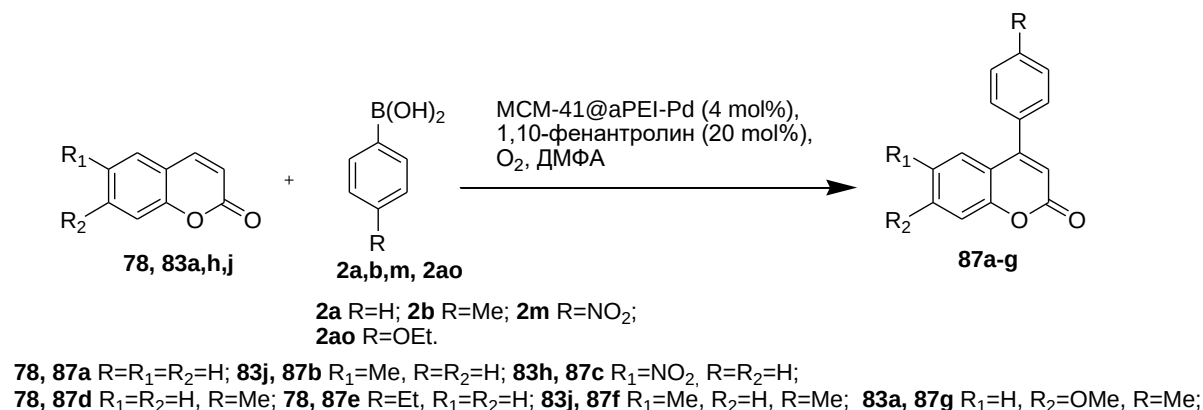
Как видно из схемы, данный вариант реакции кросс-сочетания также отличается применимостью для большого числа функциональных групп как в кумариновом скелете, так и в борной кислоте.

Так, для кумаринов с алкокси-, галоген-, нитро- и гидроксильными заместителями выходы продуктов кросс-сочетания составили от 68 до 88%. Однако интересно отметить, что попытки проведения реакции указанных кумаринов с 3-нитроборной кислотой **2n** не увенчались успехом, тогда как наличие нитрогруппы в положении С-6 кумарина на протекание реакции влияния не оказывало.

Помимо хорошо известных источников палладия для реакции окислительного кросс-сочетания в настоящее время активно изучаются системы, в которых палладий нанесен на пористую твердую подложку. Известны различные типы носителей, которые используются для иммобилизации палладия и приготовления экологически чистых, эффективных и простых гетерогенных катализаторов [150-153]. Мезопористые материалы показывают значительную активность в качестве гетерогенных катализаторов, а иммобилизация металла на пористых подложках с большой площадью поверхности обеспечивает лучшую стабильность и диспергируемость, а также возможность последующей рециркуляции катализатора [154]. В работе [155] для проведения реакции кросс-сочетания как в классическом, так и в окислительном варианте, предлагается новый нанокатализатор, полученный на основе ковалентной поверхностной функционализации мезопористого материала MCM-41 с полиэтиленимином (PEI) с использованием [3-(2,3-эпоксипропокси)пропил]триметоксисилана (ЭПО) в качестве сшивающего агента. Аминогруппы на поверхности MCM-41 конъюгируются с йодододеканом для придания катализатору амфифильных свойств, и в последнюю очередь наносятся наночастицы палладия. В реакции кросс-сочетания использование указанной каталитической системы MCM-41 @ aPEI-Pd в присутствии триэтиламина в качестве основания в ДМФА приводила

к высоким выходам 4-арилкумаринов **87a-g** (67-87%) и снижению образования побочных продуктов (схема 35). Попытки замены растворителя на диоксан, ацетонитрил или толуол не привели к удовлетворительным результатам, при их использовании наблюдалось общее понижение выхода продуктов.

Схема 35



Примечательно, что даже в более активной каталитической системе не удалось провести реакцию с 4-нитроборной кислотой, аналогично тому, что 3-нитроборная кислота также не вступает в реакцию окислительного кросс-сочетания, как упоминалось выше. Авторы связывают это с дезактивирующим влиянием нитрогруппы. В целом, предложенная каталитическая система является хорошей альтернативой стандартным системам для окислительной реакции кросс-сочетания, она отличается небольшим расходом катализатора, выгодная с экономической точки зрения, а также характеризуется высокими выходами целевых продуктов и соответствием принципам «зеленой химии».

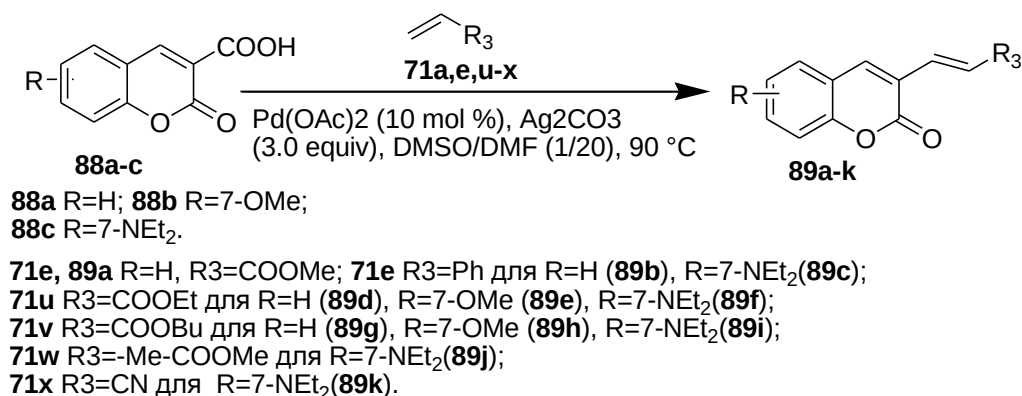
1.3.2. 3-Карбоксикумарины в реакции образования C-C связи

1.3.2.1. Взаимодействие 3-карбоксикумаринов или кумаринов с алкенами

Названный вариант реакции Хека является сравнительно новым и для синтеза 3-стирилкумаринов применяется недавно. В работе [156] предлагается удобный метод получения 3-алкенилкумаринов на основе доступных кумарин-3-карбоксикислот **88a-c** с помощью декарбоксилительного варианта кросс-сочетания Хека. Для изучения предлагаемого метода модификации кумаринов авторы проводили реакции кросс-сочетания кумарин-3-карбоксикислоты **88a** и метилакрилата **71e** (схема 36), используя в качестве катализатора Pd(OAc)₂, основание Ag₂CO₃, а в качестве растворителя смесь ДМСО/ДМФА 1/20 при температуре 90°C. Выход продукта алкенирования в данной системе составил 95%. Далее указанная реакция была проведена для широкого круга замещенных 3-карбоксикумаринов и различных алкенов. Так, указанный тип реакции Хека с линейными ацетиленами **71e,u-w** (метилакрилатом, этилакрилатом, бутилакрилатом)

приводил к получению 3-алкенилкумаринов как для незамещенной кумарин-3-карбоксикислоты, так и для кумаринов с заместителями в положениях С-6 или С-7 кумаринового кольца. Наблюдалось небольшое снижение выхода при реакции с 7-метоксикумарин-3-карбоксии кислотой для всех использованных алкенов. Интересно отметить, что реакция 7-диэтиламинокумарин-3-карбоксии кислоты с метилметакрилатом сопровождалась процессом β -элиминирования и приводила к образованию аллильного производного кумарина в качестве основного продукта.

Схема 36



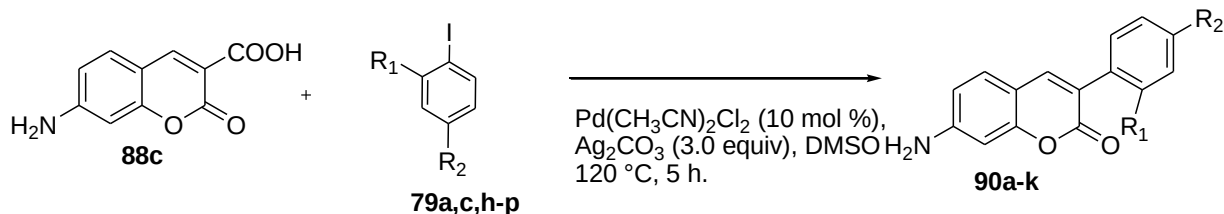
1.3.2.2. Взаимодействие 3-карбоксихкумаринов с арилиодидами

Помимо синтеза широкого круга 3-алкенилзамещенных кумаринов авторы показали, что декарбоксилированный вариант реакции Хека подходит также для получения 3-арилкумаринов (схема 37). Проведение реакции с участием Pd(CH₃CN)₂Cl₂ вместо Pd(OAc)₂ и ДМСО приводит к прямому декарбоксилительному кросс-сочетанию кумарин-3-карбоксизамещенных кислот **88a,c-f** и разнообразных ароматических иодидов **79a,c,h-p** с высокими выходами (25-94%). Так, реакция *p*-метоксизамещенного йодоарена **79c** с 7-диэтиламинокумарин-3-карбоксии кислотой **88c** приводит к продукту кросс-сочетания **90b** с выходом 94%, тогда как 2-йоданизол показал низкую реакционную способность в этой реакции, выход продукта кросс-сочетания составил 68%. Стерически затрудненные йодарены также показали хорошие результаты в данных условиях. Интересно отметить, что нитрозамещенные йодарены **79l-n** проявили высокую активность в реакции Хека, давая почти количественные выходы 3-арилкумаринов. Менее активный 2-фториодбензол **79o** и *o*-трифторметил-замещенный йодоарен **79p**, которые из-за низкой реакционной способности редко используется в реакциях кросс-сочетания, в указанном варианте реакции Хека показали хорошие результаты (выходы 3-арилкумаринов составили 58 и 68% соответственно).

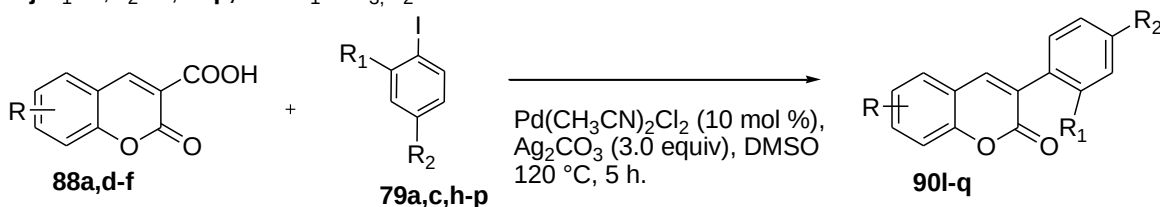
Как для синтеза 3-арилкумаринов, так и для 3-алкенилкумаринов общей является зависимость выходов продуктов не только от структуры йодоарена или алкена, но и от

природы заместителей в кумариновом остове. Так, наилучшие выходы продуктов обоих типов наблюдались для 7-метокси- и 7-диэтиламинокумаринов, тогда как кумарин-3-карбоксикислота **88f** с сильной электронно-акцепторной NO₂-группой в положении С-6 даже при увеличении времени реакции до 24 ч приводит к продукту арилирования с выходом 25%, а продукт алкенирования был зафиксирован только в следовых количествах.

Схема 37



79a, 90a R₁=R₂=H; **79c, 90b** R₁=H, R₂=OMe; **79h, 90c** R₁=OMe, R₂=H;
79i, 90d R₁=Me, R₂=H; **79j, 90e** R₁=Me, R₂=Me; **79k, 90f** R₁=R₂=naph;
79l, 90g R₁=Me, R₂=NO₂; **79m, 90h** R₁=NO₂, R₂=Me; **79n, 90i** R₁=NO₂, R₂=NO₂;
79o, 90j R₁=F, R₂=H; **79p, 90k** R₁=CF₃, R₂=H.



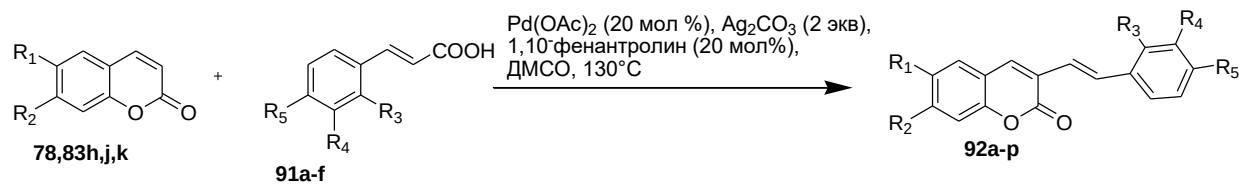
88a R=H для **90l** R₁=Me, R₂=NO₂; **90m** R₁=R₂=H;
88d R= 8-OMe для **90n** R₁=R₂=H; **90o** R₁=H, R₂=OMe;
88e R= 5-OMe для **90p** R₁=R₂=H;
88f R= 6-NO₂ для **90q** R₁=H, R₂=Me.

Таким образом, реакция кросс-сочетания Хека, сопровождающаяся декарбоксилированием, является удобным, селективным и подходящим для широкого круга реагентов способом модификации кумаринового остова. Помимо этого, данный тип реакции является одним из примеров проведения палладий-катализируемого кросс-сочетания Хека в отсутствие лигандов, что не только выгодно экономически, но и существенно упрощает стадию очистки и выделения конечных продуктов.

Еще одним способом синтеза 3-алкенилзамещенных кумаринов с помощью палладий-катализируемой реакции Хека, сопровождающейся декарбоксилированием, является взаимодействие кумаринов с доступными коричневыми кислотами [157]. Установлено, что кумарин **78** в присутствии Pd(OAc)₂, лиганда 1,10-фенантролина и основания Ag₂CO₃ в ДМСО при 140⁰С активно вступает в реакцию кросс-сочетания с различными коричневыми кислотами, давая соответствующие 3-стирилкумарины с выходами от 40 до 78% (схема 38). Проведение реакции в условиях безлигандного катализа, которые были описаны выше для кросс-сочетания кумарин-3-карбоксикислот с йодаренами или алкенами, не привело к удовлетворительным результатам. Использование в качестве растворителя ДМФА,

диоксана или ацетонитрила при пониженной температуре приводило к выходу продукта алкенирования от 10 до 17%.

Схема 38



91a R₃=R₄=R₅=H для **92a** R₁=R₂=H; **91b** R₁=Me, R₂=H; **92c** R₁=H, R₂=OEt;
91b R₃=R₄=H, R₅=Cl для **92d** R₁=R₂=H; **92e** R₁=Me, R₂=H; **92f** R₁=H, R₂=OEt; **92g** R₁=H, R₂=OMe;
91c R₃=R₄=H, R₅=Me для **92h** R₁=R₂=H; **92i** R₁=Me, R₂=H; **92j** R₁=H, R₂=OEt; **92k** R₁=NO₂, R₂=H (следы);
91d R₃=F, R₄=R₅=H для **92l** R₁=R₂=H;
91e R₃=R₄=H, R₅=F для **92m** R₁=Me, R₂=H; **92n** R₁=H, R₂=OEt;
91f R₄=Me, R₃=R₅=H R₃=R₄=H, R₅=Cl для **92o** R₁=Me, R₂=H; **92p** R₁=H, R₂=OEt;

Обнаружено, что коричные кислоты, имеющие электронодонорные или нейтральные группы в фенильном кольце, обеспечивают несколько более высокие выходы продуктов олефинирования, чем те, которые содержат электроноакцепторные группы, а кумарины, имеющие в положениях С-6 и С-7 электронодонорные заместители, реагируют в указанных условиях за меньшее время (от 3 до 7 часов). В работе приводится предполагаемый механизм протекания указанной реакции Хека, который согласуется с наблюдаемыми выходами 3-стирилкумаринов. Так, наличие электроноакцепторной нитрогруппы в положении С-6 кумарина затрудняет образование промежуточного интермедиата, представляющего собой комплекс палладий-лиганд-кумарин перед стадией транс-металлирования, что приводит к резкому понижению выхода продукта.

Таким образом, описанный вариант реакции Хека с декарбоксилированием открывает широкие возможности для модификации как кумарин-3-карбоксикислот, так и различных замещенных кумаринов, не содержащих в положении С-3 дополнительных функциональных групп. Помимо этого, указанная реакция дает возможность получать как 3-арил, так и 3-алкенилзамещенные кумарины с высокими выходами.

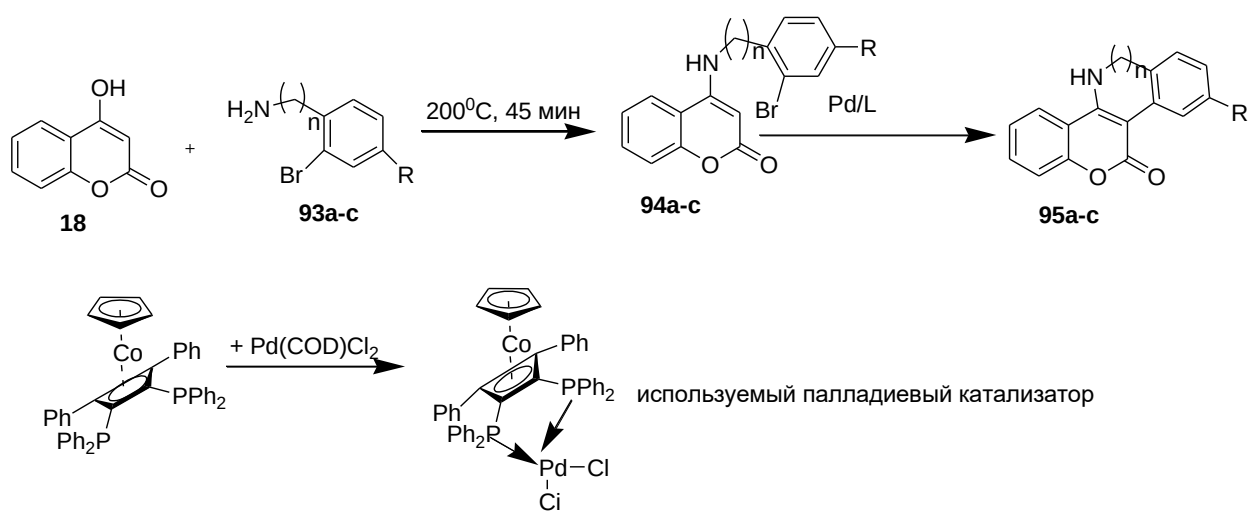
1.3.3. Внутримолекулярная реакция кросс-сочетания Хека производных кумаринов

Внутримолекулярные реакции кросс-сочетания Хека широко применяются для синтеза производных кумаринов на основе винилфенолов [115, 158]. Эти реакции находят все большее применение для модификации замещенных кумаринов с целью построения дополнительного гетероцикла. В настоящей главе будут рассмотрены наиболее интересные примеры использования внутримолекулярной реакции для синтеза различных производных кумаринов.

В работе [159] описано использование внутримолекулярной реакции Хека для синтеза новых циклических производных кумаринов на основе 4-гидроксикумарина. На первой стадии по известной методике [116] авторы данной работы получали кобальт-содержащий

дифосфиновый лиганд $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Co}(\eta^4\text{-1,2-PPH}_2)_2\text{C}_4\text{Ph}_2)]$, который затем обрабатывали одним эквивалентом $\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$, что приводило к хелатному палладиевому комплексу вида $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Co}(\eta^4\text{-1,2-PPH}_2)_2\text{C}_4\text{Ph}_2)\text{-PdCl}_2]$, хорошо зарекомендовавшему себя в различных палладий-катализируемых реакциях кросс-сочетания [160]. Затем 4-гидроксикумарин **18** вводили в реакцию с 2-бромбензиламинами **93a-c** при 200°C в течение 45 мин с получением соответствующих замещенных производных хромен-2-онов **94a-c**. Далее соединения **94a-c** обрабатывали указанным комплексом палладия в диоксане при 100°C в течение 24 ч, что приводило к новым гетероциклическим производным кумарина **95a-c** (схема 39). Описанная реакция является примером «one-pot»-реакции кросс-сочетания, что является удобным путем синтеза гетероциклических производных кумарина, конденсированных с кольцами различного размера в положениях молекулы C-3 и C-4.

Схема 39



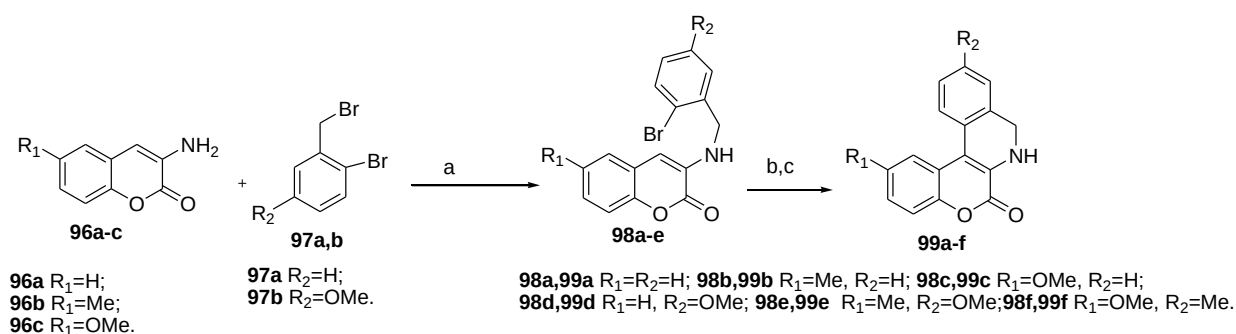
93a,94a,95a $n=0$, $R=\text{Me}$; **93b,94b,95b** $n=0$, $R=\text{H}$; **93c,94c** $n=1$, $R=\text{H}$ **95c** не был зафиксирован

Для получения указанных соединений авторы проводили сравнение стандартных комплексов палладий/лиганд на примере $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с лигандами $\text{P}(\text{t-Bu})\text{biPh}$, PPh_3 и dppf . Результаты исследования показали, что только использование системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ приводило к 30% выходу продукта **95a**, тогда как использование описанного палладий-кобальтового комплекса дает почти количественный выход указанного продукта.

Также для получения тетрагидропиридо[2,3-с]кумаринов с помощью внутримолекулярной реакции Хека в качестве исходных субстратов широко применяются не только 4-гидроксикумарины, но и 3-аминокумарины, легко получаемые по описанной методике из коммерчески доступных α -гидроксибензальдегидов [161,162]. Взаимодействие указанных исходных соединений **96a-c** с активными 2-бромобензилбромидом **97a** или 2-бromo-5-

метоксibenзилбромидом **97b** в безводном метилэтилкетоне в присутствии карбоната калия и каталитических количеств йодида натрия [163] гладко приводит к соединениям **98a-e**, необходимым для проведения следующей стадии образования гетероциклов **99a-e** с высокими выходами (схема 40). Для субстрата **98a** была проведена попытка радикальной циклизации в присутствии три-*n*-бутилгидрида олова и 2,2'-азобисизобутиронитрила (AIBN) как инициаторов радикальной изомеризации, однако даже спустя 24 ч-протекания реакции выход целевого пиридо-кумарина составил всего 27%. Внутримолекулярная реакция Хека оказалась намного более эффективным и удобным способом получения гетероциклических производных, проведение палладий-катализируемой реакции внутримолекулярной циклизации соединений **98a-e** в ДМФА в присутствии Pd(OAc)₂ и KOAc с добавкой ТВАВ уже за 10 часов приводило к целевым пиридокумаринам **99a-e** с выходами от 77 до 88%.

Схема 40

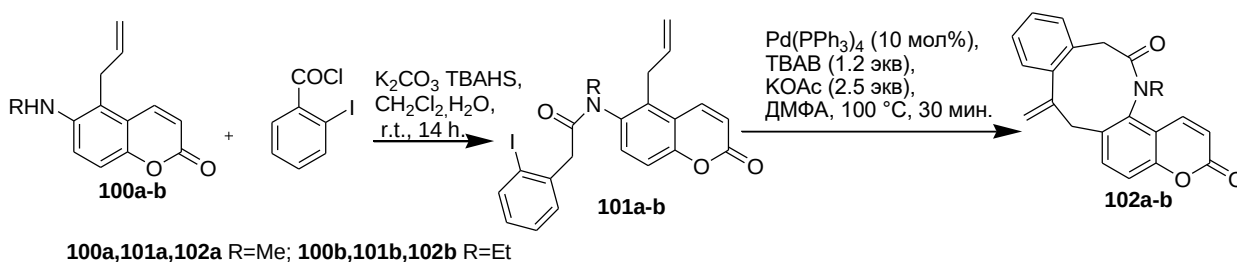


Реагенты и условия: а) K₂CO₃, NaI, MEK; б) *t*-Bu₃SnH, AIBN, toI; в) Pd(OAc)₂, KOAc, ТВАВ, ДМФА.

Следует отметить, что использование в качестве основания триэтиламина вместо KOAc дает достаточно хорошие результаты (выход пиридокумарина **99a** составил 77%), тогда как замена катализатора на Pd(PPh₃)₂Cl₂ или PdCl₂ приводит к резкому падению выхода продуктов циклизации (до 5-10%). Таким образом, доступный катализатор Pd(OAc)₂ и основание KOAc являются наиболее эффективной системой для проведения внутримолекулярной реакции Хека, реакция протекает без участия фосфиновых либо смешанных лигандов, как было указано в работе [164], где были использованы Со-фосфиновые лиганды. Однако стоит указать, что вышеописанная синтетическая последовательность работы [165] в отличие от работы [164] не является примером «one-pot»-реакции и требуется предварительное выделение образующихся интермедиатов **98a-e**. Еще одним интересным применением внутримолекулярной реакции кросс-сочетания является синтез кумарин-аннелированных бензазонинонов [166] из соответствующих неактивных аллильных субстратов. В работе [167] описан удобный и эффективный метод синтеза производных кумарина **102a-b** с 9-ти членным гетероциклом в положениях С-5 и С-6 кумаринового остова с помощью внутримолекулярной палладий-катализируемой

реакции кросс-сочетания соединений **101a-b**, полученных по реакции замещенных кумаринов **100a-b** с (2-йодофенил)ацетилхлоридом в присутствии карбоната калия и катализатора межфазного переноса тетрабутиламмоний-гидросульфата (ТВАНС) в смеси хлористый метилен-вода при комнатной температуре. Последующая внутримолекулярная реакция Хека указанных соединений проводилась в безводном ДМФА с использованием в качестве катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, основания KOAc и добавки ТВАВ (1.2 экв.) в атмосфере азота при 100 °С (схема 41).

Схема 41

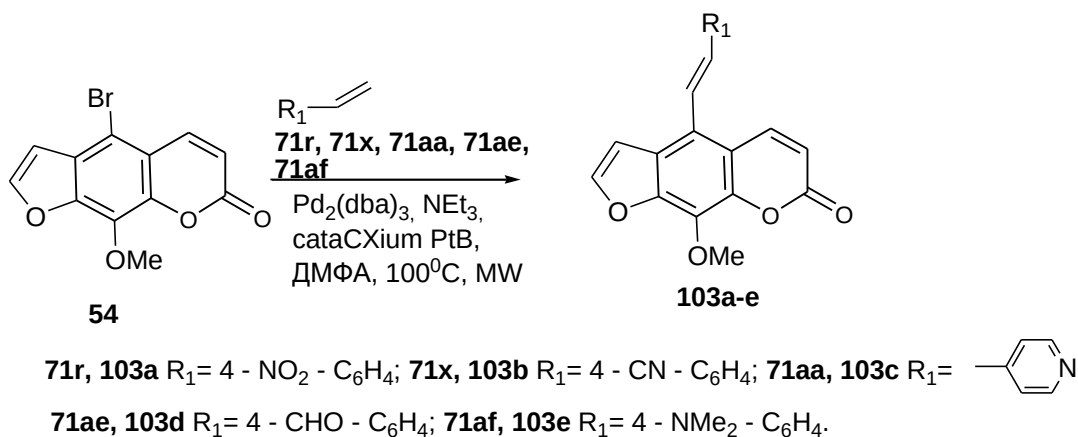


Среди использованных оснований применение ацетата калия оказалось наиболее эффективным, тогда как ацетат натрия, карбонат калия и карбонат серебра приводили к низким выходам продукта внутримолекулярного кросс-сочетания (40, 36 и 21% соответственно). Среди растворителей (ДМФА, ацетонитрил, ТГФ, диоксан) проведение реакции в безводном ДМФА оказалось предпочтительным. Также стоит отметить, что при использовании в качестве катализатора PdCl_2 реакция не протекала, а в случае $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ максимальный выход продукта составил 25%. Экзоциклическая метиленовая группа, присутствующая в синтезированных производных **102a-b**, открывает разнообразные пути для дальнейшей функционализации и может использоваться для направленного синтеза новых биоактивных гетероциклов, содержащих фрагмент кумарина.

Таким образом, указанная реакция внутримолекулярного кросс-сочетания Хека является удобным и эффективным путем синтеза различных аналогов гетероциклических природных соединений – терпеноидов, алкалоидов и др. [168].

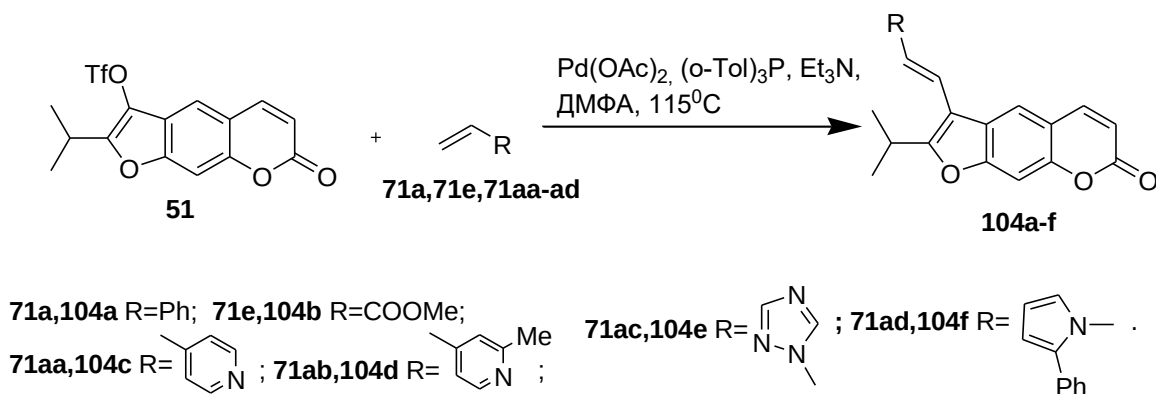
1.3.4. Модификация фурукумаринов с помощью реакции Хека

В литературе встречаются только единичные примеры использования реакции Хека в приложении к фурукумаринам. В работе [74] описан синтез нескольких производных 5-бром-8-метоксипсоралена **54** с использованием реакции Хека в присутствии катализатора Pd_2dba_3 , основания NEt_3 и лиганда cataCXium PtB (2-(ди-трет-бутил-фосфино)-1-фенил-1H-пиррол) в ДМФА под действием микроволнового облучения при 100 °С (схема 42).



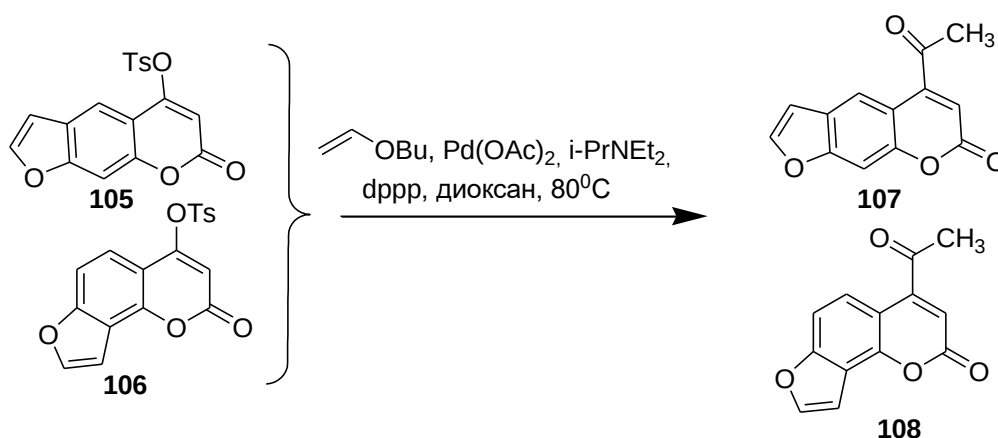
5-винилзамещенные фурукумарины **103a-e** образовывались с выходами от 29 (для соединения **103c**) до 69% (для продуктов **103a** и **103d**), оптимизация условий авторами не проводилась.

Наиболее подробно описан синтез 3-винилфурукумаринов на основе ореозелона [168]. В качестве исходного соединения использовался трифлат ореозелона **51**. Первоначально авторы проводили конденсацию трифлата **51** с метилакрилатом **71e** с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (\text{o-tol})_3\text{P}$ (2/8 мол. %), хорошо зарекомендовавшей себя в реакции кросс-сочетания функционально замещенных бромидов с акрилатами (основание триэтиламин, растворитель ДМФА) [169-170]. При этом 3-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фурукумарин **104b** получали с низким выходом. Использование трис(*tert*-бутил)фосфина в качестве лиганда оказалось более эффективным; соединение **104b** было выделено с выходом 42% (схема 43). Необходимо отметить, что исходное соединение ни в одном случае выделено не было. Далее были проведены реакции трифлата ореозелона с различными винилпиридинами **71aa,ab** и стиролом **71a**, для которых более эффективной оказалась система $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (\text{o-tol})_3\text{P}$ в присутствии триэтиламина в ДМФА, выходы продуктов кросс-сочетания составили 38-45%. Стоит отметить, что попытки замены лиганда на BINAP, а катализатора на $\text{Pd}(\text{dba})_2$, как и проведение реакции при пониженной температуре (80°C) не привели к увеличению выхода 3-винилфурукумаринов **104b-d**.



Также была исследована реакция кросс-сочетания трифлата **51** с N-винилзамещенными гетероциклическими соединениями: 1-винил-1,2,4-триазолом **71ac** и 1-винил-2-фенилпирролом **71ad**. В реакции конденсации трифлата **51** с указанными соединениями в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-tol})_3\text{P}$ (2/8 мол. %) получали (E)-3-(пиррол-1-илвинил)фурукумарины **104e, f** с выходами 42-48%; дополнительно в реакционной смеси для обеих реакций впервые отмечалось образование незначительного количества (Z)-изомера (поданным спектра ЯМР ^1H содержание не более 3%), который не был зафиксирован при реакциях с винилпиридинами, стиролом и метилакрилатом. Попытка замены катализатора на $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и увеличение температуры до 125°C также не привели к увеличению выхода продуктов кросс-сочетания.

Основываясь на реакции Хека С-6-тозилата линейного фурукумарина псоралена **105** и ангулярного фурукумарина ангелицина **106** авторы работы [121] успешно получили соответствующие 6-ацетилфурукумарины **107** и **108**, используя каталитическую систему $\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{dppf}$, основание $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ в ДМФА, ранее примененную для синтеза 4-ацетоксикумаринов на основе разнообразных 4-тозилоксикумаринов (схема 44).



Выходы 6-ацетилфурокумаринов составили соответственно 76 и 81%, однако реакция потребовала чуть более длительного времени проведения по сравнению с аналогичной реакцией 4-тозилоксикумаринов, описанной ранее.

Таким образом, в приложении к кумаринам реакция Хека применяется для синтеза алкенильных производных по положениям С-3, С-4 и С-7 кумаринового и С-4, С-5 фурокумаринового остова. Среди источников палладия ведущее место по-прежнему занимает $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, использование которого показывает хорошие результаты как для проведения классической реакции Хека 3-бромкумаринов, 4-тозилоксикумаринов и фурокумаринов, так и для окислительного варианта реакции Хека с арилборными кислотами, а также внутримолекулярной реакции образования пиридикумаринов, причем использование $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ приводит к высоким выходам продуктов как в присутствии фосфиновых лигандов, так и без них. Для окислительного варианта реакции Хека также используется $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$, однако его применение описано только для С-6,7-замещенных кумаринов вследствие высоких температур проведения реакции. Среди оснований чаще используются триэтиламин, изопропилдиэтиламин и K_2CO_3 , более сильные основания в реакции кросс-сочетания Хека практически не применяются. Широко используется проведение реакции в условиях микроволнового излучения и отсутствии лигандов, а также с участием хиральных комплексов палладия, например, с кобальтом.

1.4. Модификация кумаринового остова с помощью реакции Бухвальда-Хартвига

Реакция Бухвальда-Хартвига - катализируемое комплексами палладия образование связи С- N путем кросс-сочетания аминов с арилгалогенидами - является одним из важнейших подходов в синтезе аминопроизводных для широкого круга органических субстратов [171-173]. На сегодняшний день разработаны эффективные методики катализируемого палладием арилирования аминов и спиртов арилгалогенидами или сульфонатами, предложены механизмы протекания процесса, большие успехи достигнуты в улучшении катализаторов и конструировании лигандов [172].

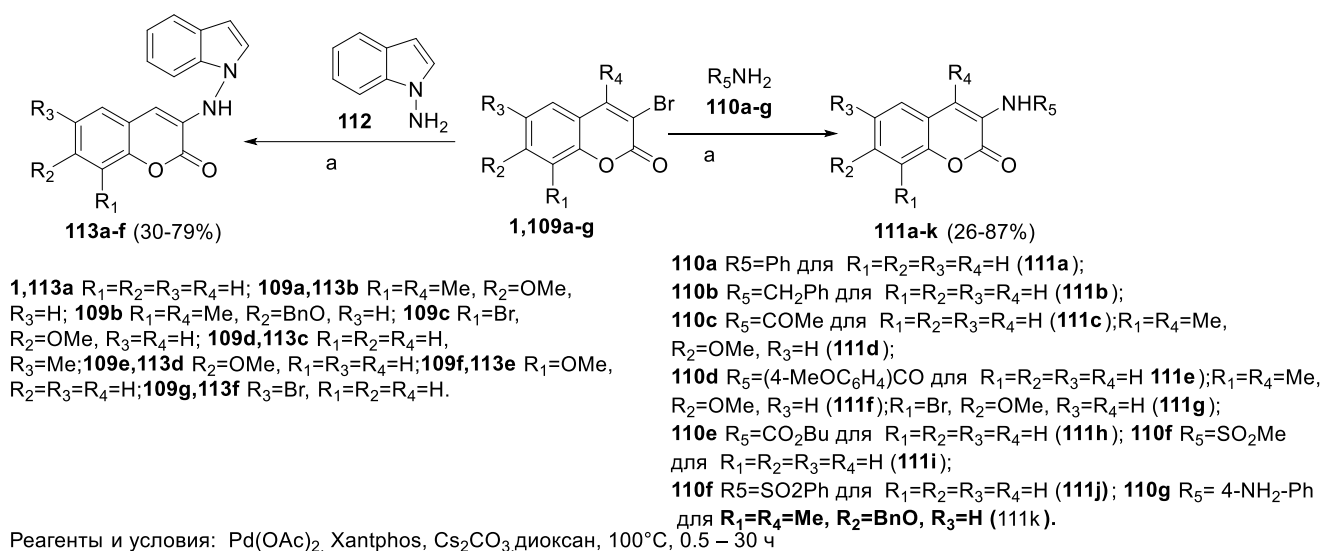
Для кумаринов наиболее подробно описано аминирование 3-бромкумаринов в присутствии различных палладиевых каталитических систем, а также синтез 7-аминокумаринов на основе С-7 трифлата кумаринов, примеры получения 4-аминокумаринов исчисляются всего несколькими примерами, которые будут рассмотрены в настоящей главе.

Так, в работе [174] реакция палладий-катализируемого аминирования была успешно использована для получения широкого круга 3-амино-, 3-амидо- и 3-сульфамидокумаринов на основе различных С-6, С-7-замещенных 3-бромкумаринов **1**, **109a-c**. Указанный подход включал в себя нагревание 3-бромкумаринов **1**, **109a-c**, соответствующего нуклеофила **110a-g** (амина, амида, сульфида или карбамата) в диоксане в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ и основания Cs_2CO_3 и последующее выделение

продукта реакции колоночной хроматографией (схема 45). Помимо этого, было исследовано влияние лигандов на выход продукта аминирования и установлено, что замена бидентатного фосфинового лиганда Xantphos на стерически затрудненный моодентатный лиганд Xrphos приводит к увеличению времени реакции от 30 минут до 1 ч, но достигается высокий выход продукта аминирования, как и при использовании лиганда Xantphos. Использование других бидентатных фосфиновых лигандов таких как DPEphos, BINAP, dppf или dipf является неэффективным, образование продукта аминирования было зафиксировано лишь в следовых количествах.

Также было показано, что замена катализатора на $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, который широко применяется для аминирования галогенаренов [7, 175-178], является не эффективным, выход продукта аминирования составил около 8%. Наконец, использование оснований K_2CO_3 , Na_2CO_3 и K_3PO_4 практически полностью подавляет конверсию исходного бромида, а NaOtBu и KOtBu даже за короткое время и при пониженной температуре приводят к раскрытию лактонового кольца.

Схема 45

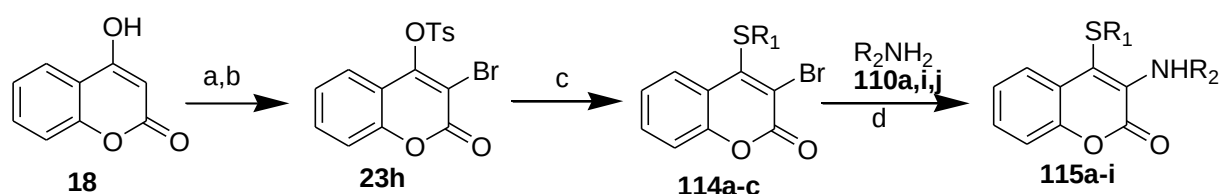


Авторы работы [179] успешно использовали указанные условия для проведения реакции замещенных 3-бромокумаринов **1**, **109a-g** с 1-аминоиндолом **112** (схема 45). Отмечено отсутствие значимого влияния заместителей в кумариновом скелете на выход продукта аминирования. Помимо этого, авторы показали эффективность каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xantphos, Cs_2CO_3 в диоксане для проведения реакций аминирования с другими аминоксололами. Так, 1-аминобензимидазолы, 1-аминоиндазолы и 1-аминоазаиндолы в реакциях каталитического аминирования с различными гетероциклическими партнерами (кумаринами, хинолинами), гладко приводят к соответствующим N-замещенным аминоксололам с выходами от 54 до 80%.

Интересным является описанное в работе [180] аминирование 3-бром-4-сульфанилоксикумаринов **114a-c** (получают взаимодействием 3-бром-4-

тозилоксикумарина **23h** с соответствующими 2-бромбензотиолами в присутствии триэтиламина) различными замещенными анилинами **110a,i,j** в присутствии каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, K_2CO_3 в толуоле при 80°C . Несмотря на то, что при аминировании замещенных 3-бромкумаринов **1**, **109a-g** данный катализатор оказался неэффективен, в реакциях 3-бром-4-сульфанилоксикумаринов **114a-c** с анилинами **110a,i,j** он показал хорошие результаты, выходы целевых 3-амино-4-сульфанилоксикумаринов **115a-i** составили от 62 до 96% (схема 46). Примечательно, что возможно проведение реакции каталитического аминирования даже при комнатной температуре, однако требуется весьма продолжительное время (96 ч). Авторы также провели скрининг других растворителей, таких как ДМФА, ДМСО, диоксан и ТГФ, только диоксан оказался не менее эффективным, чем толуол, и привел к сопоставимому выходу целевого продукта (70%).

Схема 46

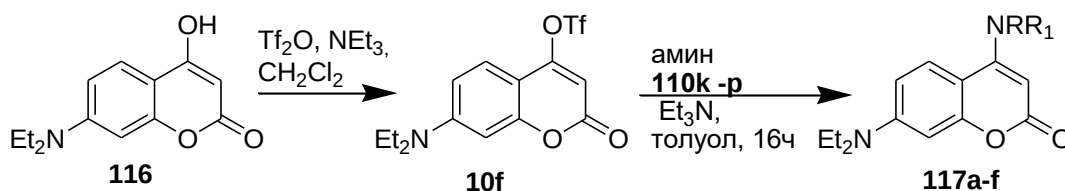


110i, 114a, 115a-c $\text{R}_1=2\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2=4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$; **110a, 114b, 115d-f** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{Ph}$;
110j, 114c, 115g-i $\text{R}_1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2=4\text{-FC}_6\text{H}_4$.

Реагенты и условия: а) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, NBS; б) TsCl, Et_3N ; в) соотв. тиол, Et_3N , CH_2Cl_2 ;
 д) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, K_2CO_3 , толуол, 80°C

Наилучшие результаты в данном исследовании были получены, когда в качестве субстратов использовались анилины с электронодонорной группой в ароматическом кольце. Например, соединение **114b** реагировало с п-анизидином, что приводило к соответствующему продукту **115a** с выходом 96%, в то время как выход продукта **115g** с 4-фторанилином **110j** составил только 77%. Хорошие результаты дает использование в указанной реакции бензиламина **110a**, выход целевых 3-аминокумаринов **115d-f** составил 62%-64%.

Для синтеза 4-аминокумаринов в качестве исходного соединения описано применение соответствующего трифлата, легко получаемого из доступного 4-гидроксикумарина **18**. Однако, если для реакций кросс-сочетания Хека, Сузуки и Соногаширы указанного соединения использовались различные каталитические системы на основе палладия, то в реакциях аминирования трифлат кумарина **10f** проявил столь высокую активность, что его реакция с аминами протекала при кипячении реагентов в толуоле в присутствии триэтиламина [181] (схема 47).

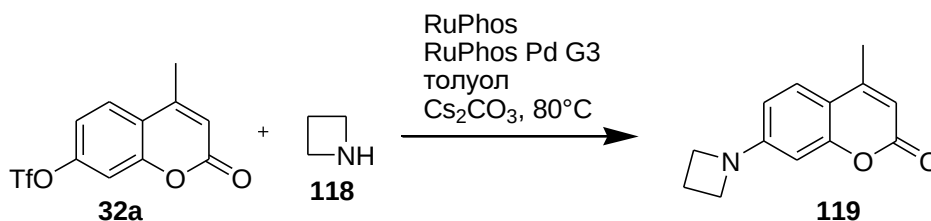


110k, 117a $\text{RR}_1 = \text{морфолин}$; **110l, 117b** $\text{RR}_1 = \text{пиперидин}$; **110m, 117c** $\text{RR}_1 = \text{NEt}_2$;
110n, 117d $\text{RR}_1 = \text{NBn}_2$; **110o, 117e** $\text{RR}_1 = \text{эфедрин}$; **110p, 117f** $\text{RR}_1 = \text{Leu-OMe}$

Наиболее высокие выходы отмечены для реакций с гетероциклическими аминами морфолином **110k** и пиперидином **110l** (98 и 95% соответственно), для дибензиламина **110n** выход продукта аминирования **117d** составил 60%. Таким образом, трифлат кумарина **10f** способен вступать в прямую реакцию нуклеофильного замещения без участия палладиевых катализаторов.

Трифлаты кумаринов также используются и для синтеза аминопроизводных по положению С-7. Описан синтез 7-азетидин-4-метилкумарина с использованием каталитической системы RuPhos/RuPhosPdG3 и Cs_2CO_3 в толуоле или диоксане при 80°C [182]. Ранее эта система успешно применялась для синтеза различных азиридиновых производных, интересных для изучения их флуоресцентных свойств [183]. Авторы показали, что проведение реакции 4-метил-7-трифторметансульфонилокумарина **32a** с азетидином **118** приводит к продукту аминирования **119** с выходом 65% (схема 48).

Схема 48



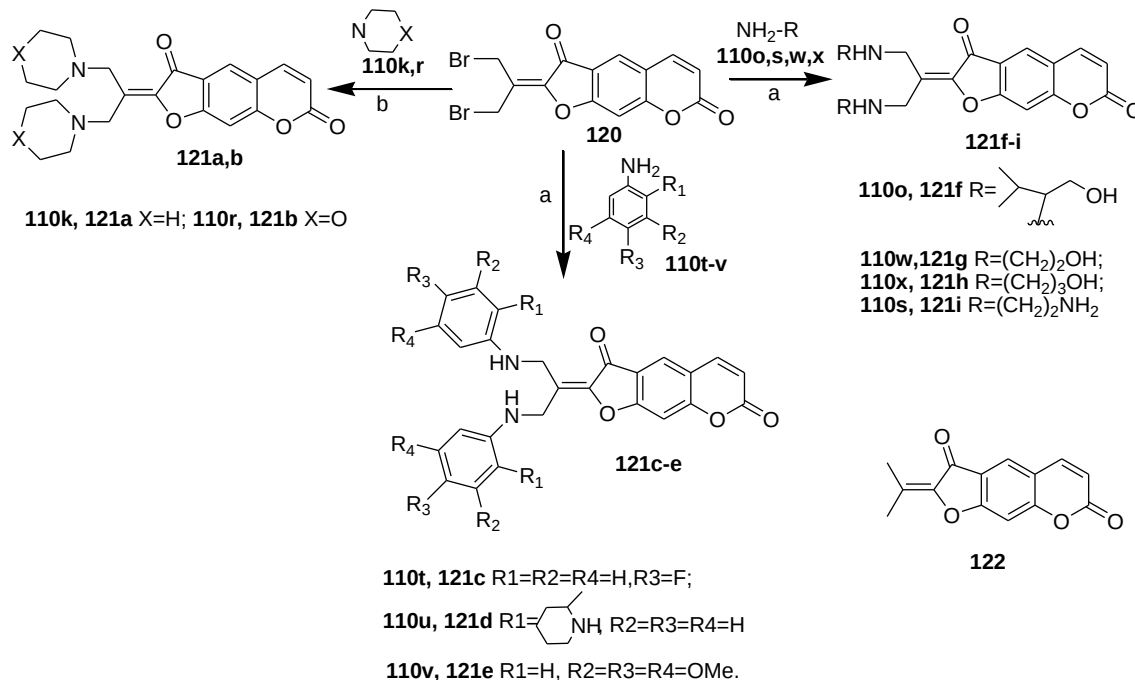
Интересно отметить, что для 3-карбокситрифторметансульфонилокси или йодкумаринов проведение реакции палладий-катализируемого аминирования оказалось невозможным ни в присутствии стандартных каталитических систем на основе палладия, успешно используемых для широкого круга субстратов и различных уходящих групп [184], ни в присутствии меди [185], что является альтернативным методом проведения аминирования Бухвальда-Хартвига для ароматических субстратов. Авторам работы [186] не удалось установить причину неэффективности данного подхода для модификации указанных исходных кумаринов.

1.4.1. Палладий-катализируемое аминирование фурукумаринов

Информация о применении этого метода модификации к фурукумаринам весьма ограничена. Так, подробно рассмотрено аминирование 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)-2Н-

фууро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-диона **120**, синтез которого описан в работе [187]. В работе [188] нами изучено палладий-катализируемое аминирование указанного дибромида различными линейными, ароматическими, гетероциклическими, а также макроциклическими полиаминами (схема 49). Было показано, что оптимальной каталитической системой для реакций с линейными и ароматическими аминами является $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$, основание Et_3N (1.3 экв.) в ДМФА, где выходы продуктов аминирования составили 45-72%. Использование $\text{Pd}(\text{dba})_2$ и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ оказалось не эффективным, как и применение более сильного основания $t\text{-BuONa}$, в случае которого наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси и следовые количества продуктов аминирования. Среди лигандов только использование $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ показало результаты, сравнимые с BINAP. Стоит отметить, что реакция дибромида **120** с циклическими вторичными аминами морфолином **110k** и N-метилпиперазином **110r** характеризуется меньшими выходами продуктов аминирования **121a,b** (22 и 34% соответственно). Попытка увеличения количества катализатора (4/8 мол. %), а также добавление морфолина через 30 мин после смешения кумарина, катализатора и основания, согласно рекомендациям, приведенным в работе [186], не приводило к увеличению выхода аминопроизводных кумаринов. Также примечательно, что при проведении реакции дибромида **120** с этилендиамином **110s** в качестве единственного продукта получали 2-[1,3-бис(2-аминоэтиламино)пропан-2-илиден]ореозелон **122**; образования дикумариновых соединений или продуктов циклизации не наблюдалось.

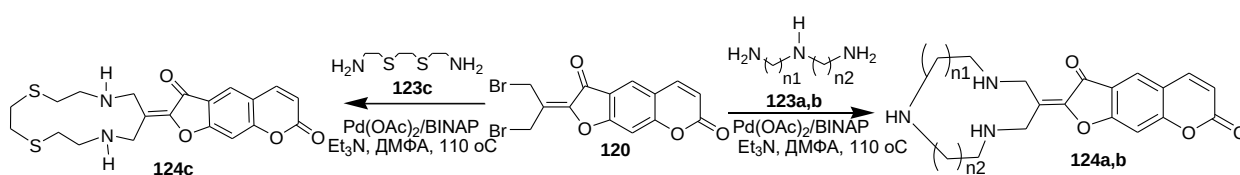
Схема 49



Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP, Et_3N , ДМФА, 110°C ; б) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(o\text{-Tol})_3\text{P}$, Et_3N , ДМФА, 110°C ;

В связи с интересом, проявляемым к гибридным макроциклическим азотсодержащим соединениям, в том числе природным [190-191], авторами была исследована возможность получения полиаминов, содержащих кумариновый фрагмент, путем аминирования дибромкумарина **120** полиаминами - спермидином **123a**, спермином **123b** и гетероатомным дитиadiaмином **123c** (схема 50). Так, взаимодействие дибромидом с указанными аминами в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ (4/8 мол%) и Et_3N в качестве основания при нагревании до 110°C в течение 6 ч во всех случаях приводило к макроциклическим производным **124a-c** с выходами от 44 до 60%. Характерно, что при проведении указанных реакций каталитического аминирования в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$ (2/8 мол%) наблюдается значительное снижение выходов макроциклических соединений для всех использованных аминов.

Схема 50



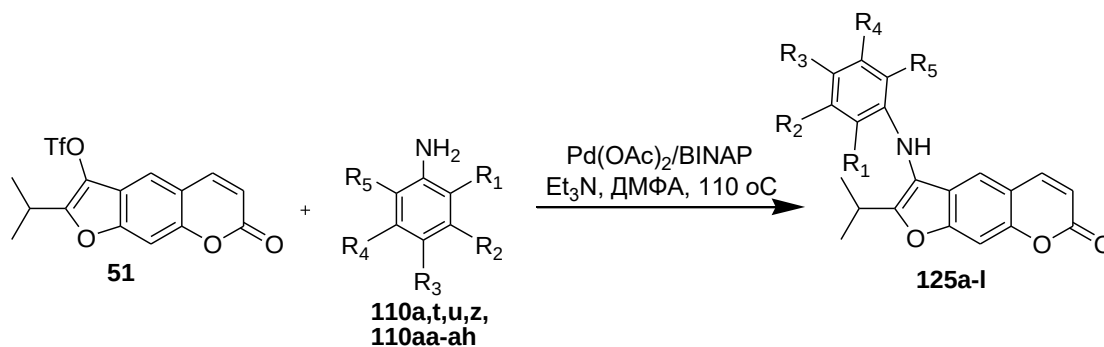
Взаимодействие дибромидом **120** со спермидином **123a** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ и Et_3N привело к образованию продукта аминирования в виде макроциклического соединения **124a**, (общий выход 55%), представляющего собой неразделимую смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров (соотношение 1:1). Стоит также отметить, что образование дикумариновых производных для указанных реакций не наблюдалось.

Помимо модификаций фурукумаринового остова по положению С-2 описаны примеры каталитического аминирования по положению С-3. В качестве исходного соединения был выбран трифлат ореозелона **51**, проявивший высокую активность в палладий-катализируемых реакциях кросс-сочетания Хека и Сузуки [69,168]. Было исследовано аминирование соединения **51** различными ароматическими и гетероциклическими аминами, в том числе аминами пенамового и ценамового типов [191].

Подбор условий реакции проводили на примере аминирования трифлата ореозелона **51** 2-пиперидиноанилином **110u** (схема 51). В качестве источника палладия использовали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; в качестве лигандов – BINAP, (*o*-Tol) $_3\text{P}$, Xantphos, *t*-Bu $_3\text{P}$. При проведении реакции в ДМФА в присутствии триэтиламина (1.3 экв.) (115°C , 7 ч) выход 3-2 [(2-пиперидин-1-ил)фениламино]-7Н-фуро[3,2-*g*]хромен-7-она **125a** составил 64, 58, 50 и 26% соответственно. В последнем случае дополнительно выделили 8% трифлата **51**. Замена основания на Cs_2CO_3 также не привела к увеличению выхода продукта аминирования. Наиболее эффективным оказалось использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

/BINAP и триэтиламина в качестве основания, в которой был синтезирован широкий круг 3-аминокумаринов **125a-l**

Схема 51



110a, 125a $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$; **110t, 125b** $R_1=R_2=R_4=R_5=H, R_3=F$;

110u, 125c $R_1=HN$ (пиперидин), $R_2=R_3=R_4=R_5=H$;

110z, 125d $R_2=Cl, R_1=R_3=R_4=R_5=H$; **110aa, 125e** $R_2=Cl, R_1=R_3=R_4=R_5=H$;

110ab, 125f $R_1=F, R_2=R_3=R_4=H, R_5=CF_3$; **110ac, 125g** $R_1=CF_3, R_2=R_3=R_5=H, R_4=F$;

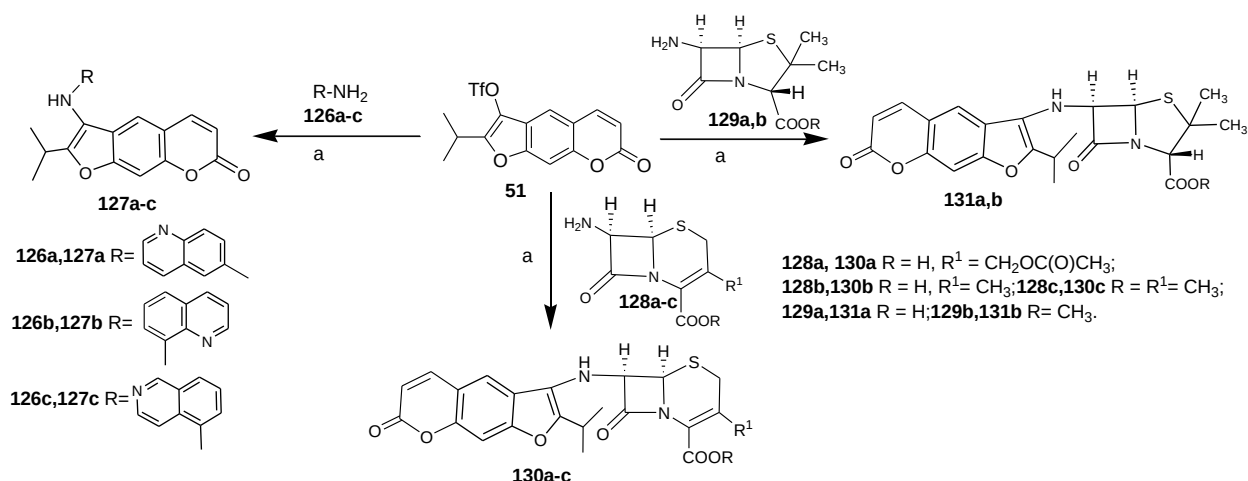
110ad, 125h $R_1=CF_3, R_2=R_4=R_5=H, R_3=F$; **110ae, 125i** $R_2=CF_3, R_3=F, R_1=R_4=R_5=H$;

110af, 125j $R_2=CF_3, R_3=CH_3, R_1=R_4=R_5=H$; **110ag, 125k** $R_2=CF_3, R_3=SCH_3, R_1=R_4=R_5=H$;

105ah, 120l $R_1=$ морфолино, $R_4=CF_3, R_2=R_3=R_5=H$; **105ai, 120m** $R_1=N(CH_2)_5, R_2=R_3=R_4=H, R_5=CF_3$.

Установлено, что выход продукта аминирования зависит от структуры анилина (электронных эффектов заместителей, содержащихся в ароматическом кольце). Так, наибольший выход целевого соединения (74%) и самое короткое время реакции было зафиксировано для замещенного анилина **110ag**, содержащего в *p*-положении тиометильную группу. Высокий выход продуктов аминирования отмечался также для анилина **110a**, 2-(пиперидил)анилина **110u** и 5-метил-3-трифторметиланилина **110af**. Наличие электроакцепторных заместителей в молекуле анилина в орто- и мета-положении приводило к снижению выхода продуктов, наибольшее снижение выхода наблюдалось при аминировании трифлата **51** анилинами, содержащими в орто- и пара-положениях два электроакцепторных заместителя.

Помимо этого, авторами проведена реакция каталитического аминирования с участием аминоксанолинов **126a,b** и 5-аминоизохинолином **126c** в подобранной выше каталитической системе. Продукты аминирования были получены со средними выходами от 32 до 48% (схема 52).



a - Pd(OAc)₂, BINAP, Et₃N, ДМФА

Еще одним интересным примером является аминирование трифлата ореозелона аминами пенамового и ценамового типов [192-194]. Так, в подобранной ранее каталитической системе Pd(OAc)₂, BINAP, Et₃N в ДМФА были успешно проведены реакции аминирования с 6-аминопенициллановой кислотой или её метиловым эфиром **129a,b**, с 7-аминоцефалоспоровой или 7-аминодезацетоксицефалоспоровой кислотами **128a,b**, а также метиловым эфиром 7-аминодезацетоксицефалоспоровой кислоты **128c**, которые приводили к соответствующим кумариноцефалоспоромам **130a-c** и **131a,b** с выходами от 36 до 42%. Попытка замены основания на диизопропиламин также не привела к увеличению выхода продуктов.

Таким образом, несмотря на активное исследование реакции Бухвальда-Хартвига, не так много примеров обнаруживается в приложении к кумаринам и фурукумаринам. Наиболее описанной является модификация кумаринов по положению С-3 на основе соответствующего бромиды, а также синтез С-7 аминокумаринов, где в качестве субстрата используется трифлат, для которого показана возможность проведения реакции без участия катализаторов кипячением реагентов в присутствии триэтиламина. Для других субстратов, в том числе, фурукумаринов, качестве источника палладия упоминается исключительно Pd(OAc)₂ в комбинации с разнообразными лигандами, использование Pd₂(dba)₃ является менее эффективным. Среди лигандов наилучшие результаты показывают BINAP и Xantphos, использование (o-tol)₃P и t-Bu₃P оказывается менее предпочтительным. В целом, палладий-катализируемое аминирование позволяет получить широкий круг производных фурукумаринов как по положению С-3, так и диаминопроизводных, с сохранением фуранового цикла.

1.5. Каталитические методы образование дополнительных циклов (реакции внутримолекулярной циклизации и циклоприсоединения)

Кумарины, конденсированные с другими ароматическими единицами, недавно стали одной из наиболее популярных тем для исследований в своей области. Синтез таких соединений частично основан на классических методологиях, например, таких как реакция Пехмана [195] или метод Маклеода для фурукумаринов [73]. Применение указанных методов с одной стороны открывает широкие возможности для синтеза кумаринов и фурукумаринов из простых органических веществ, но с другой стороны, они имеют ряд существенных ограничений, связанных с большим количеством стадий и довольно жесткими условиями проведения реакций. В последние годы активно развиваются альтернативные методы модификации кумаринов для получения новых аннелированных производных. В качестве исходных соединений чаще всего упоминается 4-гидроксикумарин и его производные. Условно наиболее широко используемые методы модификации кумаринов с образованием дополнительного цикла можно разделить на две большие группы: аннелирование нового цикла по связи С-3-С-4 лактонового кольца кумарина и введение циклического фрагмента по ароматическому кольцу. В данной главе будет рассмотрена методология синтеза указанных производных с использованием последовательностей различных реакций кросс-сочетания, каталитического аминирования, внутримолекулярного дегидросочетания, а также циклоприсоединения.

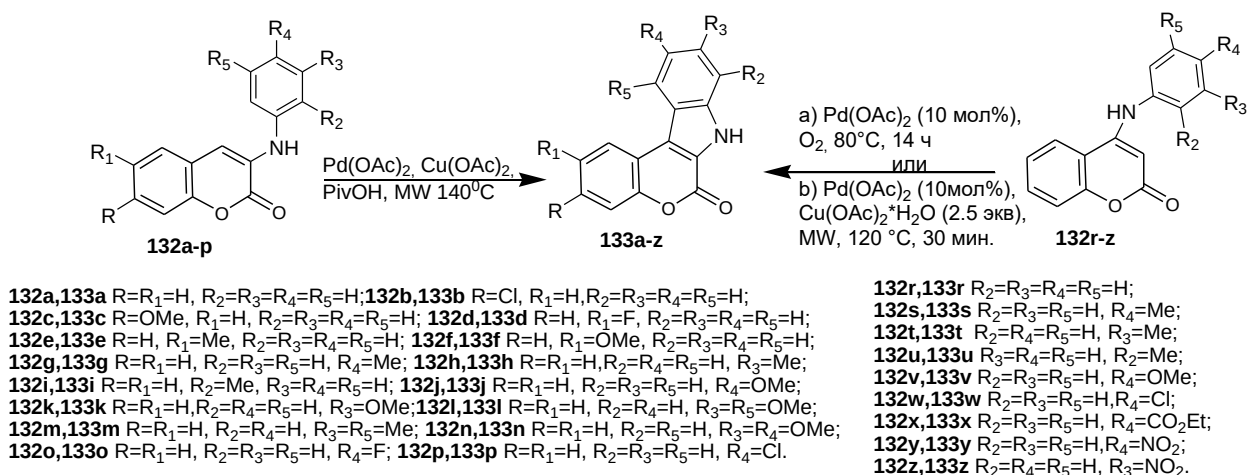
1.5.1. Синтетические методы аннелирования нового цикла по положениям С3-С4 лактонового кольца кумаринов

Кумарин-замещенные полигетероциклы являются очень интересным и важным фармакофорным фрагментом, встречающимся во многих природных соединениях [196-199]. Так, например, фрагменты пирроло[2,3-с]кумарина можно встретить в природных морских алкалоидах хламелларине [200-201] и нингалине [202-203], многообещающих противоопухолевых агентах. Однако в литературе известно всего несколько примеров синтеза таких соединений на основе кумаринов. Среди них основным является внутримолекулярная лактонизация соответствующих 3-арилиндол-2-карбоксилатов, так, описано формирование лактона из 3-(о-галогенфенил)индол-2-карбоксилатов или 3-(о-галогенфенил)индол-2-карбоновых кислот в присутствии солей меди (I) (CuTC) в условиях микроволнового излучения (200-300°C) [204-205]. Также упоминается успешный синтез библиотеки индоло[2,3-с]кумаринов с помощью лактонизации предварительно синтезированных 3-арилиндол-2-карбоксилатов. Однако стоит отметить, что методика синтеза указанных промежуточных соединений включает в себя минимум 4 стадии, начиная с защищенных гидроксibenзальдегидов или коммерчески доступных бензальдегидов и этилазидоацетата [206]. Помимо этого, в работе [207] описан пример

синтеза индоло-кумарина с использованием LDA-индуцированной миграции карбамоила. Общность всех вышеупомянутых способов заключается в создании лактонового кольца кумарина в изо-азакуместанах, что часто требует многостадийных превращений для доступа к предварительно функционализированным субстратам и довольно жестких условий реакции. Таким образом, разработка методологии синтеза полигетероциклических производных на основе доступных кумаринов без использования труднодоступных промежуточных соединений является актуальной задачей.

Для синтеза индоло[2,3-с]кумаринов авторы работы [208] предлагают использовать доступные 3-(фениламино)-2Н-хромен-2-оны **132a-p**, легко получаемые палладий-катализируемым аминированием 3-бромкумарина **1** [174]. Используя $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ как катализатор, AgOAc или воздух в качестве окислителя, в присутствии или отсутствии основания CsOAc при 100°C был успешно синтезирован индоло[2,3-с]кумарин **133a** с выходом от 17 до 23%. С целью повышения выхода условия реакции были оптимизированы, после скрининга возможных растворителей (AcOH , PivOH), окислителей (воздух, AgOAc , MnO_2 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) и оснований (CsOAc , KOAc , NaOAc , Cs_2CO_3 , K_2CO_3) были выбраны условия $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мол %), окислитель $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и PivOH в качестве растворителя. Стоит отметить, что присутствие основания практически не оказало влияния на выход индоло-кумаринов, а проведение реакции в условиях микроволнового излучения приводило к сокращению времени взаимодействия и высокому выходу продуктов циклизации (схема 53).

Схема 53



Интересными являются наблюдения авторов о влиянии положения и природы заместителей как в кумариновом остоле, так и в анилине. Так, установлено, что субстраты, содержащие электронодонорные группы (Me , OMe) или электроноакцепторные заместители (F , Cl) в различных положениях ароматического кольца способствуют облегчению внутримолекулярного кросс-дегидросочетания, приводя к соответствующим циклическим

продуктам с высокими выходами (60-93%). Когда в реакцию вступают *m*-Me или *m*-OMe-замещенный анилин, продукт циклизации образуется в виде только одного изомера с выходами от 77 до 88%. Примечательно, что даже хлор-замещенные субстраты легко вступают в реакцию кросс-дегидросочетания, давая продукты циклизации со средними выходами (46-60%). Кумарины, содержащие заместители различной электронной природы по положениям С-6 и С-7, также активно вступают в указанную реакцию, позволяя получать широкий круг индол[2,3-с]кумаринов как с донорными, так и с акцепторными группами в кумариновом остове. Таким образом, была показана эффективность данного синтетического подхода, его атомоекономичность и толерантность к большому числу функциональных групп для простого и удобного конструирования разнообразных N-незащищенных изо-азакуместанов (индоло[2,3-с]кумаринов) с высокими выходами.

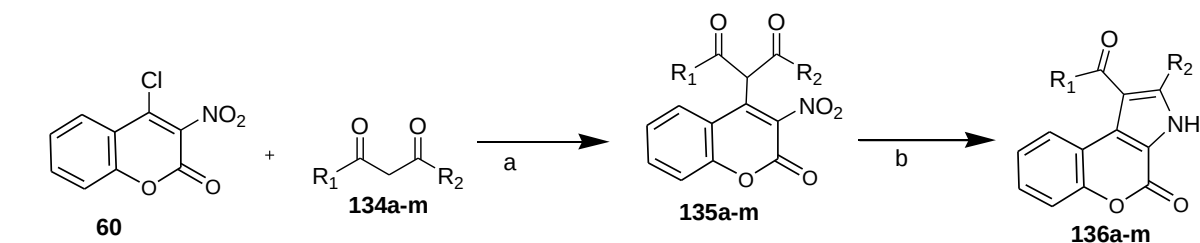
Альтернативным подходом к синтезу индоло[2,3-с]кумаринов является использование в качестве исходных соединений не 3-ариламинокумаринов, а полученных на основе доступного 4-гидроксикумарина через стадию бромирования и палладий-катализируемого аминирования 4-ариламинокумаринов [209]. Для проведения реакций внутримолекулярной циклизации авторы использовали два типа условий - Pd(OAc)₂, кислород в качестве окислителя, в различных растворителях (ледяная AcOH, PivOH, ДМФА, смесь ДМФА-AcOH) с добавкой основания K₂CO₃ или при его отсутствии при 80°C, и в системе Pd(OAc)₂, окислитель Cu(OAc)₂·xH₂O в условиях микроволнового излучения при 120°C. Оба метода давали продукты циклизации с достаточно высокими выходами при использовании в качестве растворителя AcOH либо смеси AcOH-ДМФА в соотношении 3:1 (схема 53). Стоит отметить, что авторами была предпринята попытка проведения реакции в условиях «one-pot», без промежуточного выделения продукта аминирования: 4-гидроксикумарин **18** растворяли в ДМФА в присутствии Pd(OAc)₂ (3 мол. %), PPh₃ (6 мол. %) и основания K₂CO₃, смесь выдерживалась при 80°C до исчезновения исходного соединения, а затем при той же температуре добавляли еще 7 мол. % Pd(OAc)₂ и кислород в качестве окислителя. Выходы целевых индоло[2,3-с]кумаринов составили от 26 до 50%, что говорит в пользу постадийного проведения реакции аминирования и циклизации.

В работе также приводится возможный механизм, предлагаемый авторами на основании известных литературных данных [139, 210-212], согласно которому реакция протекает через образование промежуточного комплекса кумарин-палладий-фенил, после восстановительного элиминирования которого и образуется целевой индоло[2,3-с]кумарин. Не менее интересными являются подходы к синтезу пирролокумаринов. Подобный фрагмент также широко представлен в различных природных соединениях, обладающих ценными свойствами [196, 212-214]. Однако в литературе представлено всего два пути синтеза подобных производных – формирование пиррольного фрагмента

перегруппировкой Кляйзена [215] или синтез индолов по Фишеру с использованием 3-аминокумарина в качестве субстрата [216]. Однако оба этих метода отличаются невысокими выходами, довольно жесткими условиями и чувствительностью к функциональным группам субстрата и реагента.

В работе [217] для синтеза пирролокумаринов предлагается синтетический подход с использованием реакции циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений с 4-хлоро-3-нитрокумарином **60**, приводящий к соответствующим хромено[3,4-*b*]-пиррол-4(3*H*)-онам **136a-m**, недоступным для получения другими методами. Соединение **60** получается в две стадии из коммерчески доступного 4-гидроxicумарина **18** нитрованием и последующим замещением OH-группы на хлор и уже упоминалось ранее в синтезе 3-аминокумаринов [103]. K₂CO₃ в ДМФА приводит к продукту конденсации **135a** с выходом 85% , последующее восстановление которого Pd/C дает целевой пирролокумарин **136a** с выходом 67% (схема 54). Описанная методика была использована для различных 1,3-дикарбонильных соединений. Так, реакция кумарина **60** с 3-оксоалканоатами **134b-e** и последующее восстановление гладко приводит к соответствующим хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онам **136b-e**. 1,3-дикетоны **135f-i** вступают в конденсацию не менее активно. Стоит отметить, что циклизация соединений **135g,h** протекает региоселективно по более электрофильной кетогруппе (кетогруппа присоединена к алкилу, а не к фенильной группе).

Схема 54



134a,135a, 136a R₁=OMe, R₂=Me; **134b,135b,136b** R₁=OMe, R₂=nPr;
134c,135c,136c R₁=OMe, R₂=iPr; **134d,135d,136d** R₁=OEt, R₂=nBu;
134e,135e,136e R₁=OEt, R₂=⁴-(MeO)C₆H₄; **134f,135f,136f** R₁=R₂=Me;
134g,135g,136g R₁=Ph, R₂=Me; **134h,135h,136h** R₁=Ph, R₂=Et;
134i,135i,136i R₁=R₂=Ph; **134j,135j,136j** R₁=(CH₂)₃, R₂=H;
134k,135k,136k R₁=-CH₂CMe₂CH₂-, R₂=H;
134l,135l,136l R₁=OMeCH₂CO₂, R₂=Me; **134m,135m,136m** R₁=⁴-MeC₆H₄CO₂, R₂=Me

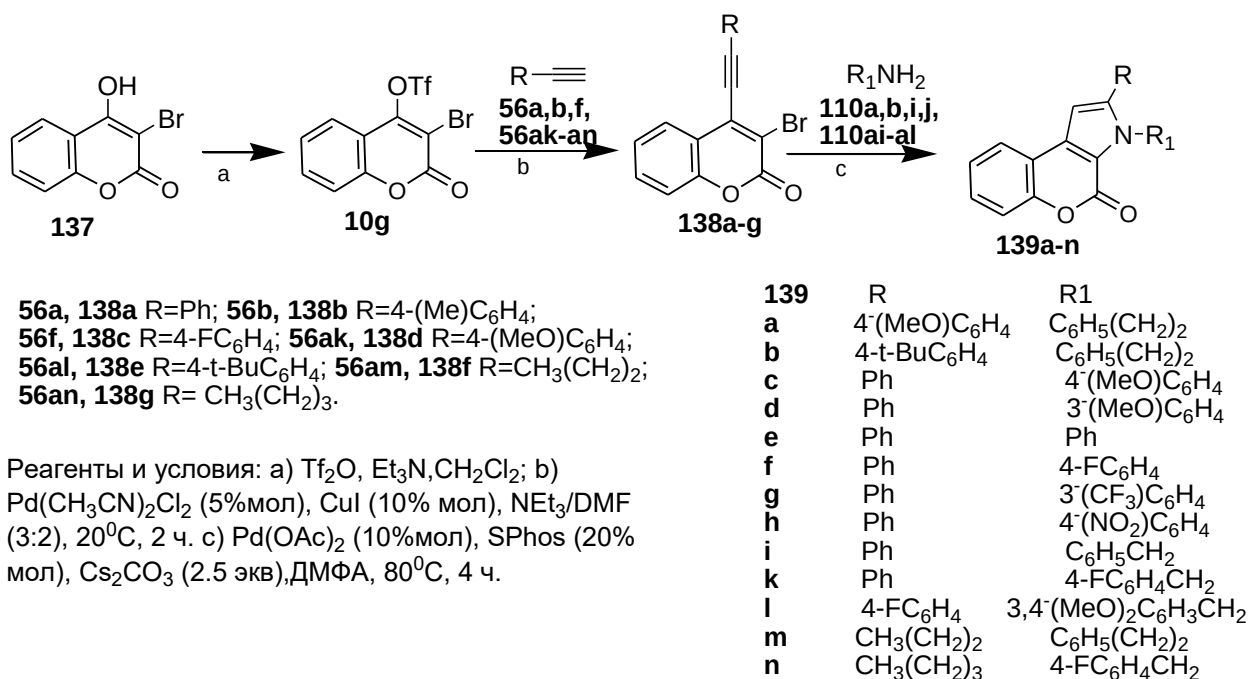
Реагенты и условия: а) ДМФА, K₂CO₃, 20⁰C, 3 ч; б) MeOH, H₂, Pd/C (10 мол %), 20⁰C, 2 дня.

Трициклические продукты **136j,k** получены из циклогексан-1,3-диона **134j** и димедона **134k** соответственно. Взаимодействие кумарина **60** с диметил ацетон-1,3-дикарбоксилатом **134l** дает продукт **135l**, который успешно трансформируется в пирролокумарин **136l**. Выходы продуктов конденсации **135a-m** составили от 56 до 85%, а продуктов циклизации **136a-m** – 41-67%, авторы объясняют это трудностями при выделении продуктов колоночной хроматографией, особенно в случае конечных пирролокумаринов.

Другим синтетическим подходом к получению пирролокумаринов является метод, основанный на Pd-катализируемой домино-реакции C–N

присоединения/гидроаминирования алкинов и аминов. Также на основе доступного 4-гидроксикумарина **18** авторы работы [218] легко синтезировали 3-бром-4-(трифторметансульфонилокси)кумарин **10g** [219], который является удобным субстратом для синтеза различных пирролокумаринов.

На первой стадии с помощью реакции Соногаширы соединения **10g** с терминальными ацетиленами **56a,b,f,aa-an** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, CuI , в смеси $\text{NEt}_3/\text{ДМФА}$ (3:2) были селективно получены 4-алкинилкумарины **138a-g** с выходами 22-75% (схема 55). Стоит отметить, что попытки проведения реакции с использованием $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$ в ТГФ при комнатной температуре приводило к выходам целевых алкинилкумаринов менее 10%. В качестве модельных субстратов для оптимизации условия второй стадии домино-реакции были выбраны соединения **138a** и 4-метоксианилин **110b**. Было установлено, что сильные основания (NaO-t-Bu или KO-t-Bu) приводят к полному разрушению пиррольного кольца и общему осмолению реакционной смеси. Основания средней силы (Cs_2CO_3 , K_2CO_3 и K_3PO_4) позволяют успешно выделить продукты циклизации, причем наилучший выход наблюдается при использовании Cs_2CO_3 , часто применяемого в различных реакциях кросс-сочетания. При проведении реакции в толуоле в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, фосфинового лиганда *SPhos* (2-дицикло-гексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) и Cs_2CO_3 в качестве основания выход пирролокумарина составил около 12%. Замена растворителя на ДМФА позволила увеличить выход до 64%. В подобранных условиях были синтезированы различные пирролокумарины **139a-n** с выходами от 35 до 82%.



Показано, что использование более нуклеофильных анилинов, содержащих электронодонорные заместители, обычно приводит к лучшим выходам, чем использование анилинов, содержащих электроноакцепторные группы, так, не удалось выделить продукт циклизации с 4-нитроанилином **110al**. Алифатические амины также успешно вступают в реакцию с 4-алкинилкумаринами, давая продукты циклизации с высокими выходами. Таким образом, предложенная двухстадийная стратегия синтеза пирролокумаринов на основе доступного 4-гидроксикумарина является удобным и эффективным способом модификации кумаринового остова.

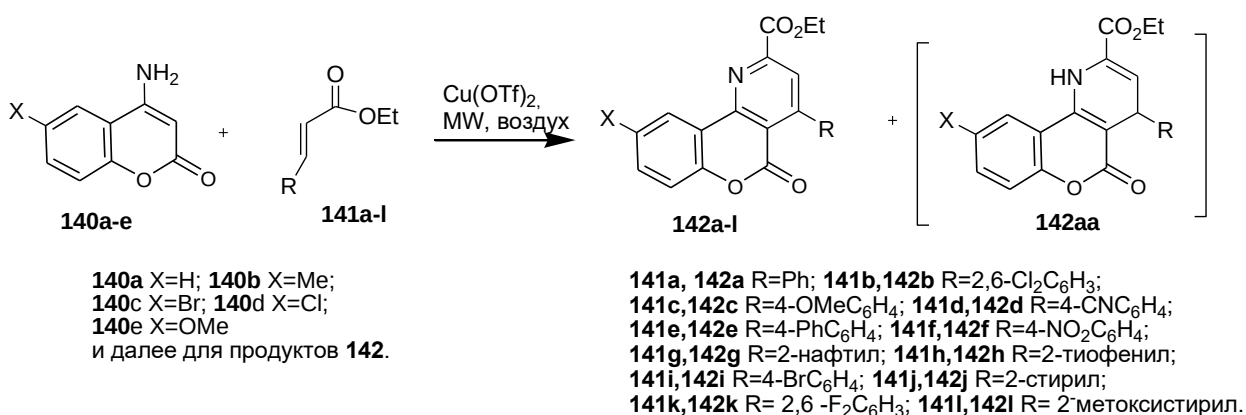
Интересным и важным примером модификации кумаринов является образование дополнительного пиридинового цикла. Чаще всего для получения N-содержащих гетероциклов, включая пиридин, используется катализируемая металлом циклоизомеризация производных N-пропаргил-енамина [220-222]. Для кумаринов известны кислотнo-катализируемые методы конденсации с образованием пиридинового цикла, такие как обработка соответствующего 3-замещенного кумарина BF₃·OEt₂ с последующим окислением [223] и посредством реакции Поварова, катализируемой Yb(OTf)₃ [224], I₂ [225] или CuI-Zn(OAc)₂ [226] с использованием 3-аминокумарина, альдегидов и электронно-обогащенных алкенов или терминальных алкинов в качестве доноров, с последующим окислением молекулярным бромом или кислородом воздуха. Первый подход включает в себя синтез 3-гидроксикумарина на основе α-гидроксибензальдегида по описанной методике [161-162], трехстадийный синтез защищенных аминокетонов [227], конденсацию 3-гидроксикумарина с полученными кетонами и стадию окисления. Несмотря на довольно высокий выход целевых

пиридокумаринов указанный подход не слишком эффективен вследствие его многостадийности, довольно жестких условий проведения реакций, а также труднодоступностью замещенных аминокетонов.

Второй метод синтеза пиридокумаринов помимо уже указанных недостатков отличается весьма длительным временем протекания реакции, так, взаимодействие 3-аминокумарина и 2-(пропаргилокси)бензальдегида давало целевое гетероциклическое производное с выходом 45% через 9 дней. В связи с этим в настоящее время глубоко изучаются альтернативные методы образования пиридинового фрагмента в молекуле кумаринов.

Одним из примеров этих исследований является работа [52], в которой для синтеза пиридокумаринов успешно применяются условия $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -катализируемой реакции гетероаннелирования 4-аминокумаринов и различных γ -арил/стирил/нафтил/гетероарил-замещенных α -кетозэфиров на воздухе. Так, модельная реакция 4-аминокумарина **140a** и этил 2-оксо-4-фенилбут-3-еноата **141a** при 90°C в ксилоле с использованием 10 мол. % $\text{In}(\text{OTf})_3$ в качестве кислотного катализатора Льюиса в открытой атмосфере позволила получить целевой этил-5-оксо-4-фенил-5H-хромено[4,3-b]пиридин-2-карбоксилат **142a** с выходом 45% вместе с дигидрохромено [4,3-b.]пиридином **142aa** с выходом 46% . При увеличении температуры до 120°C в течение 12 ч выход целевого продукта достиг 62%, а при микроволновом излучении 80%-ный выход пиридокумарина **142a** был достигнут всего за 20 мин. Последующий скрининг условий показал, что среди всех известных кислот Льюиса ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Gd}(\text{OTf})_3$, AgOTf , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, FeCl_3 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и CuCl_2), используемых в роли катализатора, наибольшую активность проявляет $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, который не только промотирует стадию присоединения по Михаэлю, но также обеспечивает стадию окислительной ароматизации структуры **142aa** в **142a** в присутствии воздуха (схема 56).

Схема 56



Авторы предлагают возможный механизм протекания данного превращения, так, реакция присоединения Михаэля между 4-аминокумарином **140a** и кетозэфиром **141a** может протекать через активацию кислотой Льюиса $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ с образованием аддукта Михаэля,

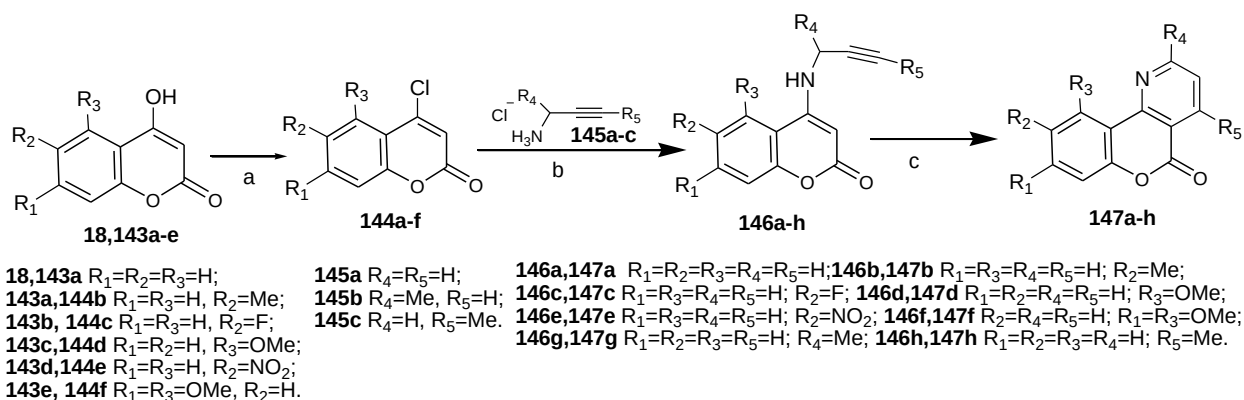
который подвергается внутримолекулярной циклизации с последующим процессом дегидратации/таутомеризации с получением дигидропиридокумарина **142aa**. Наконец, окисление **142aa**, активируемое присутствующим $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, приводит к целевому хромено [4,3-*b*] пиридиному **142a**. Интересно также отметить влияние заместителей в кумарине и кетоэфире на выход продукта циклизации. Так, присутствие MeO- , Ph- , Cl- , F- , Br- , CN- , NO_2 -групп в ароматическом кольце кетоэфиров **141b-f,k** приводит к сокращению времени реакции с 4-аминокумарином **140a**. Электронно-обогащенные заместители (Me , MeO) в положении С-6 кумаринового остова реагируют с кетоэфирами быстрее, чем С-6-хлор или бромзамещенные кумарины.

Альтернативным методом построения пиридокумаринов является реакция циклоизомеризации N-кумаринил пропаргиламина в присутствии AgNO_3 [228]. В качестве исходного соединения были использованы 4-гидроксикумарины **18**, **143a-e**, взаимодействие которых с оксихлоридом фосфора и последующая реакция образовавшихся 4-хлоропроизводных с коммерчески доступными пропаргиламином или бутиниламином гладко приводят к соответствующим N-кумаринил пропаргиламинам **146a-f** или N-кумаринил бутиниламинам **146g-h** [229]. Завершающая стадия описанного подхода к синтезу пиридокумаринов – металл-катализируемая циклизация продуктов **146a-h** в соответствующие гетероциклические производные **147a-h** (схема 57).

Изначально авторы проводили циклоизомеризацию N-кумаринил пропаргиламина **146a** в присутствии AgSbF_6 при нагревании реакционной смеси в ДМСО при 120°C , однако пиридокумарин **147a** был выделен с выходом лишь 60%. Указанный пиридокумарин ранее был синтезирован аза-перегруппировкой Кляйзена в триэтиленгликоле при 220°C с выходом 35% [230]. С целью исследования возможности увеличения выхода пиридокумаринов авторы предположили, что в качестве катализатора можно использовать не только серебро (I), но также золото (I), медь (I), олово (II), индий (III) и железо (III), которые были успешно использованы в качестве высокоактивных катализаторов для циклоизомеризации предшественников N-арилпропаргиламина в гетероциклические хинолиновые структуры [231-234]. Однако в приложении к кумаринам было установлено, что использование AuCl , FeCl_3 или InCl_3 приводит к более медленному протеканию реакции циклоизомеризации, апри участия галогенидов меди (I) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ выход пиридокумарина **147a** составил от 25–58%. В присутствии SnCl_2 реакция циклоизомеризации не протекала. Наилучшие результаты были получены при использовании AgNO_3 и других катализаторов на основе серебра (кроме Ag_2SO_4), которые приводили к целевому пиридокумарину **147a** с выходами от 56 до 80%. Во всех случаях в качестве растворителя использовали ДМСО, поскольку проведение циклоизомеризации в ТГФ, толуоле, диоксане, ацетонитриле и

ДМФА оказывалось менее эффективным, выходы пиридокумаринов составляли от 41 до 54%.

Схема 57



Реагенты и условия: а) $Et_3N, POCl_3$; б) $i-Pr_2EtN$, ДМФА, 800С; в) $AgNO_3$ (0.2 экв.), ДМСО, 120°С, 3 ч

Таким образом, благодаря указанной синтетической методологии, с умеренным или хорошим выходом из простых и легко доступных 4-гидроксикумаринов был успешно синтезирован ряд пиридо[3,2-с]кумаринов, содержащих различные заместители в бензольном или пиридиновом кольце. Стоит также отметить, что используя указанный синтетический подход, авторами в три стадии был получен полинеомарлин С, природный пиридо[3,2-с]кумарин, используемый в китайской народной медицине [235], а также предложен механизм протекания циклоизомеризации пропаргильных производных.

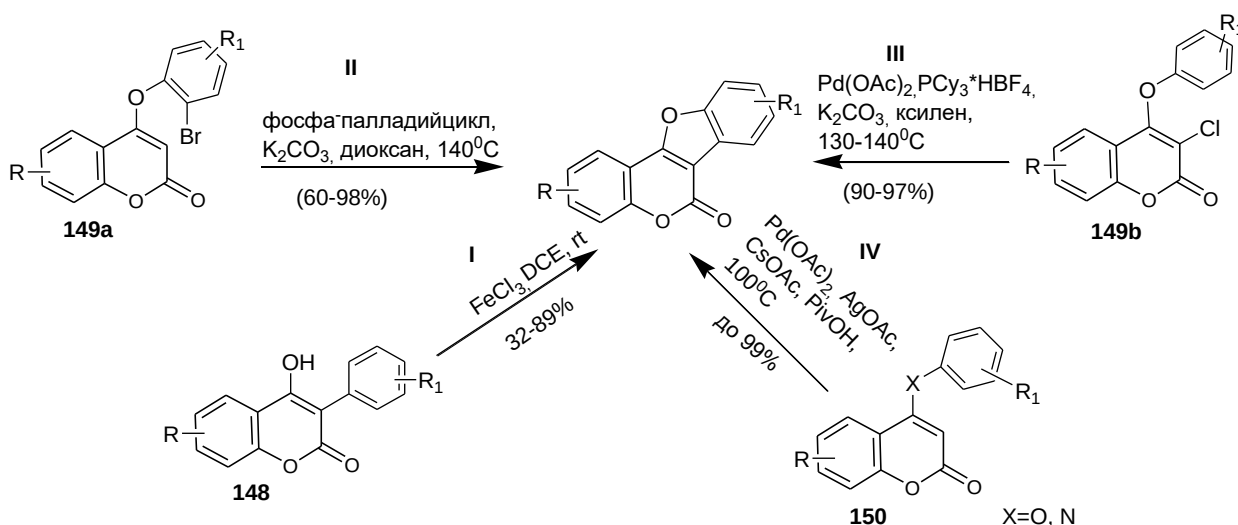
Помимо исследования методов построения азот-содержащих гетероциклических фрагментов не менее интересными являются подходы к образованию кислород-содержащих циклических фрагментов. Для кумаринов чаще всего подобные исследования связаны с синтезом куместанов, фрагменты которых широко распространены в природных биологически активных соединениях [236-238]. Примеров полного синтеза куместана и его аналогов достаточно много, однако они зачастую отличаются многостадийностью, жесткими условиями проведения реакций и часто ограничены по причине отсутствия толерантности к функциональным группам [239-242]. Поэтому разработка новых эффективных методов быстрого конструирования куместана и родственных ему соединений на основе кумаринов имеет большое значение и активно исследуется.

Так, хорошо известен метод построения куместанового фрагмента с использованием внутримолекулярной циклизации 4-гидрокси-3-фенил-2Н-хромен-2-онов **148**, катализируемой $FeCl_3/SiO_2$ [243]. Метод в целом удобен, целевые гетероциклические производные получают с довольно высокими выходами (32-89%), однако трудности возникают с получением функционализированных исходных кумаринов и данный синтетический путь чувствителен к заместителям в ароматическом фрагменте 3-арил-4-

гидроксикумарина, так, авторам не удалось провести циклизацию соединений с *p*-трифтометил, *m*-метокси и *o*-метильными группами (схема 58, метод I).

Еще один вариант образования куместанов – внутримолекулярное прямое арилирование с использованием галоген-функционализированных 4-арилоксикумаринов **149a,b** в качестве субстратов [244-245]. В указанных работах в качестве катализаторов используются системы на основе палладия в присутствии основания K_2CO_3 в диоксане или ксилене при 130-140⁰С, выходы целевых гетероциклических производных составили от 60 до 98% (схема 58, методы II и III). Однако оба указанных пути связаны с необходимостью дополнительной функционализации субстрата, в частности, требуется дополнительное бромирование или хлорирование 4-арилоксикумарина, протекающее со средними выходами. Наиболее удобным является метод, предложенный в работе [246] – внутримолекулярное окислительное кросс-сочетание 4-замещенных кумаринов **150** в присутствии $Pd(OAc)_2$, основания $CsOAc$, окислителя $AgOAc$ в $PivOH$ при 100⁰С (схема 58, метод IV). Интересно отметить, что похожие условия уже упоминались ранее для синтеза индоло-кумаринов на основе соответствующих 3-амино- или 4-аминозамещенных производных [208], однако в указанной работе авторы отмечали необходимость использования микроволнового излучения, тогда как для синтеза куместанов такой необходимости нет.

Схема 58

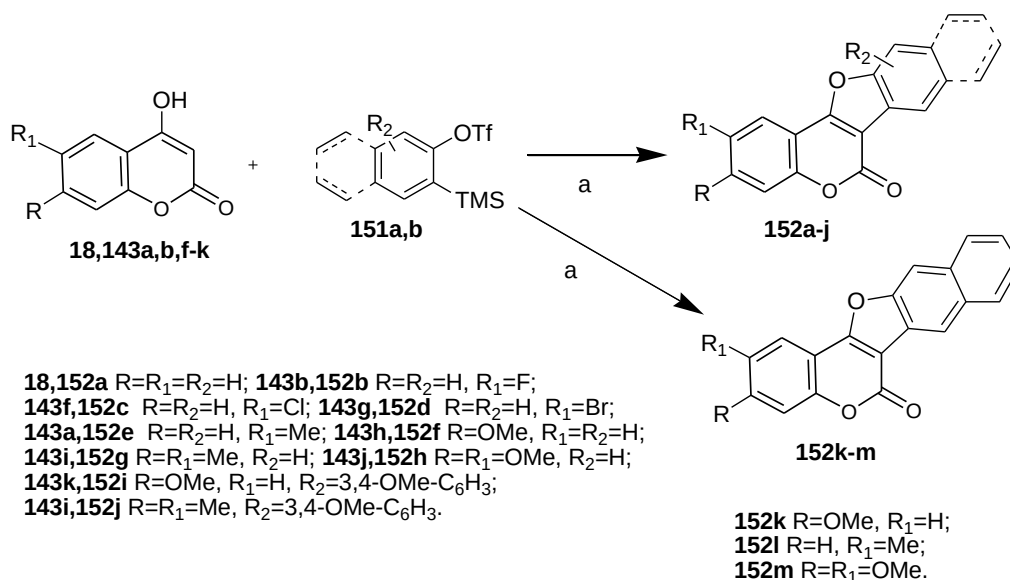


Помимо этого, авторы отмечают, что предложенная методика отличается высокой толерантностью к функциональным группам и широкой областью применения, так, в указанной работе в данных условиях были получены не только куместаны, но и индоло-кумарины.

Перспективным подходом к синтезу куместанов является катализируемая палладием каскадная реакция 4-гидроксикумаринов **18**, **143a,b,f-k** и аринов, генерируемых *in situ* из соединений **151a,b** [247]. Эта стратегия осуществляется посредством активации связи C-

Н/образования связей С-О и С-С в одной реакционной смеси и приводит к хорошим выходам гетероциклических производных. Помимо этого, предлагаемый метод отличается устойчивостью к большому числу функциональных групп (схема 59). В качестве субстратов для модельной реакции авторами были выбраны 4-гидроксикумарин **18** и соединение **151a**. Оптимизация условий показала, что наиболее эффективным является использование $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, катализаторы на основе $\text{Pd}(0)$, $\text{Rh}(\text{III})$ или $\text{Ru}(\text{II})$ приводили к резкому понижению выхода продукта циклизации (39-47%). Среди окислителей (воздух, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ и Ag_2O) был выбран $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, использование $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ и Ag_2O позволило выделить только 15% и 39% продукта соответственно. Стоит отметить, что в отсутствие катализатора и окислителя образование целевого продукта **152a** не наблюдалось даже в следовых количествах. Таким образом, условия $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, окислитель $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, источник фтора CsF и основание NaOAc в CH_3CN были выбраны для дальнейшего проведения реакций. Стоит отметить, что система катализатор $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -окислитель $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ уже упоминалась ранее как одна из наиболее эффективных пар для синтеза индоло-кумаринов.

Схема 59



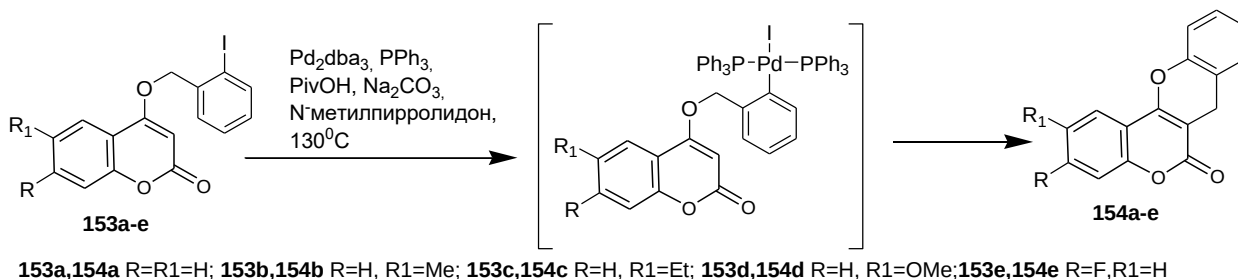
Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CsF , NaOAc , CH_3CN , 120°C .

Примечательно, что взаимодействие *o*-силиларилтрифлатов с 4-гидроксикумаринами, содержащими фтор, хлор, бром, метил или метокси-группы в положениях С-6 и С-7 кумаринового остова, приводит к целевым куместанам с хорошими выходами, что в случае галоген-замещенных кумаринов открывает широкие возможности для дальнейшей модификации полученных производных. Наличие электроноакцепторных групп в 4-гидроксикумарилах дает более высокие выходы куместанов по сравнению с нейтральными или электронодонорными группами в тех же положениях. Дизамещенные силилтрифлаты, как и С-6,7-дизамещенные кумарины, не менее активно вступали в реакцию циклизации в

указанных условиях. Важно отметить возможность использования триметилсилил-2-нафтил-трифторметансульфонатов для синтеза новых замещенных куместанов, однако вследствие π -сопряженной системы в нафталиновом фрагменте, наблюдалось небольшое снижение выходов целевых гетероциклических производных.

В заключение рассмотрения синтетических подходов к получению гетероциклических производных кумаринов следует рассмотреть метод построения 2-пиронового фрагмента с использованием реакции прямого внутримолекулярного арилирования 4-(2-йодобензил)окси-2-кумаринов **153a-d** [248]. Для проведения реакций была использована каталитическая система $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, лиганд PPh_3 в присутствии основания Na_2CO_3 и добавки PivOH в N-метилпирролидоне (схема 60) – условия, успешно применяемые для внутримолекулярного арилирования замещенных пиранов [249]. Так, согласованная реакция металлизации-депротонирования соединений **153a-d** в указанных условиях гладко приводила к кумаринам, содержащих хроменый фрагмент, аннелированный к положениям C3-C4 остова; выходы продуктов составляют от 71 до 86%.

Схема 60



Проведя изучение механизма указанной реакции, авторы показали, что циклизация соединений **153a-e** в конечные продукты **154a-e** протекает через промежуточное образование палладиевого интермедиата, который далее претерпевает стадию окислительного присоединения. В пользу предлагаемого механизма говорит также необходимость добавки PivOH для успешного образования нового гетероцикла.

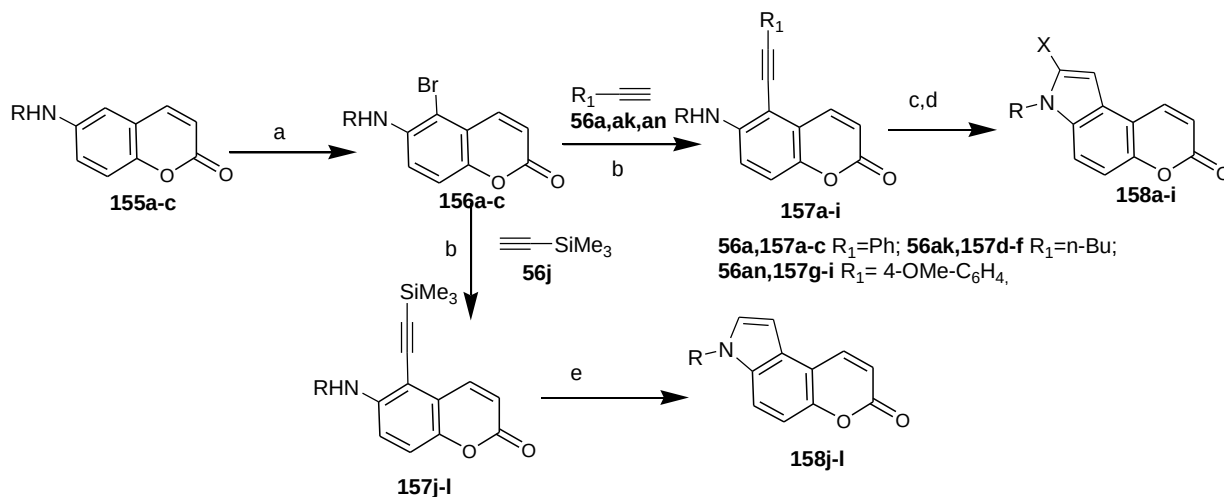
1.5.2. Синтетические подходы к построению новых гетероциклических фрагментов по ароматическому кольцу кумаринов

В настоящем разделе представлены основные подходы аннелирования новых гетероциклических фрагментов по ароматическому кольцу кумарина (положения C-5-C-6 или C-6-C-7). Как и для положений C-3-C-4 лактонового кольца, основным подходом к синтезу гетероциклических производных является реакция внутримолекулярной циклизации с участием содержащего гетероатом нуклеофила и углерод-углеродных ненасыщенных связей. Хорошо известны методы внутримолекулярного гидроаминирования алкинов с использованием солей индия [250], ртути [251], меди [252],

цинка [253], иридия [254], родия [255] или платины [256], описано несколько методов, которые позволяют проводить циклизацию незащищенных аминов [267-258]. Однако в приложении к кумаринам наиболее широко применяется проведение реакции в присутствии палладия и меди.

Для синтеза пирроло-кумаринов, аннелированных по ароматическому кольцу кумарина, используется уже описанный выше подход, основанный на последовательности реакции каталитического аминирования, реакции Соногаширы и последующей внутримолекулярной циклизацией полученных производных. В работе [259] с помощью указанной методологии были успешно синтезированы различные пирроло-кумарины **158a-l** в присутствии 50 мол. % CuI (схема 61). Исходные 6-аминозамещенные кумарины **155a-c** были синтезированы по известным методикам. Далее реакция кросс-сочетания Соногаширы в каталитической системе Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI в смеси растворителей DMF/THF/Et₃N (5:3:2) давала соответствующие 5-алкинил-6-амино-производные **157a-l** с выходами от 70 до 80%. Проведение реакции Соногаширы в других растворителях (ТГФ, ацетонитрил) не приводило к удовлетворительным результатам. Подбор условий для следующей стадии циклизации показал, что в присутствии других источников йода (I₂, NIS, TBAI) реакция не протекала, либо целевой пирроло-кумарин был зафиксирован лишь в следовых количествах.

Схема 61



155a, 156a, 157a-c, 158a-c, 157j, 158j R=Et; **155b, 156b, 157d-f, 158d-f, 157k, 158k** R=Me; **155c, 156c, 157g-i, 158g-i, 157l, 158l** R=H;

Реагенты и условия: а) NBS, CH₃CN; б) соответствующий ацетилен, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, Et₃N–DMF (2:5), 120°C, 1.5 ч; в) AuCl₃, EtOH, 80 °C; д) PdCl₂, FeCl₃, 1,2-дихлорэтан; е) ДМФА, 50 мол % CuI, нагревание, 1 ч.

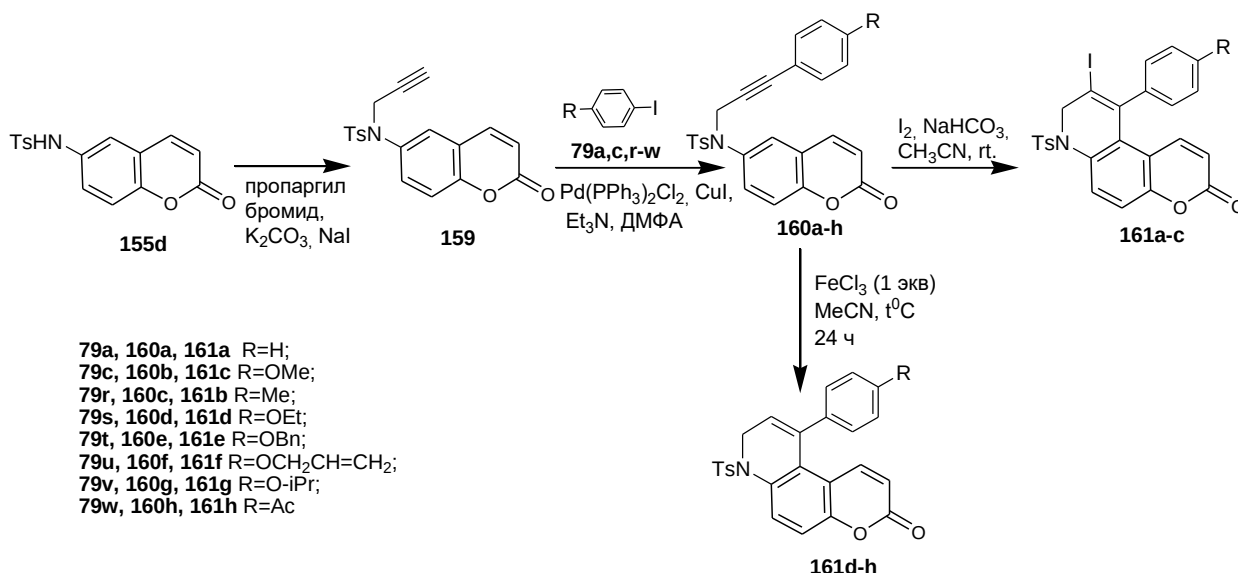
Интересно отметить, что продукты **158a-l** могут быть получены также с использованием AuCl₃-катализируемой циклизации в этаноле [260]. Авторы данной работы помимо 5-триметилсилилалкинил-6-аминокумаринов **157j-l** успешно использовали соответствующие производные с фенилацетиленом **157a-c**, расширив круг полученных пирроло-кумаринов. Этот метод циклизации является более эффективным и удобным по сравнению с CuI-

катализируемой реакцией, благодаря более мягким условиям протекания и практически количественным выходам продуктов (90-94%) (схема 61). Важно отметить, что электроноакцепторная группа в соединениях-предшественниках при атоме азота необходима для повышения его нуклеофильности [261-263], и отсутствует информация о циклоизомеризации аминов с электронодонорными заместителями.

Еще одним возможным путем проведения внутримолекулярной циклизации соединений **157a-i** является использование в качестве катализатора PdCl_2 с добавкой 5 мол. % FeCl_3 в 1,2-дихлорэтано [264]. Выходы соответствующих продуктов циклизации **158a-i** в этих условиях достигают 93%, помимо этого авторы показали возможность использования 4-метоксифенилацетилена **56ak** и *n*-Bu-ацетилена **56an** для получения пирроло-кумаринов с различными заместителями в образующемся гетероцикле (схема 59). Интересно отметить, что использование описанных подходов [259,260,263] позволяет получить продукты циклизации как для защищенных, так и для незащищенных аминов благодаря мягким условиям, а низкие загрузки катализаторов (5 мол. %) и высокие выходы пирроло-кумаринов обуславливают эффективность и широкую применимость указанных синтетических методов для модификации кумаринов.

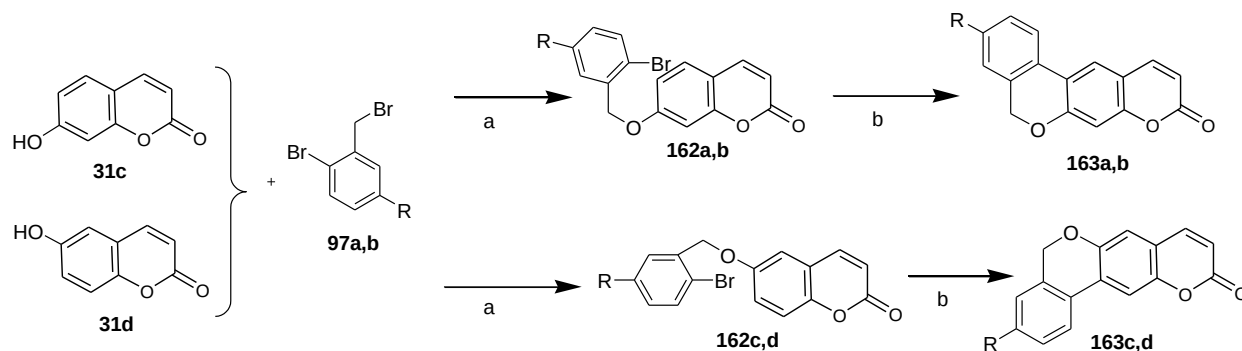
Стоит отметить, что для синтеза пиридокумаринов по положениям C-5-C-6 довольно долго применялась малоэффективная реакция Скраупа для 6-нитрокумарина, выход продукта циклизации составлял всего 14% [265], а радикальная циклизация вследствие довольно жестких условий (как упоминалось выше, см. [163]) также приводила к низким выходам продуктов.

Еще одним перспективным подходом для аннелирования нового гетероциклического фрагмента к ароматическому кольцу кумаринов является йодоциклизация, хорошо зарекомендовавшая себя в синтезе гетероциклических и карбоциклических соединений [266-270]. Использование йода в качестве инициатора циклизации существенно удешевляет и упрощает процесс синтеза, обеспечивая мягкие условия реакции и легкость выделения продуктов из реакционной смеси. В работе [271] изучена электрофильная циклизация 6-(*N*-пропаргил)замещенных кумаринов в соответствующие гетероциклы (схема 62). Реакция кумарина **155d** с пропаргилбромидом в присутствии безводного K_2CO_3 и каталитических количеств NaI в кипящем ацетоне и последующая реакция Соногаширы с *p*-замещенными йодбензолами **79a,c,r-w** приводила к соответствующим 6-(*N*-пропаргил)замещенным кумаринам **160a-h** с выходами 85-92%. Оптимизация условий йод-катализируемой циклизации полученных соединений в целевые дигидропиридокумарины **161a-h** показала, что система NaHCO_3 (3 экв.) и I_2 (3 экв.) в ацетонитриле является наиболее эффективной, выходы продуктов **161a-h** составили от 62 до 70%, причем варьирование количеств I_2 от 1 до 5 экв., а также замена основания на K_2CO_3 положительных результатов не дало.



Интересно, что при замене каталитической системы с участием йода на FeCl_3 в ацетонитриле из соединений **160a-h** можно получить продукты **161d-h**, не содержащие атома йода в ароматическом кольце при образующемся гетероцикле. Авторы работы [272], используя Fe -катализируемую циклизацию, получили широкий круг пиридокумаринов с выходами от 66 до 76%, а также предложили возможный механизм протекания указанного процесса. Таким образом, оба подхода к получению пиридокумаринов как с использованием I_2 , так и под действием FeCl_3 являются одинаково эффективными.

Для синтеза изохроменаннелированных кумаринов [273] хорошие результаты дает использование каталитической системы на основе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, который ранее упоминался в синтезе куместанов [251]. Так, реакция 6- или 7-гидроксикумаринов **31c,d** с 2-бромбензилбромидом **97a-b** в присутствии K_2CO_3 в ацетоне приводит к соответствующим 6- или 7-арилзамещенным производным **162a-d**, которые в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, KOAc , ТВАВ в ДМФА легко подвергались внутримолекулярной циклизации, давая целевые изохроменокумарины **163a-d** с выходами 77-95% (схема 63). В процессе подбора условий было изучено влияние различных оснований (KOAc , CsCO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3), температуры (80–140°C) и растворителей (MeCN , ДМФА), однако лучшие выходы продуктов наблюдались исключительно в указанной выше системе при 110°C.

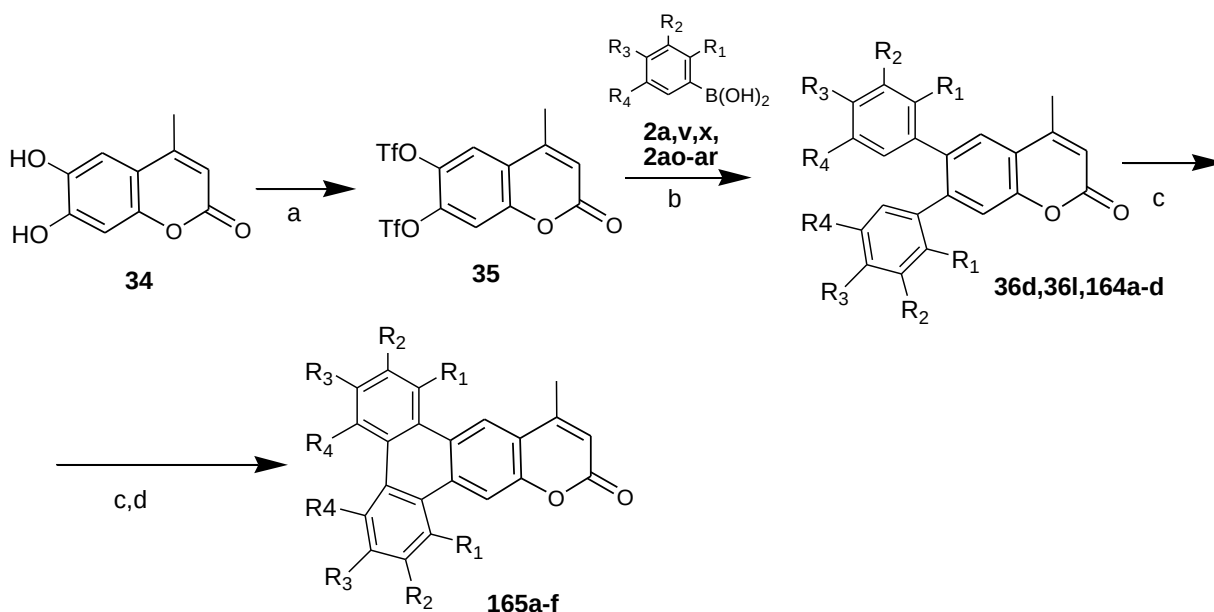


97a, 162a, 162c, 163a, 163c R=H; **97b, 162b, 162d, 163b, 163d** R=OMe.

Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , ацетон, t^0C ; б) $Pd(OAc)_2$, KOAc, ТВАВ, ДМФА, $130^{\circ}C$

Предложенный в работе механизм процесса внутримолекулярной циклизации включает окислительное присоединение соединения **162a-d** к палладию с образованием арил-палладиевого комплекса, далее происходит его присоединение по двойной связи с получением σ -палладиевого интермедиата и после стадии β -элиминирования каталитический цикл завершается, давая продукты **163a-d**. Этот простой и удобный метод синтеза изохроменокумаринов открывает широкие возможности для синтеза тетрациклических структур с различными заместителями.

Еще одним интересным подходом к модификации кумаринов является методика синтеза фенантро[9,10-g]кумаринов с использованием окислительной циклизации Шолля [274-275], хорошо изученной для фенилбензолов. Первые описанные в литературе примеры модификации кумаринов с помощью этой реакции основываются на последовательности реакции Сузуки 7-бром-4-метилкумарина с фенилборной кислотой и последующую циклизацию полученных бифенилзамещенных кумаринов под действием различных окислительных агентов - $FeCl_3$, $AlCl_3$, 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ)/ $MeSO_3H$, а также в условиях фотоциклизации [276-278]. Однако все эти примеры отличались неэффективностью – конверсия исходного бифенилзамещенного кумарина либо была нулевой, либо фиксировались следовые количества продуктов циклизации. В работе [279] с целью разработки эффективного способа синтеза фенантро[9,10-g]кумаринов **165a-g** предлагается подход, основанный на окислительной циклизации 6,7-диарилзамещенных кумаринов **164a-g**, получаемых реакцией Сузуки из соответствующих трифлатов и арилборных кислот (схема 64).



2a, 36d, 165a $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$; **2v, 36l, 165b** $\text{R}_3=\text{t-Bu}$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$; **2x, 164a, 165c** $\text{R}_2=\text{OMe}$, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$; **2ao, 164b, 165d** $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OMe}$; $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$; **2ap, 164c, 165e** $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OMe}$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$; **2ar, 164d, 165f** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$.

Реагенты и условия: а) Tf_2O (2.0 экв.), Et_3N , DCM, комн.темп.; б) $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , толуол/ EtOH (3:1), 90°C ; в) FeCl_3 , DCM, 0°C -комн.темп.; д) DDQ/ H^+ , DCM, 0°C -комн.темп (для соединения **160f**).

Стоит отметить, что все синтезированные таким способом кумарины являются недоступными для синтеза другими методами, например, если рассматривать в качестве возможного пути реакцию Пехмана [194] соответствующих фенолов, очевидно большое количество стадий, труднодоступность исходных соединений, а также далеко не количественные выходы фенантро[9,10-g]кумаринов, тогда как предложенный метод окислительной циклизации дает целевые продукты в три стадии с выходами от 40 до 91%. Таким образом, предложенный метод синтеза полициклических производных кумаринов открывает широкие возможности для создания разнообразных новых производных, перспективных как для медицинской химии в качестве новых терапевтических агентов [280], так и для технического использования (лазерные красители, флуоресцентные пробы [281], оптические отбеливатели [282]).

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературных источников, посвященных металл-катализируемым направленным трансформациям кумаринов и фурукумаринов позволяет сделать следующие выводы. Реакции палладий-катализируемого образования связей C-C, C-N и C-H (Хека, Сузуки, Соногаширы и каталитического аминирования Бухвальда-Хартвига) являются одними из наиболее удобных, эффективных и активно используемых методов модификации кумаринового остова.

Так, реакция Сузуки широко представлена в литературе как удобный и эффективный способ модификации разнообразных кумаринов и фурукумаринов, подходящий для широкого круга исходных субстратов (галоген-производные, трифлаты или тозилаты кумаринов), и позволяющий использовать различные борные кислоты.

Реакция Соногаширы – перспективный путь получения алкинильных производных кумаринов в мягких условиях. В настоящее время активно развиваются методы проведения реакции кросс-сочетания Соногаширы в отсутствие основания, лиганда и добавки меди с целью снижения побочных процессов. Благодаря мягким условиям указанный метод модификации подходит для кумаринов и ацетиленов с различными функциональными группами.

Палладий-катализируемая реакция Хека уже давно и успешно применяется для кросс-сочетания арилгалогенидов с алкенами. Все большее распространение получают варианты кросс-сочетания, позволяющие получить функционализированные кумарины без промежуточного синтеза активированных субстратов. Внутримолекулярная реакция Хека является эффективным путем синтеза новых гетероциклических систем, аннелированных к определенным положениям кумаринового скелета.

Несмотря на активное исследование реакции Бухвальда-Хартвига, не так много примеров обнаруживается в приложении к кумаринам и фурукумаринам. Описано аминирование 3-бромкумарина и 7-трифторметансульфанилоксизамещенного кумарина, для фурукумаринов с использованием палладий-катализируемого аминирования получены C-2-диаминозамещенные производные и 3-аминофурукумарины.

Кумарины, имеющие дополнительные гетероциклы, аннелированные к лактоновому или ароматическому кольцу, занимают важное место в современной органической химии благодаря своим разнообразным свойствам (фармакологическим, оптическим). На сегодняшний день наиболее популярным и эффективным способом построения дополнительного гетероцикла к кумариновому остову является последовательность какой-либо палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания (Сузуки, Хека, аминирования или Соногаширы) и реакции внутримолекулярной циклизации под действием различных катализаторов. Это наиболее простой и эффективный способ, с помощью которого был синтезирован широкий круг пирроло-кумаринов, индоло-кумаринов, куместанов и хинолоно-кумаринов. Для проведения реакции циклизации в качестве катализатора чаще всего используется $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с различными основаниями и соокислитель – $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ или кислород воздуха, часто упоминается добавка ТВАВ и проведение реакции в присутствии PivOH . Кроме того обсуждаются условия циклизации без участия палладия, под действием I_2 , FeCl_3 , AgNO_3 или $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в присутствии микроволнового излучения. Эти системы обычно приводят к целевым гетероаннелированным кумаринам с достаточно высокими

выходами, однако требуют дополнительных, иногда 2-3 стадийных модификаций исходных субстратов - доступных 4-гидроксикумарина, 3-бромкумарина, 7-гидроксикумарина и др. Таким образом, разработка удобных методологий синтеза таких производных – одна из важнейших задач, активно исследуемых в настоящее время.

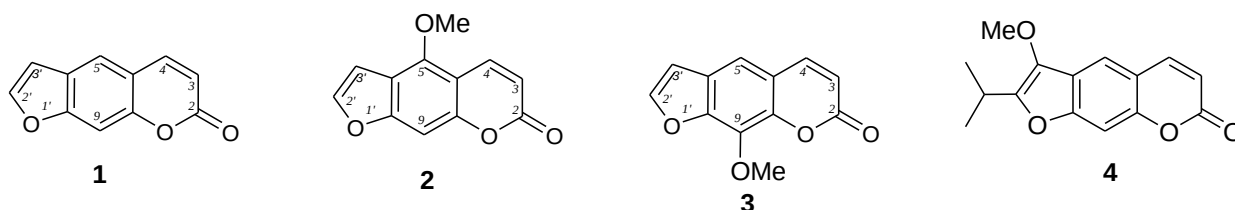
Полифункциональные соединения на основе фурукумарина пеucedанина: синтез, свойства и биологическая активность

Глава 2

2.1. Результаты и обсуждение. Выбор объектов исследования

Приведенный в главе 1 анализ литературных данных по каталитическим превращениям кумаринов свидетельствует о том, что в последние 15-20 лет созданы новые методы модификации хроменого остова кумаринов с применением различных подходов металлокомплексного и органического катализа. Это обусловлено широким распространением указанной гетероциклической системы в природе и разнообразием их биологических и фотофизических свойств, а также структурными особенностями кумаринового скелета, позволяющими осуществить различные каталитические трансформации. Очевидный прогресс в химии кумаринов не относится к доступным и биологически важным линейным фурукумаринам: псоралену **1**, бергаптену **2**, ксантотоксину **3** и пеucedанину **4*** (рис. 1).

Рисунок 1



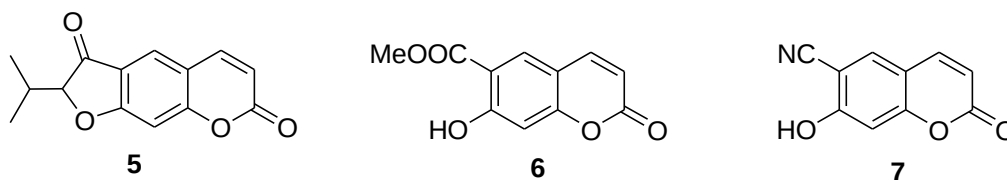
Перечисленные фурукумарины обладают широким спектром биологической активности, так, псорален широко используется для лечения различных кожных заболеваний, ксантотоксин и бергаптен обладают фунгицидной и антибактериальной активностью, а пеucedанин проявляет фототоксичные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства. Одной из наиболее известных областей применения фурукумаринов является лечение кожных заболеваний или PUVA-терапия. Механизм действия соединений на основе фурукумаринов основывается на их способности образования фотоаддуктов с ДНК, а также другими клеточными компонентами (РНК, белки) и некоторыми компонентами мембран (фосфолипазами A2 и C, Ca²⁺/кальмодулин зависимой и cAMP-зависимой протеинкиназой и эпидермальным ростовым фактором) [283].

Доступность фурукумаринов обуславливает интерес к развитию методов его химических превращений как с сохранением фурукумаринового остова, так и с его раскрытием. Наибольшее число исследований выполнено для фурукумарина псоралена и его метокси-производных – 8-метоксипсоралена (8-MOP) и 5-

* Соединение 4 упомянуто в гл. 1 под номером 49

метоксипсоралена (5-MOP). Так, для 8-MOP известно несколько примеров реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Хека и Соногаширы [74], успешно синтезированы гибридные молекулы, содержащие фрагмент псоралена и фуллерена [284], описаны некоторые аминометил-замещенные псоралены [285]. Для другого доступного фурокумарина пеucedанина проведенные ранее превращения включают бромирование с получением 2-бромореозелона [302], синтез 2-аминозамещенных фурокумаринов, получение оксимов ореозелона и изучение их перегруппировки, методы синтеза кумаринов пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина на основе пеucedанина [286]. В развитие исследований был осуществлен синтез 2-дибромилиденореозелона и изучение его реакций с различными аминами, а также предложены методы модификации фурокумарина ореозелона по положению С-3 с помощью реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура и каталитического аминирования и разработаны методы селективного введения заместителей по положению С-8 с помощью реакции аминотилирования [287]. В работе [288] описано каталитическое окисление пеucedанина в 2-гидроксиореозелон под действием органических комплексов вольфрама. Активность в изучении превращений растительных фурокумаринов обусловлена их терапевтическим потенциалом, так, 5-MOP и 8-MOP много лет успешно используются в PUVA-терапии для лечения кожных заболеваний, известны противоопухолевые [289], противомикробные и противовирусные свойства природных фурокумаринов и их производных [290]. Кроме того, в последнее время обсуждаются возможности применения различных замещенных фурокумаринов в лечении диабета [291] и нейродегенеративных заболеваний [290]. Эти данные свидетельствуют о перспективности направленной модификации фурокумарина пеucedанина **4** и легко получаемых из него производных – ореозелона **5***, пеурутеницина **6** и 6-цианоумбеллиферона **7** (рис. 2).

Рисунок 2



Таким образом, целью настоящей работы является создание и развитие методов направленной модификации растительных фурокумаринов пеucedанина и ореозелона, а также их производных 6,7-дизамещенных кумаринов, и изучение структуры и свойств полученных соединений.

* Соединение 5 упомянуто в гл. 1 под номером 50

Глава 3. Синтез новых азотсодержащих производных фурукумарина ореозелона

3.1. Синтез 9-аминометилзамещенных производных фурукумарина ореозелона с помощью реакции Манниха

Широкое применение фурукумаринов в лечении кожных заболеваний выявило наличие у них ряда серьезных побочных эффектов PUVA терапии, связанных прежде всего, с возможностью образования кросс-сшивки одной молекулой псоралена с двумя молекулами ДНК, что обуславливает генотоксичность и возможность развития кератозов, кожного рака и других онкологических заболеваний. Для получения соединений без описанных побочных эффектов для использования в PUVA терапии, актуальной задачей является разработка методов функционализации фурукумаринового остова как по фурановому циклу, так и по положению С-9 с сохранением способности к аддуктообразованию с ДНК по пирановому фрагменту молекулы [292]. Было показано, что при введении азотсодержащих заместителей в структуру фурукумаринов увеличивается фотоактивность к ДНК и РНК [293], а 9-(окси-3-аминопропокси)псоралены обладают пролонгирующим эффектом при PUVA-терапии [294-296]. Кроме того, в ряду аминозамещенных фурукумаринов ведётся активный поиск в качестве блокаторов калиевых каналов Kv-1.3 [71].

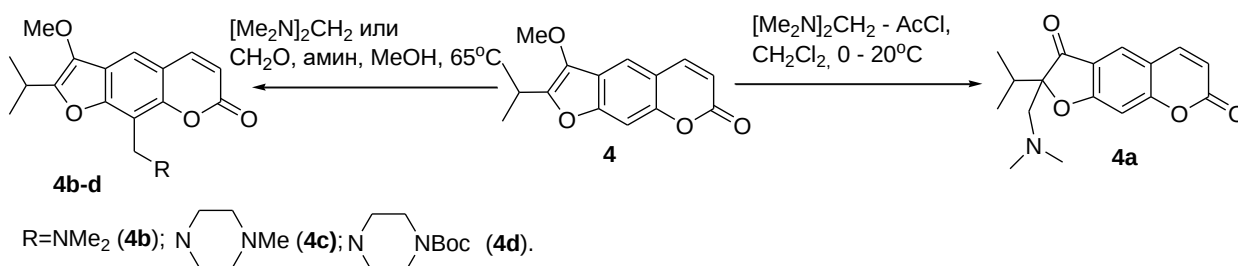
Аминометильные заместители в положение С-2 фурукумаринов вводили путем конденсации псораленов с хлорметоксиметаном с последующим замещением галогена в 2-хлорметилфурукумарилах фталимидом калия и расщеплением N-фталимидометильного производного гидразин гидратом [297]. Известно аминометилирование фурукумаринов с помощью N-гидроксиметилфталимида, в присутствии сильных протонных кислот или кислот Льюиса [298]. Реакция протекает по положениям С-2 или С-3 фурукумарина. Для синтеза С-2-аминометильных производных фурукумаринов псоралена и ангелицина также использовался двухстадийный метод, включающий стадию радикального бромирования соответствующего фурукумарина NBS в присутствии перекиси бензоила и последующего взаимодействия полученного бромметилпроизводного с различными вторичными аминами [298].

Ранее [299,302] нами были получены новые азотсодержащие производные доступного фурукумарина пеуцеданина **4** [300] с помощью реакции аминометилирования и было показано, что аминометилирование пеуцеданина **4** в классических условиях реакции Манниха [Me_2NH , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, водн. AcOH , 100°C] [301] не приводит к образованию продуктов даже при длительном кипячении, тогда как реакция с метилениминиевой солью, образующейся *in situ* из бис(диметиламино)метана и хлористого ацетила, протекает с образованием 2-(диметиламинометил)ореозелона **4a**. Для фурукумарина **4a**

были получены данные РСА. Аминометилированием пеucedанина **4** при кипячении реагентов в метаноле приводит к образованию 9-(аминометил)замещенных производных **4b-d** с высокими выходами [299].

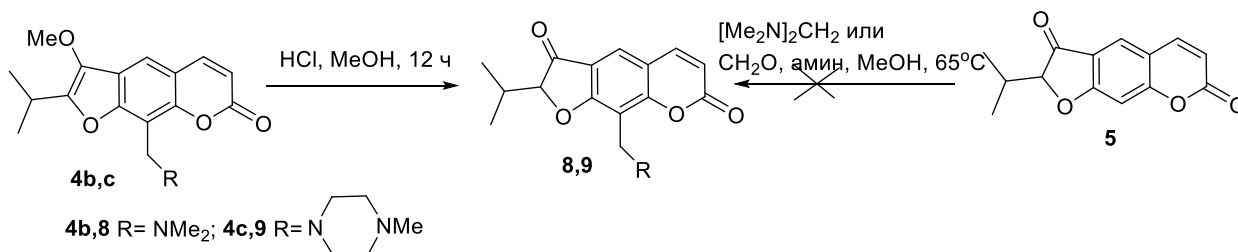
Было установлено, что проведение аминометилирования фурукумарина ореозелона **5** с помощью бисамина или реагентов, полученных из формальдегида и диметиламина или N-метилпиперазина при кипячении в метаноле не является эффективным. Конверсия исходного соединения не наблюдалась, в отличие от фурукумарина пеucedанина **4**, реакции аминометилирования которого в указанных условиях описаны ранее (схема 65) [299].

Схема 65



Целевые 9-(диметиламинометил)ореозелон **8** и 9-(N'-метилпиперазинометил)ореозелон **9** синтезировали обработкой соответствующих 9-замещенных фурукумаринов **4b,c** соляной кислотой в метаноле по методике, описанной в работе [303] (схема 66).

Схема 66

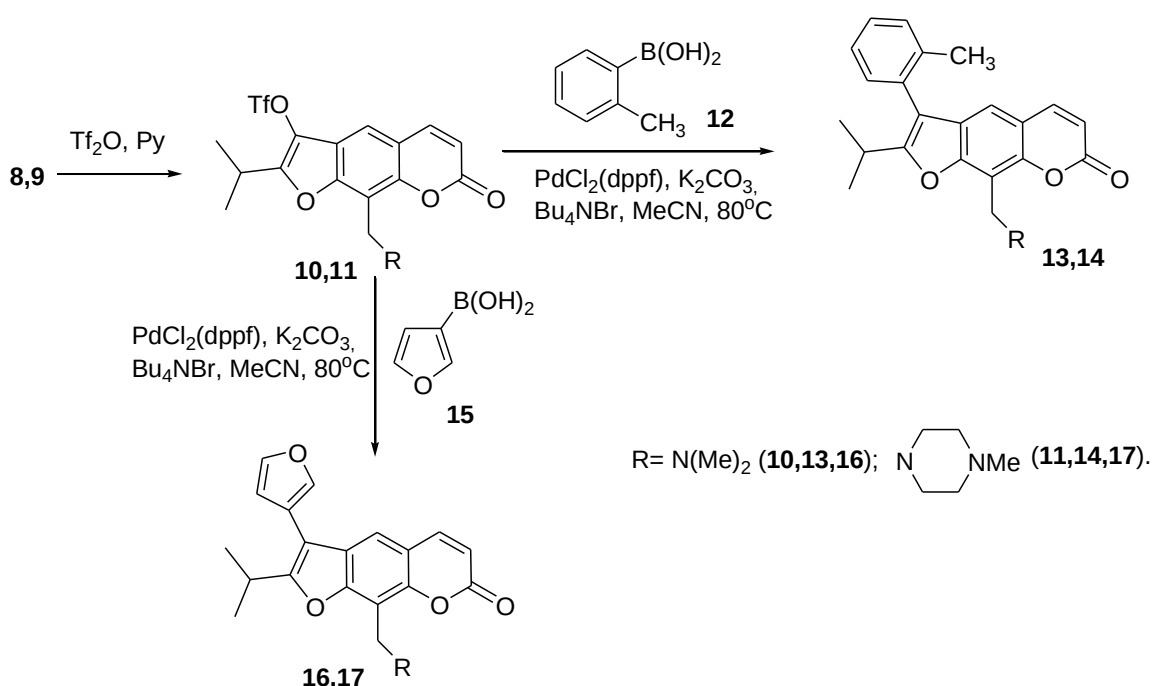


Для 9-замещенных производных **8,9** было показано, что их взаимодействие с ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии пиридина приводит к 3-трифторметансульфонатам 9-R-2-изопропил-7-оксо-7H-фуро[3,2-g]хроменам **10, 11** (выход 67 - 74%), проявившим высокую активность в реакции Сузуки-Мияура (схема 67). Так, взаимодействие трифлата ореозелона **10** с o-толилборной кислотой **12** в присутствии PdCl₂(dppf) (5 моль%), K₂CO₃ (3 экв.) и Bu₄N⁺Br⁻ (0.1 экв.) в ацетонитриле [69] приводит к 9-R-2-изопропил-3-(o-толил)-7-оксо-7H-фуро[3,2-g]хроменам **13, 14** (выход 76-80%). Проведение реакции трифлата **10** с o-толилборной кислотой **12** в диоксане в присутствии комплекса Pd(PPh₃)₄ [304] приводит к значительному снижению выхода продукта реакции (соединение **13** выделили с выходом 50%), тогда как для трифлата ореозелона использование указанного катализатора влияния на выход продукта не оказывало [69].

Замена основания на NEt_3 привела к снижению выхода 3-*o*-(толил)фурокумарина **13** до 18%. Также не эффективным оказалось использование K_3PO_4 в качестве основания [26], вследствие большей основности K_2CO_3 .

Взаимодействие трифлатов фурокумаринов **10,11** с 3-фуранборной кислотой **15*** в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ привело к образованию соответствующих 9-замещенных-2-изопропил-3-(фуран-3-ил)-псораленов **16, 17**, выделенных с выходом 65 и 57% соответственно. Как видно из приведенных результатов, трифлаты **10, 11** обладают высокой активностью в реакции Сузуки, сравнимой с таковой для трифлата ореозелона [69].

Схема 67



Строение синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных и элементного анализа. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений полностью согласуются с их структурой и содержат один набор характеристичных сигналов фурокумаринового остова и соответствующего заместителя. Так, например, для соединений **13-14, 16-17** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C присутствуют сигналы, соответствующие фурокумариновому остову, аминотетильному заместителю в положении С-9, а также остатку соответствующей борной кислоты. Структура трифлатов **10, 11** также подтверждается спектрами ^{19}F .

Таким образом, взаимодействие псеуданина с аминотетилирующими реагентами, генерированными *in situ* из вторичных аминов (диметиламина, N-метилпиперазина или

* Соединение 15 упомянуто в гл. 1 под номером 2ак.

N-Вос-пиперазина) и формальдегида при кипячении в метаноле приводит к 9-замещенным аминометилфурокумарином. Полученные 9-замещенные 2-изопропил-3-трифторметансульфонил оксипсоралены показали высокую активность в реакции кросс-сочетания по Сузуки с арил(гетарил)борными кислотами. Стоит отметить, что предлагаемая последовательность реакций аминометилирования и Сузуки является эффективным инструментом синтеза 3,9-дизамещенных фурокумаринов с высокими выходами и сохранением фуранового цикла.

3.2. Синтез 2-, 6-азидоорезелонов и изучение их реакций азид-алкин циклоприсоединения

Химия 1,2,3-триазолов в последние годы активно развивается в связи с их фармакинетическими характеристиками, соответствию принципам «зеленой химии», среднему дипольному характеру, а также стабильностью синтезированных гибридов [305, 306]. Известны различные производные кумаринов с 1,2,3-триазольным линкером в 3, 4 или 7 позиции кумаринового остова, проявляющие противоопухолевую активность [307-309]. Для фурокумаринов описан синтез C-9-триазолил-замещенных производных ксантотоксина, некоторые из которых проявили значительную цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам рака шейки матки [310].

В рамках поставленной задачи нами были разработаны методы синтеза азидов на основе фурокумарина ореозелона и получены новые 1,2,3-триазолилзамещенные производные фурокумаринов с триазольным линкером в положениях C-2 и C-6 фурокумаринового остова, содержащим различные заместители.

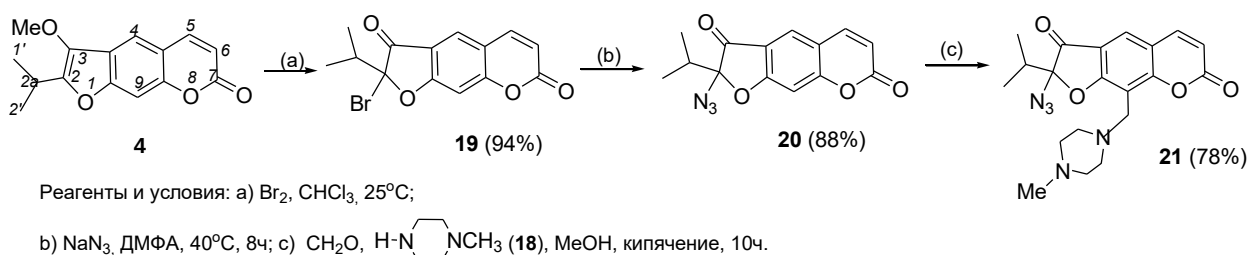
Предлагаемую в настоящей главе методологию синтеза C-2 и C-6-(1,2,3)-триазолилзамещенных фурокумаринов можно условно представить в виде нескольких стадий, определяющей из которых является выбор подходящего субстрата. Для ореозелона наиболее целесообразным является получение соответствующих азидов, которые способны легко реагировать с широким кругом терминальных ацетиленов. Введение азидной группы в молекулу фурокумарина, помимо высокого выхода соответствующих азидоорезелонов, легкой доступности предшественников бромидов и минимальным числом стадий, обусловлено большим разнообразием ацетиленов, пригодных для проведения исследований. Тогда как синтез производных фурокумаринов, содержащих в заданном положении терминальную ацетиленовую группу, чаще всего основан на реакции соответствующих трифлатов или тозилатов ореозелона с триметилсилилацетиленом и последующей стадией десилилирования полученного продукта. Указанная последовательность отличается большим числом стадий,

умеренными выходами целевых продуктов, необходимостью использования дорогостоящих реагентов и катализаторов, а также число доступных органических азидов, целесообразных для проведения последующей реакции азид-алкин циклоприсоединения, весьма ограничено.

Так, для изучения Cu-катализируемой реакции азид-алкин циклоприсоединения в приложении к фурукумаринам, в качестве исходных соединений были выбраны 2-азидореозелон **20**, 2-азидо 9-аминометилореозелон **21**, а также 2-бromo-6-азидореозелон **25**, синтезированный через стадию соответствующего трибромпроизводного **23** (схема 68, 69).

Для получения соединения **20** была проведена реакция 2-бромореозелона **19**, получаемого бромированием фурукумарина пеucedанина **4** бромом в хлороформе, с азидом натрия в ДМФА. 2-азидореозелон **20** выделяли с выходом 88%, его структура подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Кипячение соединения **20** в растворе метанола в присутствии N-Ме-пиперазина **18*** и формальдегида гладко приводит к образованию 2-азидо 9-аминометилореозелона **21** с выходом 78% (схема 68).

Схема 68

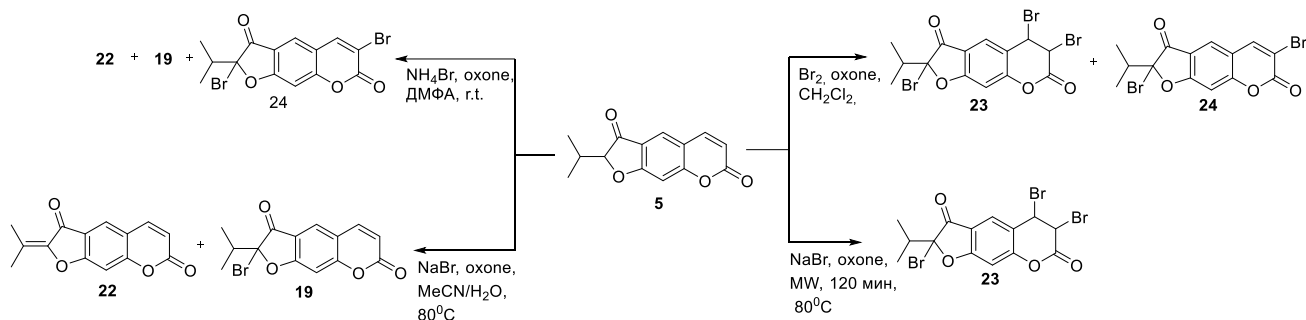


Для синтеза азида **25** нами впервые была проведена реакция окислительного бромирования ореозелона **5** в присутствии оксона в различных условиях (схема 69). Так, установлено, что бромирование ореозелона в присутствии оксона при использовании в качестве бромирующего агента бромистого аммония в смеси растворителей ацетонитрил-вода [311] приводит к образованию 2-бромореозелона **19** и продукта элиминирования **22** с выходами 75 и 18% соответственно. Замена растворителя на ДМФА [312] и проведение реакции при комнатной температуре приводило к образованию смеси соединений **22**, 2-бромореозелона **19** и дибромпроизводного **24**. Примечательно, что при проведении реакции в течение 48 ч в реакционной смеси наблюдаются только дибромпроизводное **24** и продукт элиминирования **22**. Замена источника брома на NaBr и проведение реакции в ультразвуковой бане без растворителя [313] оказалось неэффективным, конверсия ореозелона составила менее 10%, тогда как проведение указанной реакции в условиях реактора Monowave 50 привело к образованию 2,5,6-трибромореозелона **23** с

* Соединение 18 упоминается в гл. 1 под номером 105г

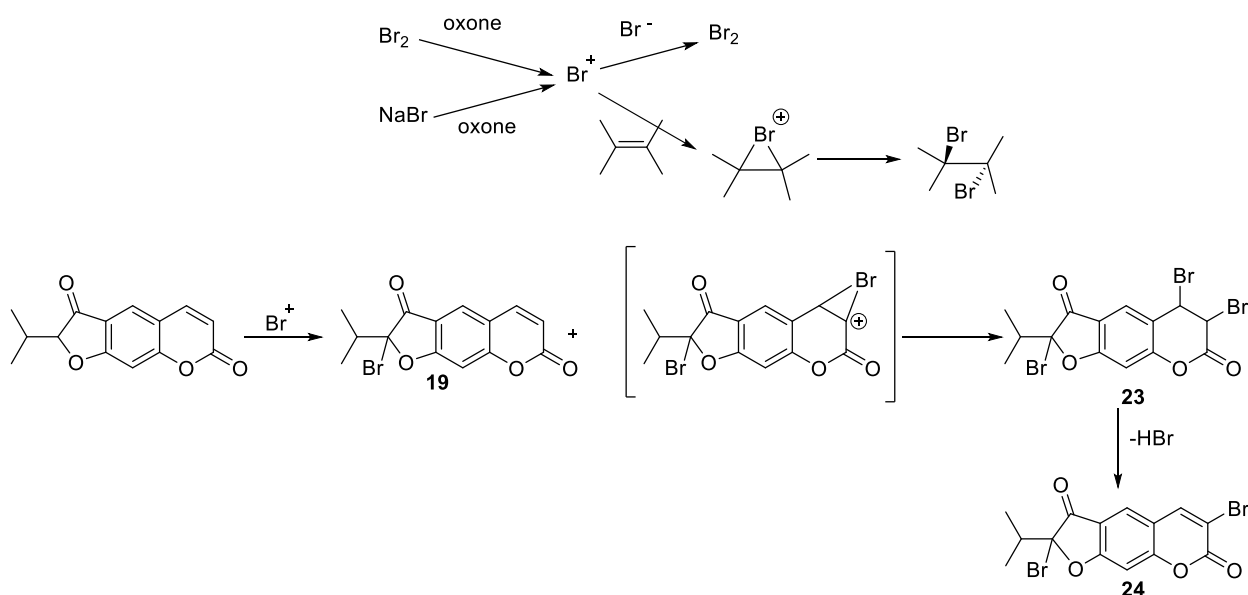
количественным выходом (схема 66). Проведение реакции в более мягких условиях в хлористом метиле с использованием в качестве бромлирующего агента молекулярного брома приводит к образованию смеси три и дибромпроизводных **23** и **24** с выходами 42 и 55% соответственно.

Схема 69



Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о возможном механизме протекания реакции бромирования ореозелона в присутствии оксона. Так, оксон как сильный окислитель способен генерировать активную частицу Br^+ , как из Br_2 , так и из NaBr [314]. Вполне вероятно, что образуется именно Br^+ , который может давать устойчивый бромониевый ион, а не молекулярный комплекс с бромом. Указанный бромониевый ион далее раскрывается бромид анионом (нуклеофильное присоединение Br^- к бромониевому иону), давая целевой продукт **23**, где бромруются малоактивные положения C5, C6 фурукумаринового остова (схема 70).

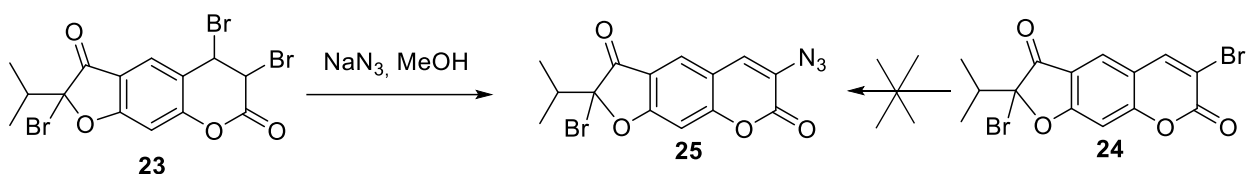
Схема 70



Образовавшийся трибромид **23** в присутствии растворителя или основания способен легко отщеплять молекулу HBr , давая дибромпроизводное **24**, тогда как при проведении реакции в отсутствии растворителя соединение **23** весьма стабильно.

Нами показано, что взаимодействие трибромпроизводного **23** с азидом натрия в метаноле приводит исключительно к азиду **25**, атом брома при C-2 атоме ореозелона в указанных условиях в реакцию не вступает. Попытки синтеза 2,6-диазидоореозелона из соответствующего дибромиды **24** не увенчались успехом даже при длительном нагревании реакционной смеси с избытком азиды натрия в ДМФА, возможно, вследствие малой растворимости соединения **24** (схема 71).

Схема 71

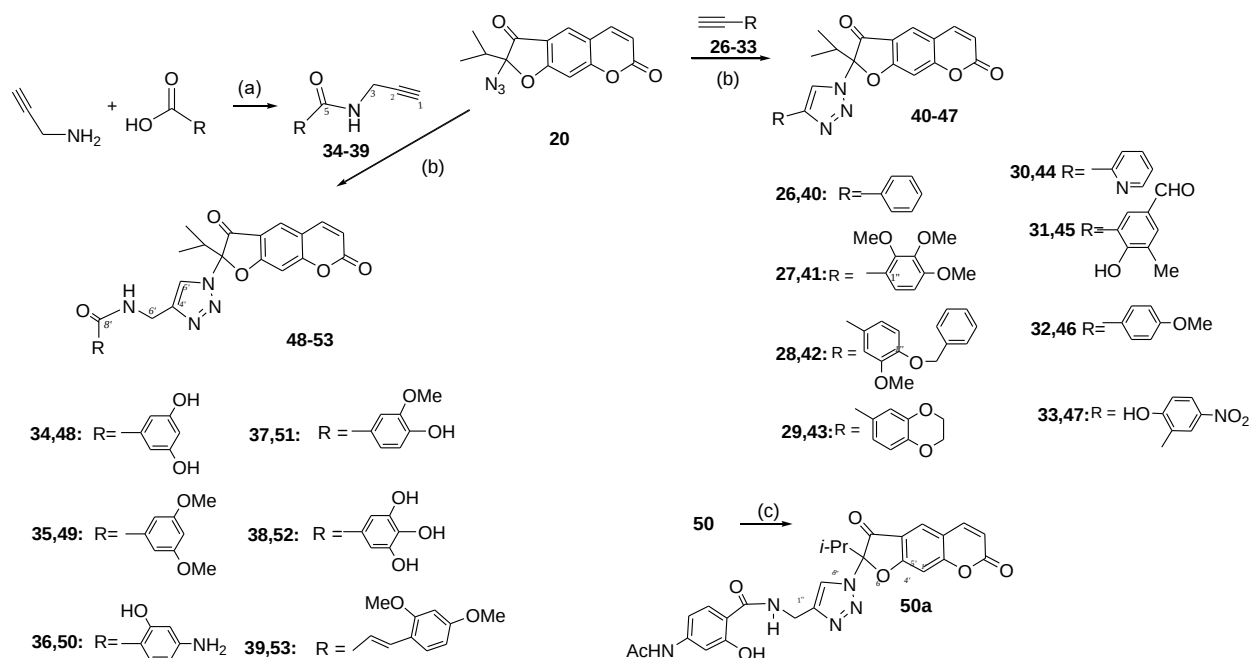


Далее был проведен подбор терминальных ацетиленов, фрагменты которых являются перспективными для введения в молекулу фурукумарина. Выбранные нами ацетилены условно можно разделить на следующие группы: терминальные ароматические ацетилены вида $\text{Ar}\equiv$, содержащие различные заместители в бензольном кольце **26-33**, терминальные ацетилены вида $\text{HC}\equiv\text{C-NH-CO-R}$, содержащие помимо ароматического фрагмента амидную функцию **34-39**, ацетилены $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2\text{-NH-R}$ **54-56**, в том числе диацетилены $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2\text{-NR-C}\equiv\text{CH}$ **57-59** и, наконец, линейные ацетилены **60-63** (схема 69). Столь широкий круг используемых реагентов обусловлен с одной стороны изучением зависимости выхода продукта циклизации не только от структуры субстрата, но и от структуры реагента, в частности, от влияния заместителей в ароматическом кольце ацетилена на реакционную способность, а с другой стороны, выбранные ацетилены являются ценными фармакофорными фрагментами и полученные производные могут быть перспективными для изучения их биологической активности (см. главу 8).

Установлено, что соединение **20** легко реагирует с указанными типами алкинов в условиях классической CuAAC реакции [315-317] (схема 72). Реакция азиды **20** с 1 эквивалентом арилалкинов **26-33** в присутствии аскорбата натрия (15 мол%) и CuSO_4 (5 мол%) в системе 1:1 CH_2Cl_2 -вода приводит к 2-(4-арил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3-оксо-2,3-дигидрофурукумаринам **40-47** с выходом 80-88% (схема 72). При использовании этих же условий для реакций азиды **20** с *N*-(проп-2-инил)бензамидами **34-38** или (*E*)-3-(2,4-диметоксифенил)-*N*-(проп-2-инил)акриламидом **39** (полученным из пропаргиламина и карбоновой кислоты с участием ДЦК как конденсирующего агента), соответствующие 2-[(4-бензамидометил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]-3-оксо-2,3-дигидрофурукумарины **48-53** были получены с выходом 48-88% после колоночной хроматографии. Присутствие OH -заместителя в ароматическом кольце (соединения **34**, **36**, **37** и **38**) уменьшает выход продукта циклоприсоединения. Продукт **50**, полученный в виде масла, был переведен в

кристаллическое производное **50a** с помощью реакции ацетилирования. Все попытки увеличения выхода продукта **52** не привели к успеху, даже в системе MeCN-H₂O в присутствии каталитических количеств йодида меди (10 мол%) и основания (Et₃N) [317] производное **52** образовывалось с низким выходом (30% после колоночной хроматографии).

Схема 72



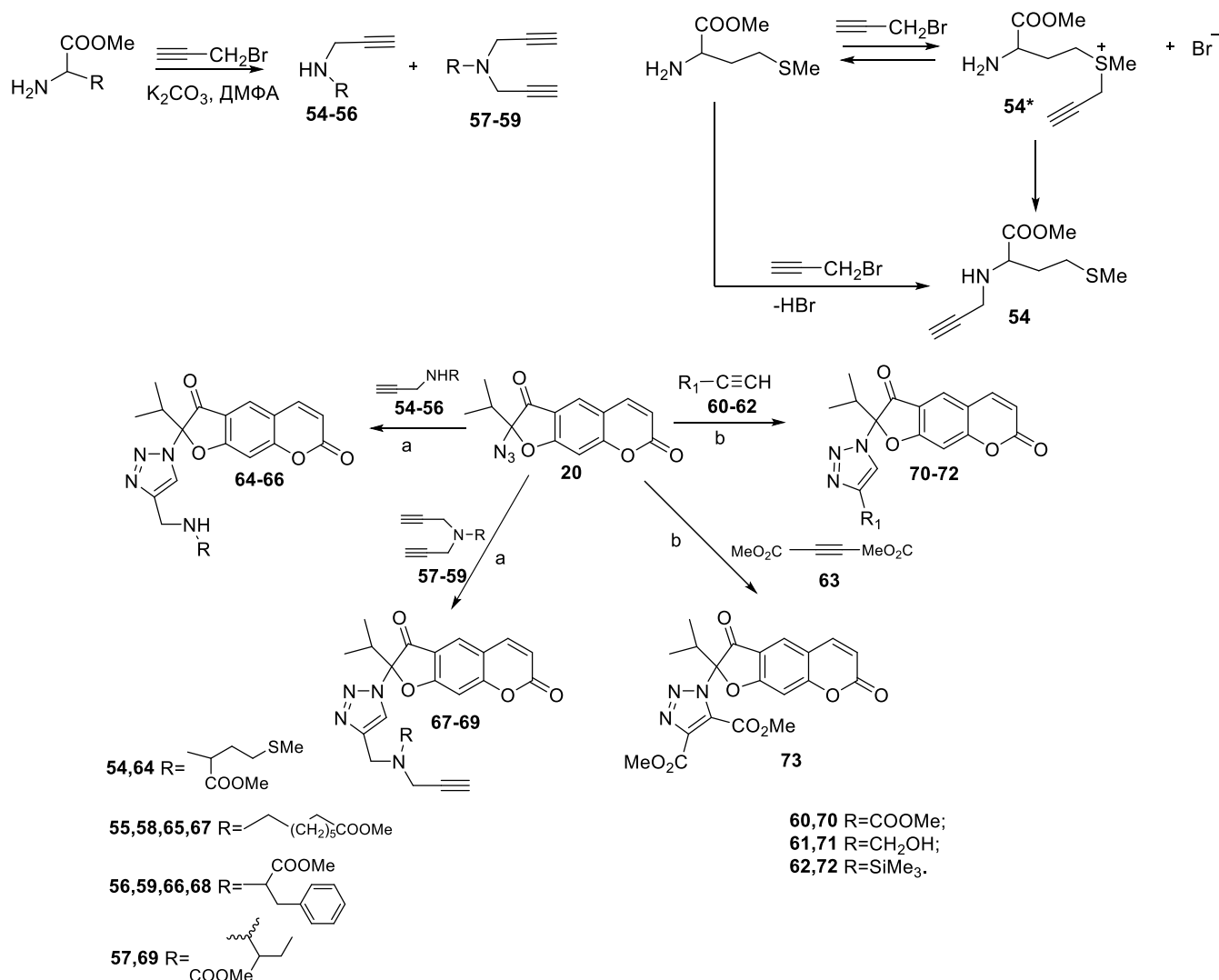
Реагенты и условия: а) DIC, HOBT, Et₃N, ДМФА, rt; (b) CuSO₄·5H₂O (5 мол%), NaOAc (15 v/v%), H₂O-CH₂Cl₂ 20/40⁰C; (c) Ac₂O, Py, комн.тем.

Легко протекает взаимодействие 2-азидоорезелона **20** с ацетиленами **54-59**, полученными двустадийным синтезом из соответствующих метиловых эфиров аминокислот и пропаргилбромида в ДМФА [318] (схема 73). Интересно отметить, что реакция метилового эфира метионина в указанных условиях приводила исключительно к образованию моно-ацетиленового производного **54**, образование бис-ацетилена не наблюдалось. Вероятно, это связано с реакционной способностью тиометильной группы, атом серы которой, наряду с атомом азота аминокислотной группы, способен обратимо присоединять молекулу пропаргилбромида, давая гипотетический продукт **54***. За счет указанного процесса концентрация алкилирующего агента снижается и единственным продуктом, обнаруженным в данных условиях, является соединение **54**. (схема 73).

При проведении реакции с бис-ацетиленами с целью снижения количества побочного продукта димеризации азида **20** успешным оказалось увеличение разбавления реакционной смеси до 50 мл и использование двойного избытка 2-азидоорезелона **20**, в указанных условиях продукт кросс-сшивки образовывался в следовых количествах и фиксировался только по спектрам ЯМР ¹H реакционной смеси, тогда как продукты

циклоприсоединения, содержащие свободную ацетиленовую функцию, образовывались с выходами от 75 до 86%.

Схема 73



Реагенты и условия: а) CuSO₄·5H₂O (5 мол%), NaOAs (15 мол%), H₂O-CH₂Cl₂ 20-40°C; б) CuI, NEt₃, H₂O-MeCN, 20°C.

Реакция 2-азидоорезелона **20** с метилпропионатом **60** и пропаргиловым спиртом **61** в присутствии аскорбата натрия (15 моль. %) и CuSO₄ (5 моль. %) в системе CH₂Cl₂-H₂O (1:1) приводило к 4-замещенным триазолокумаринам **70-71** с выходом 68 и 42% соответственно. При взаимодействии азида **20** с пропаргиловым спиртом **61** в приведенных условиях конверсия была неполной; дополнительно выделяли непрореагировавший азид **20**. Увеличение избытка пропаргилового спирта и времени реакции позволило увеличить конверсию исходного азида до 88%. Проведение реакции в воде с добавкой ацетонитрила в присутствии каталитического количества CuI (10 моль. %)

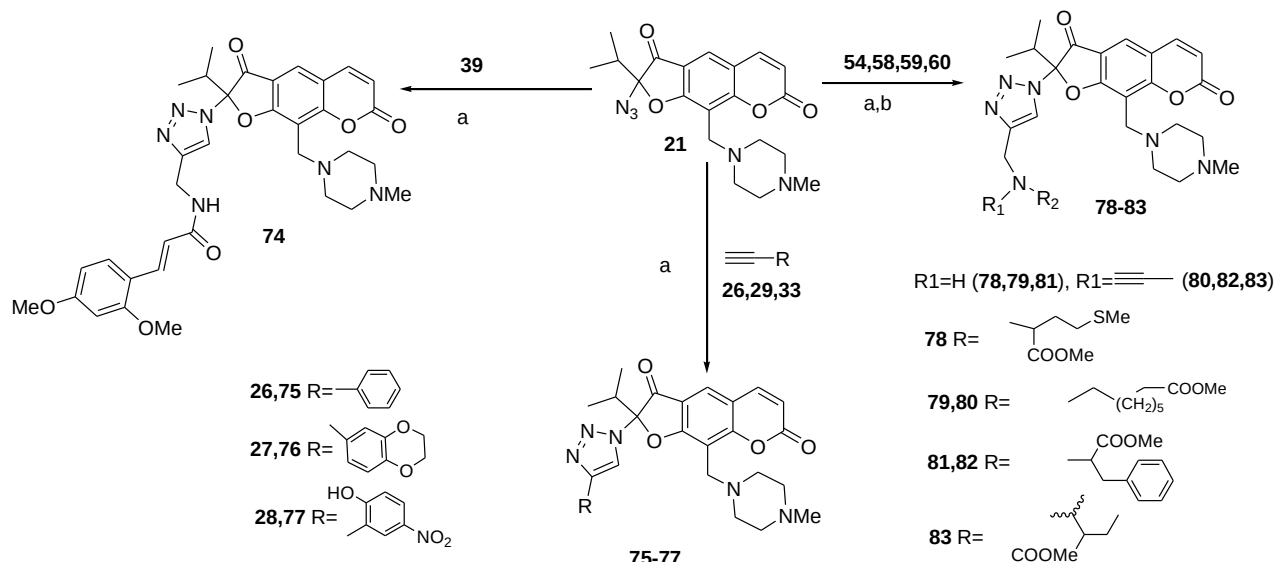
и основания привело к полной конверсии азида ореозелона, выход целевого продукта **71** составил 58%.

Легко протекает взаимодействие указанного азида с триметилсилилацетиленом **62***, давая продукт **72** с высоким выходом. Соединение **72** использовали для дальнейших модификаций. 4,5-Дизамещенный триазол **73** был получен при реакции 2-азидоореозелона **20** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **63** в присутствии аскорбата натрия и CuSO_4 , соединение **73** образовывалось с выходом 65% (схема 73).

2-Азидо-9-аминометилореозелон **21** также довольно легко реагирует с ацетиленами указанных типов, однако следует отметить тенденцию к увеличению времени реакции для достижения полной конверсии исходного азида в зависимости от ацетилена. Так, при проведении реакции с ароматическими ацетиленами **29** и **33** для завершения реакции потребовалось 10 ч, тогда как реакция с фенилацетиленом **26** протекала за 4 ч (схема 74). Не удалось провести реакцию указанного азида с ацетиленами **34**, **36** и **38**, вероятно по причине низкой активности самих ацетиленов и плохой растворимости азида **21**. Попытки проведения реакции в присутствии CuI и триэтиламина, а также добавка еще одного эквивалента алкина успехом не увенчались. Успешным оказалось проведение реакции азид-алкин циклоприсоединения с ацетиленом **39**, продукт **74** образовывался с выходом 70%. При переходе к ацетиленам следующей группы, содержащих остатки различных аминокислот наилучшие выходы продуктов циклоприсоединения - 75 и 77% - наблюдаются для реакций с линейными ацетиленами **55** и **58**, содержащими остаток длинноцепочечной 8-аминопеларгоновой аминокислоты (продукты **79**, **80**), тогда как для ацетиленов, полученных на основе метиловых эфиров β -фенилаланина и L-аланина выходы соответствующих триазилил-замещенных кумаринов **81-83** составили от 51 до 64%.

* Соединение 62 упоминается в гл. 1 под номером 53j

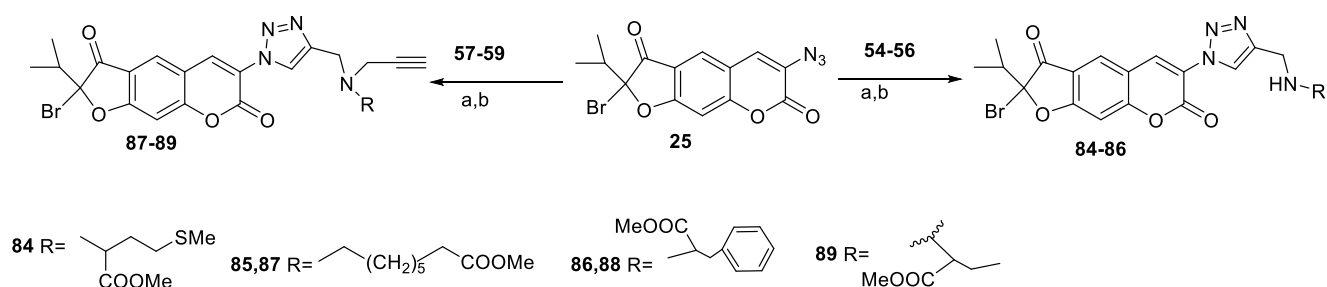
Схема 74



Реагенты и условия: а) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 мол%), NaOAc (15 мол%), $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 20-40 $^\circ\text{C}$; б) CuI , NEt_3 , $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$, 20 $^\circ\text{C}$.

2-Бром-6-азидореозелон **25** показал высокую активность в реакциях Cu -катализируемого азид-алкин циклоприсоединения с ацетиленами **54-59**. Наилучшие выходы 2-бром-6-(1,2,3-триазилил)замещенных кумаринов наблюдались в реакции с ацетиленами **55** и **58** (68 и 70% соответственно). Стоит отметить, что для полной конверсии указанного азидат потребовалось увеличение времени реакции до 10 ч, как и в случае азидат **21** (схема 75). Использование альтернативной каталитической системы (CuI , NEt_3) не привело к сокращению времени реакции или значимому увеличению выхода продуктов циклоприсоединения.

Схема 75



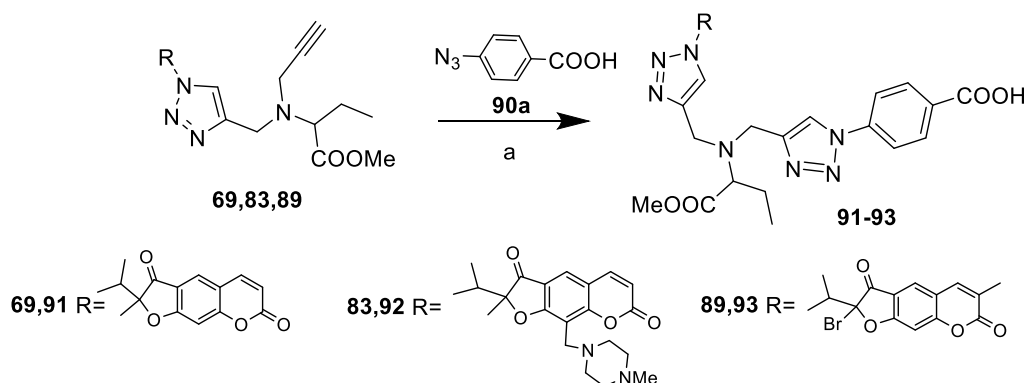
а) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaOAc , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 20 - 40 $^\circ\text{C}$; б) CuI , NEt_3 , $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$, r.t

Учитывая время протекания реакции, а также возможности использования широкого круга различных ацетиленов можно сделать вывод о том, что 2-азидореозелон **20** в реакциях азид-алкин циклоприсоединения является более активным, чем 2-азидо-9-аминометилореозелон **21** и 2-бром-6-азидореозелон **25**.

Для соединений **69**, **83** и **89**, содержащих фрагмент терминального ацетилена, была исследована возможность последующих превращений. В рамках изучения применимости

CuAAC-реакции для последующей модификации фурукумаринов, уже содержащих один триазольный линкер, указанные соединения были успешно вовлечены во вторую реакцию азид-алкин циклоприсоединения с азидом **90a**, легко получаемым из 4-аминобензойной кислоты по известной методике [319] (схема 76). Метод последовательной реакции циклоприсоединения является удобным путем синтеза соединений, содержащих в молекуле несколько различных структурных фрагментов, соединенных посредством триазольных линкеров. Введение фрагмента 4-аминобензойной кислоты позволяет получить соединения, обладающие ценными антибактериальными [320-322], цитотоксическими [323] и антимикотическими свойствами [324], он широко представлен во многих известных лекарственных средствах, также активно развиваются методы введения указанного блока в различные органические молекулы [324]. Таким образом, соединения подобного типа представляют интерес не только с точки зрения их синтеза, но и могут являться перспективными фармакологическими агентами.

Схема 76



a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaOAs, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 40°C .

Для соединения **91** была показана возможность проведения «one-pot»-реакции, исходя из 2-азидоорезелона **20**. Так, по окончании первой реакции азид-алкин циклоприсоединения, которая приводит к образованию соединения **69**, стандартная процедура его выделения не проводилась, была добавлена новая порция аскорбата натрия (15 моль. %) и CuSO_4 (5 моль. %), а также азид **90a** и реакционную смесь выдерживали при 40°C еще 8 часов. Выход соединения **91** после перекристаллизации составил 60%, что сопоставимо с результатом поэтапного проведения синтеза целевого соединения.

Строение и состав синтезированных соединений установлен на основании спектральных данных, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных производных содержат один набор характеристичных сигналов 2-оксо-2,3-дигидрофурукумаринового скелета и соответствующего заместителя. Образование 1,2,3-триазольного цикла в синтезированных производных подтверждается данными спектров ЯМР ^1H , в которых присутствует

синглетный сигнал протона H5' в области 7.90 – 8.21 м.д. В спектрах ^{13}C сигналы соответствующих углеродных атомов C4',5' наблюдаются в области 133.9 – 146.5 м.д. и 127.7 – 130.5 м.д. соответственно для соединений **40-47**, **70-72**, **75-77** и в области 128.1 – 129.7 (C4') и 121.1 – 124.9 (C5') для 4-бензиламинозамещенных производных **48-53** и **74** [325]. Для соединений **64-69**, **78-83**, **84-86**, содержащих остатки метиловых эфиров различных аминокислот, указанные сигналы наблюдаются в области 120.81 – 125.79 и 141.56 – 145.96. Помимо этого, для соединений **64-66**, **80**, **82**, **83** и **87-89**, содержащих свободную ацетиленовую функцию, наблюдаются соответствующие сигналы тройной связи в области 72.39 – 72.97 и 79.18 – 79.79 м.д. ($\text{C}\equiv\text{CH}$) соответственно.

Структура 2-азидоорезелона **20** подтверждена данными РСА* (рис.2). Кристаллическая упаковка и параметры водородных связей приведены в экспериментальной части.

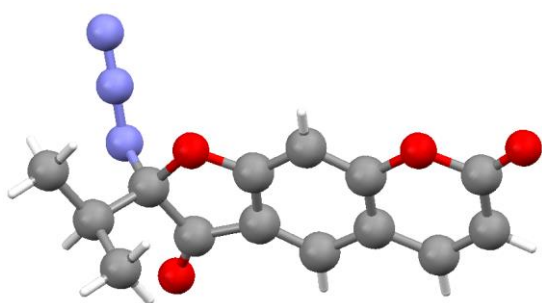


Рис.2. Пространственное строение 2-азидоорезелона **20**.

Таким образом, предлагаемый нами подход к синтезу различных 1,2,3-триазилилзамещенных орезелонов на основе Cu-катализируемой реакции азид-алкин циклоприсоединения является удобным и эффективным путем синтеза как моно-триазилилзамещенных фурокумаринов с различными ароматическими, гетероциклическими и линейными заместителями в триазольном цикле, так и ди-триазилилсодержащих производных, сочетающих в одной молекуле различные структурные единицы.

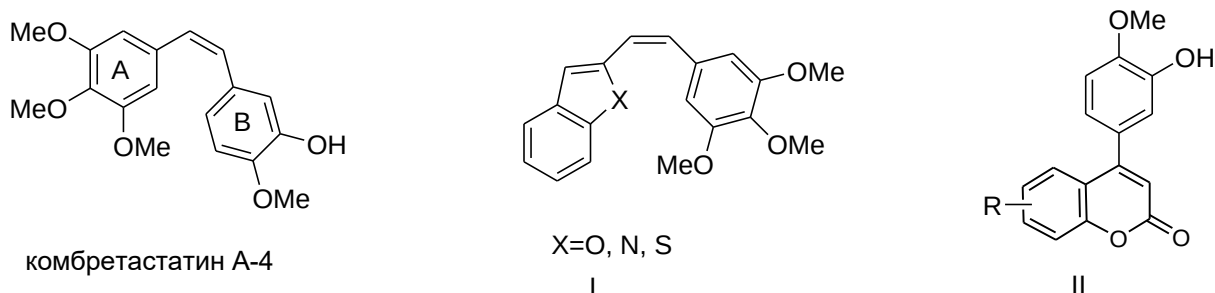
* * Рентгеноструктурный анализ соединения 20 выполнен д.х.н, в.н.с., группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН Гатиловым Ю.В.

Глава 4. Разработка подходов к синтезу (Z)-стирилфуорокумаринов - гетероциклических аналогов антимитотического агента комбретастина А-4

Комбретастины, например комбретастин А-1 (СА-1, А) и комбретастин А-4 (СА-4, В) – природные *цис*-стильбены, выделенные из коры африканского кустарника *Combretum caffrum*, проявляют значительную антимитотическую активность и привлекают внимание в качестве антимитотических агентов [326] (рис.3). Использование комбретастинов в комбинации с облучением и гипертермией дает хорошие результаты в лечении неоперабельных раковых опухолей, увеличивая ответ опухолевых клеток на вводимые агенты без повреждения здоровых клеток [327]. Противоопухолевая активность этих метаболитов обусловлена их способностью эффективно предотвращать формирование веретена деления в опухолевой клетке путем ингибирования процесса полимеризации белка тубулина [328]. При исследовании взаимосвязи структура-активность установлено, что 3,4,5-триметоксизамещенное кольцо А и 4-метоксизамещенное кольцо В, разделенные двойной связью с *цис*-конфигурацией, являются определяющими фрагментами структуры для оптимальной противоопухолевой активности комбретастинов. Недостатком комбретастина А-4 (В) является склонность к лёгкой *Z/E*-изомеризации, что приводит к значительному снижению его противоопухолевой активности при хранении [329]. Синтезированы различные аналоги комбретастинов, в том числе, гетерокомбретастины, содержащие в качестве циклов А или В различные гетероциклические фрагменты [330-333]. Для гетерокомбретастинов, содержащих 4-метокси-3-пиридинильный цикл В, выявлена значительная цитотоксичность и антитубулиновая активность, а соединения с бензо[*b*]тиофеновым фрагментом ингибируют полимеризацию тубулина, обладая при этом в 5 раз более сильным колхицин-конкурентным связыванием с тубулином. В работах [334-335] описан синтез и исследование 4-арилкумариновых аналогов комбретастинов, также известны аналоги комбретастина с заменой кольца В на (бензофуран-2-ил) фрагменты [336-337]. В работе [337] в качестве синтетического подхода была предложена последовательность реакции кросс-сочетания 2-йодбензофуранов с соответствующими борными кислотами и последующее селективное восстановление, выходы целевых (Z)-стирилзамещенных соединений составили от 40 до 60% (рис.3, I). 4-арилкумариновые аналоги комбретастина [338-339] были синтезированы на основе доступных 4-гидроксикумаринов с использованием реакции Сузуки через стадию соответствующего тозилата в каталитической системе Pd(PPh₃)₄, CuI, Na₂CO₃ с выходами от 65 до 97%,

однако в синтезированных гибридах отсутствует характерный для комбретастатинов *цис*-алкенильный фрагмент (рис. 3, II).

Рисунок 3



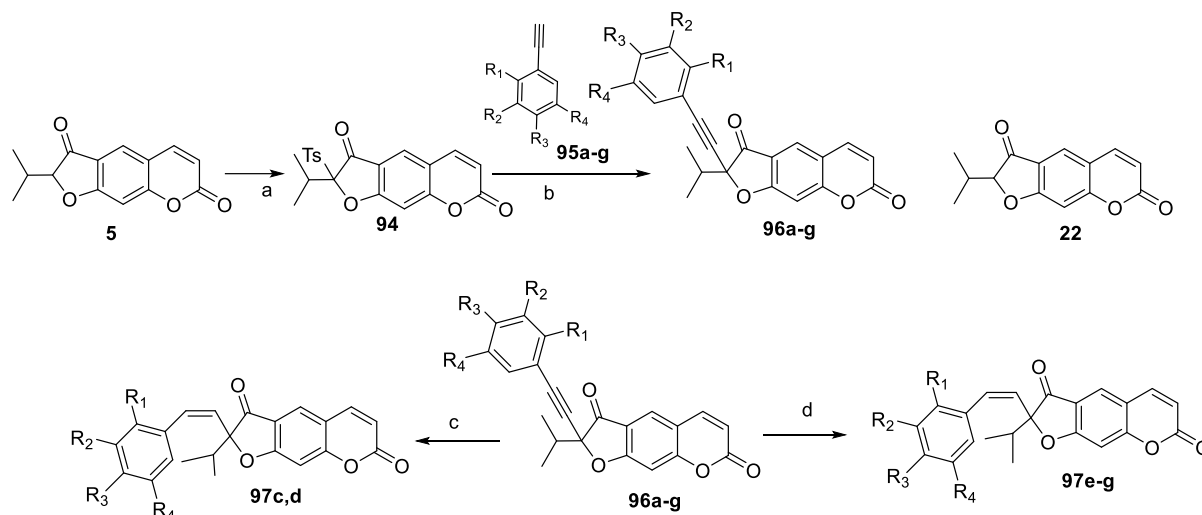
Исследование возможности замены кольца А или В на фурукумариновый фрагмент с сохранением заданной (*Z*)-конфигурации комбретастатинов для получения новых перспективных для дальнейшего использования соединений не проводилось.

Для синтеза аналогов комбретастатинов А-4, в которых ароматические кольца А или В соединены с фрагментами дигидрофурукумаринов или фурукумаринов (псораленов) нами предлагается эффективный метод, включающий последовательность реакции Соногаширы активированных фурукумариновых субстратов и селективное восстановление полученных алкинил-производных. С использованием этого подхода нами синтезированы соединения, содержащие (*Z*)-стирильные фрагменты не только в положении С-3 фурукумаринового остова (через стадию соответствующего трифлата), но и в положении С-2 как через стадию тозилата, так и с возможностью не проводить его предварительное выделение.

Нами показано, что фурукумарин ореозелон **5** при взаимодействии с *p*-толуолсульфохлоридом образует 2-тозилореозелон **94**, который проявляет высокую активность в реакциях палладий-катализируемого кросс-сочетания Соногаширы с разнообразными арилалкинами **95a-g**. При проведении реакции в каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$ в ТГФ в отсутствие CuI , хорошо зарекомендовавшей себя для кросс-сочетания 4-тозилоксикумаринов [90], целевые 2-(арилэтинил)фурукумарины **96a-g** образуются с выходами 44-62%. Попытка проведения реакции в классических условиях, также описанных ранее для 4-тозилоксикумаринов [88] с участием CuI , основания диизопропилэтиламина в ацетонитриле к увеличению выходов не привела (схема 77). Несмотря на средние выходы целевых продуктов, использование указанных условий позволяет синтезировать соединения **96a-g** без предварительного выделения 2-тозилореозелона. Фурукумарин ореозелон в присутствии TsCl легко реагирует с алкинами

с одновременным отщеплением тозилатной группы непосредственно в реакционной смеси [340]. На первой стадии к раствору ореозелона в ТГФ в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ порционно вносится TsCl , а через 6 часов нагревания – соответствующий алкин и основание, при необходимости (контроль ТСХ) может быть внесена новая порция катализатора. Использование предлагаемого подхода позволяет успешно проводить «прямые» реакции фурокумарина ореозелона с арилацетиленами, имеющими различные заместители в ароматическом кольце. Стоит отметить, что во всех случаях в качестве побочного продукта было выделено известное соединение **22** (выход от 18 до 32%) [188,341], которое образуется, вероятно, путем отщепления толуолсульфокислоты от исходного соединения.

Для получения гетерокомбретастатинов с фрагментом фурокумарина были подобраны условия восстановления полученных 2-(арил)этинилфурокумаринов **96c-g**. В литературе для селективного получения *цис*-алкенов при синтезе различных аналогов комбретастатина А-4 использовано гидроборирование алкинов [338], гидролиз Ti(II) -диарилалкильного комплекса [339] или восстановление на катализаторе Линдлара [342]. Нами было установлено, что обработка алкинов **96c,d** $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$ (2 экв.) и $n\text{-BuLi}$ (4 экв.) при -78°C в ТГФ, последующее повышение температуры до 50°C и выдерживание смеси при этой температуре в течение 2 ч (для гидролиза образовавшегося комплекса) приводит к 2-(*Z*)-(стирил)фурокумаринам **97c,d** (выход 40%–42%). 2-(*Z*)-(стирил)фурокумарины **97e-g** были получены при восстановлении соответствующих алкинов на катализаторе Линдлара (схема 77). Использование более мягких условий восстановления обусловлено присутствием в ароматическом кольце гидроксигрупп, чувствительных к сильноосновным средам.



95a,96a $R_1=R_2=R_3=R_4=H$; **95b,96b** $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=OMe$; **95c,96c,97c** $R_1=H$, $R_2=R_3=R_4=OMe$;
95d,96d,97d $R_1=R_2=R_3=OMe$, $R_4=H$; **95e,96e,97e** $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=OMe$; **95f, 96f,97f** $R_1=R_4=H$,
 $R_2=R_3=OH$; **95g,96g,97g** $R_1=OH$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=CHO$.

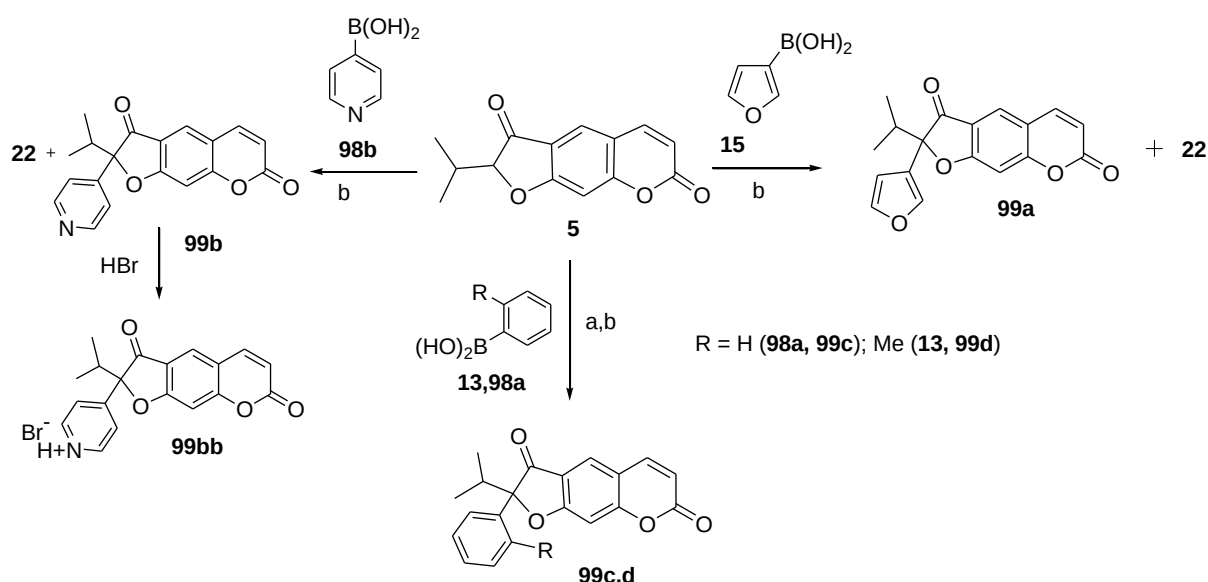
Реагенты и условия: а) TsCl, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 мол%), ТГФ, 6 ч, затем алкин **92a-h**, NEt_3 , 7-8 ч; б) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 мол%), NEt_3 , ТГФ;
 с) $Ti(o-iPr)_4$, $nBuLi$, ТГФ, $-78^\circ C$ - $50^\circ C$, 2ч; д) H_2 , 1 атм, катализатор Линдлара, EtOH, комн.темп. 20-30 ч.

Следует также отметить возможность проведения не только «прямого» этилирования фурукумарина ореозелона **5** с помощью палладий-катализируемой реакции Соногаширы, но и высокую активность 2-тозилореозелона **94** в реакциях кросс-сочетания Сузуки с различными борными кислотами (схема 78). Взаимодействие ореозелона **5** с тозилхлоридом и фенилборной кислотой **98a*** в ТГФ в присутствии широко применяемого в сочетании Сузуки комплекса $Pd(PPh_3)_4$ и основания K_2CO_3 (3 экв), а также добавки Bu_4NBr (10 мол%) приводит к образованию 2-фенил-2-изопропилфурукумарина **98a** (выход 45%) (схема 78). Проведение указанной реакции в ацетонитриле с использованием в качестве катализатора комплекса $PdCl_2(dppf)$ при нагревании до $80^\circ C$ позволяет увеличить выход соединения **99a** до 78%. Соединение **99a** образуется с выходом 76% при взаимодействии соединения **94** с фенилборной кислотой **98a** в ацетонитриле в присутствии $PdCl_2(dppf)$, K_2CO_3 и $(Bu)_4N^+Br^-$. Реакция ореозелона **5** с о-толилборной кислотой **12**, 3-фуранборной кислотой **15** и пиридин-4-борной кислотой **98b** в ацетонитриле в присутствии тозилхлорида, $PdCl_2(dppf)$, K_2CO_3 и $(Bu)_4N^+Br^-$ приводит к 2-замещенным фурукумаринам **99a-d** с выходами 80, 57 и 46% соответственно. Соединение **99b** выделяли в виде пиридиний бромида **99bb**. В реакции с гетарилборными кислотами **16**, **97b** дополнительно образуется соединение **22** (выход 28 и 38% соответственно). Для введения винильного заместителя в положение C2 фурукумаринов нами исследовано

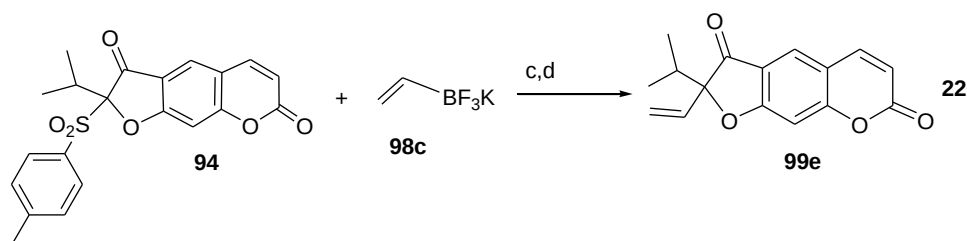
* Соединение **98a** упомянуто в гл. 1 под номером 2а.

взаимодействие 2-тозилореозелона **94** с винилтрифторборатом калия **98c***, проявившим высокую активность в реакциях кросс-сочетания с арилгалогенидами и трифлатами [30]. Продукт винилирования фурукумарина **99e** выделили с выходом 19% при взаимодействии соединения **94** с винилтрифторборатом калия **98c** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в диоксане. Реакция кросс-сочетания в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ [5] с количественным выходом приводила к образованию соединения **22** (схема 78).

Схема 78



a) TsCl , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, THF, 60°C ; b) TsCl , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, MeCN, 80°C ;



c) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, MeCN, 80°C ; d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, диоксан, 100°C .

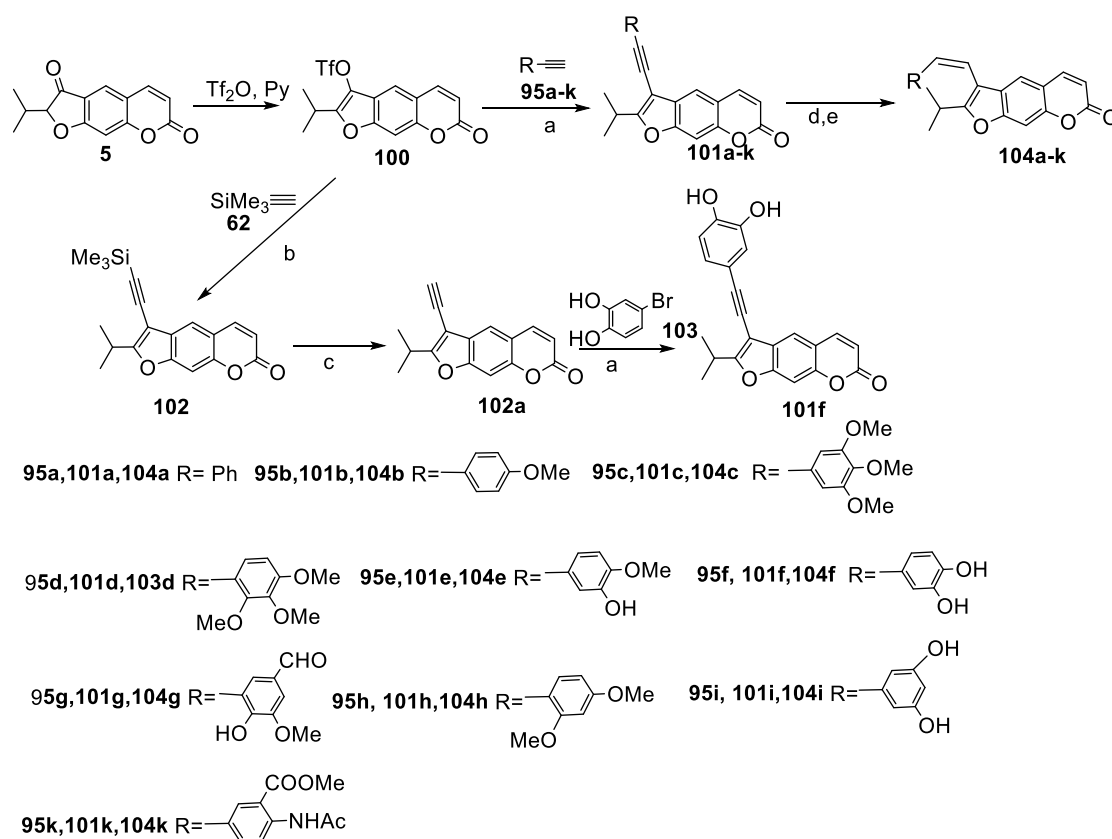
Таким образом, проведение Pd-катализируемого кросс-сочетания Сузуки и Соногаширы 2-тозилореозелона позволяет осуществить синтез разнообразных замещенных по атому С-2 фурукумаринов, которые могут представлять интерес в качестве фармакологически ценных соединений.

Для получения 3-(Z)-(стирил)фурукумаринов в качестве исходного соединения был использован трифлат ореозелона **100**, проявивший высокую активность в реакциях Сузуки и Хека [68,168]. Реакция кросс-сочетания соединения **100** с арилацетиленами **95a-k** (схема 79) в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{NEt}_3$ в ДМФА приводила к соответствующим 3-

* Соединение **98c** упоминается в гл.1 под номером **21b**

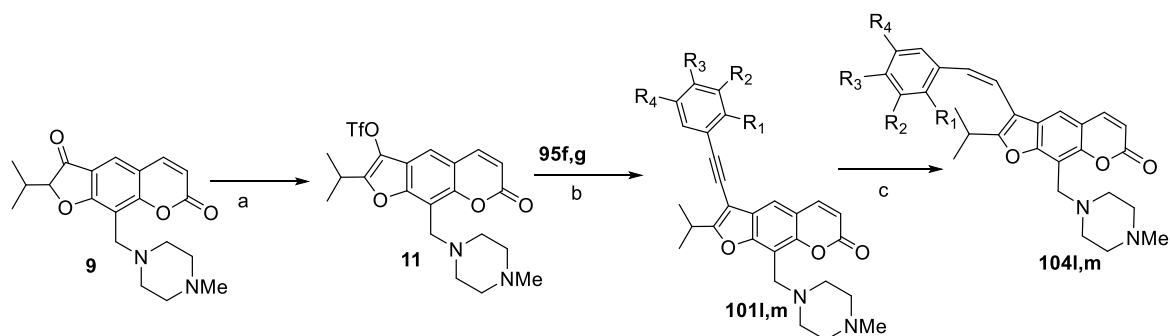
(арилалкинил)фурокумаринам **101a-k** с выходами 68%–73% после колоночной хроматографии. Примечательно, что проведение реакции в условиях безмедного катализа оказалось оправданно только для реакции трифлата ореозелона с триметилсилилацетиленом **62**, которая была использована в синтезе соединения **102**, где ацетиленовая функция была направленно введена в положение С-3 фурокумаринового остова. После десилилирования 3-(триметилсилил)алкинилореозелона **102** с выходом 66% был получен 3-этинил-2-изопропилпсорален **102a**, легко вступающий в реакцию кросс-сочетания Соногаширы с 4-бром-1,2-дигидроксibenзолом **103**. Селективное восстановление продукта кросс-сочетания **101f** в присутствии катализатора Линдлара приводило к целевому гетерокомбретастатину **104f** с выходом 60%.

Схема 79



Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 мол%), CuI (2 мол%), NEt_3 , бензол; б) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 мол%), $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$, ТГФ; в) CsF , MeOH , комн. темп; д) $\text{Ti}(\text{o-}i\text{Pr})_4$, $n\text{BuLi}$, ТГФ, -78°C – 50°C , 2ч; е) H_2 , 1 атм, катализатор Линдлара, EtOH , комн. темп. 20–30 ч.

Помимо тозилата ореозелона **94**, трифлата ореозелона **100** и 3-триметилсилилореозелона **102** для синтеза аналогов комбретастатина с фрагментом фурокумарина нами был использован трифлат **11**, содержащий аминотильный заместитель по положению С-9. Реакция Соногаширы указанного трифлата с ацетиленами **95f,g** в найденных условиях ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , NEt_3 , бензол) приводит к соединениям **101l,m** (42–58%), восстановление которых с использованием катализатора Линдлара приводит к целевым производным **104l,m** с выходами 42–58% (схема 80).

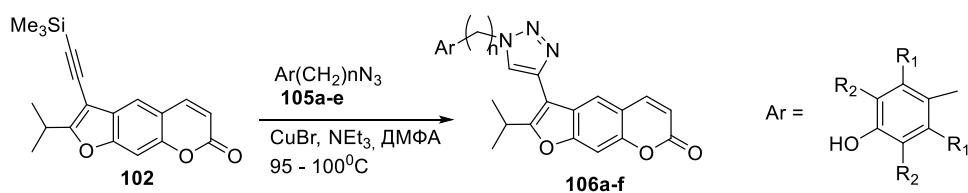


95f,101l,104l $R_1=R_4=H$, $R_2=R_3=OH$; **95g,101m,104m** $R_1=OH$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=CHO$.

Реагенты и условия: а) Tf_2O , Py; б) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4 мол%), CuI (2 мол%), NEt_3 , бензол; в) H_2 , 1 атм, катализатор Линдлара, EtOH, комн.тем. 20-30 °C.

Соединение **102**, описанное выше, является важным интермедиатом для использования в последовательном синтезе различных гибридных соединений, в том числе, с помощью реакций азид-алкин циклоприсоединения, где снятие триметилсилильной защиты происходит прямо в реакционной среде [343-345]. Данный подход был использован нами для синтеза аналогов комбретастина, где фрагменты фурукумарина и арилацетилена соединены посредством триазольного линкера (схема 81). В качестве ароматических азидов были выбраны 4-(2-азидоэтил)фенол **105a**, 4-(азидометил)фенолы **105b** и **105c** и 4-(ω-азидоалкил)-3,5-ди-трет-бутилфенолы **105d** и **105e**. Реакции проводили в присутствии 1.1-1.3 экв. азидов в токе аргона в присутствии триэтиламина и каталитических количеств CuBr. 1,4-Дизамещенные триазолы **106a-f** были получены с выходами 62-71%. 4-(Азидоалкил)фенолы **105a-e** были синтезированы реакциями соответствующих арилгалогенидов с азидом натрия в ДМФА.

Схема 81



105a,106a $R_1 = R_2 = H$, $n = 2$; **105b,106b** $R_1 = R_2 = Me$, $n = 1$; **105c,106c** $R_1 = H$, $R_2 = t-Bu$, $n = 1$; **105d,106d** $R_1 = H$, $R_2 = t-Bu$, $n = 2$; **105e,106e** $R_1 = H$, $R_2 = t-Bu$, $n = 3$.

Структура синтезированных соединений подтверждена спектроскопическими данными (ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C) и данными элементного анализа. Так, в ИК-спектрах соединений **96a-g**, **101a-k**, **101l,m** наблюдается полоса поглощения при 2046-2191 cm^{-1} , соответствующая наличию алкинильной группы в молекуле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех соединений содержат один набор характеристичных сигналов фурукумаринового остова и соответствующего заместителя. Константа спин-спиновой взаимодействия протонов H-1a

и H-1b двойной связи в соединениях **97a-g, 104a-m**, равная J 8.8-9.5 Гц свидетельствует об образовании соединений с (Z)-конфигурацией двойной связи.

Для соединений **99a-e** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C также присутствует один набор сигналов, содержащий характеристичные сигналы фурукумаринового остова и соответствующего остатка борной кислоты. Спектры ЯМР ^1H фурукумарина **99e** содержат сигналы протонов ЯМР ^1H концевой винильной группы при 4.97 (2H, H2') и 5.39 (1H, H1') м.д. Сигналы соответствующих атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C (режим JMod) проявляются в области δ 120.95 т (C2') и 139.72 д (C1').

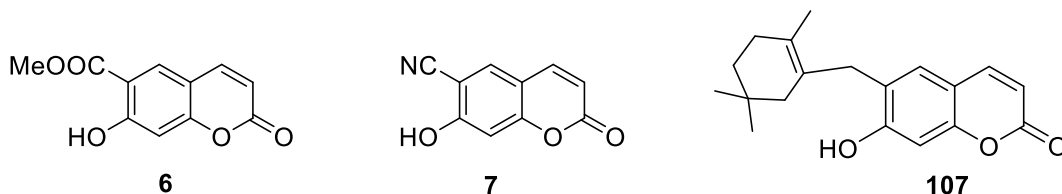
Для 3-(арилалкинил)фурукумаринов **106a-f** присутствие триазольного цикла в молекуле подтверждается наличием синглетного сигнала протона триазольного цикла в спектрах ЯМР ^1H в области 7.81–8.25 м.д. и сигналов соответствующих углеродов в спектре ЯМР ^{13}C в области 144.43–147.34 и 125.76–128.49 м.д. соответственно.

Таким образом, предложенная нами синтетическая последовательность реакции кросс-сочетания Соногаширы и селективного восстановления позволяет направленно ввести (Z)-стирильный фрагмент в положения C-2 или C-3 фурукумаринового остова, также обнаружена возможность проведения «one-pot»-реакции кросс-сочетания 2-тозилореозелона с алкинами или арилборными кислотами, рассмотрено влияние каталитической системы на результат этого превращения. Немаловажным является наличие в продуктах (Z)-конфигурации двойной связи, присущей комбретастатину А-4 (СА-4). Следует отметить найденную нами вариативность предлагаемого метода модификации: в случае труднодоступных арилацетиленов возможно использование реакции Соногаширы соответствующих ароматических бромидов или йодидов с нужным расположением заместителей и 3-этинилореозелона, с хорошим выходом синтезируемого на основе трифлата **100** (схема 79, 80). Помимо этого, найдены условия взаимодействия соединения **102** с различными ароматическими азидами без промежуточной стадии десилилирования, что является удобным подходом к получению новых алкил-триазилил производных с высокими выходами. Предлагаемые методы являются удобными и перспективными для получения широкого круга 2-арилалкинил и 3-арилалкинилореозелонов - соединений, интересных как для дальнейших синтетических модификаций, так и для изучения биологической активности.

Глава 5. Модификация кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола

Разработка методов структурной модификации кумаринов с введением новых ароматических, гетероциклических или алифатических заместителей в заданные положения кумаринового остова, а также создание гибридных структур на основе кумаринов и других фрагментов в последнее время активно развивается. Помимо важных фундаментальных результатов о протекании тех или иных реакций для замещенных кумаринов, мало представленных в литературе, введение дополнительных заместителей в их молекулы приводит к получению биологически активных соединений, с антиоксидантной, противоопухолевой [346] и противомикробной [347] активностью. Наиболее удобными и перспективными методами направленной трансформации кумаринов являются превращения в условиях металлокомплексного катализа. Наиболее часто встречающимся исходным соединением является незамещенный или монозамещенный по положениям С-6 и/или С-7 4-гидроксикумарин. Возможности модификации 6-замещенных 7-гидроксикумаринов, таких как кумарины пеурутеницин **6**, 7-гидрокси-6-цианокумарин **7** и пеуценол **107** практически неисследованы (рисунок 4).

Рисунок 4



Пеурутеницин (6-метоксикарбонил-7-гидроксикумарин) **6** продуцируется различными видами растений рода *Peucedanum* (горичник) [300]. Его структура однозначно установлена по продукту щелочного гидролиза (умбеллиферон-6-карбоновая кислота), а также встречным синтезом [348]. Описан эффективный метод получения пеурутеницина **6** из основного метаболита горичника Морисона *Peucedanum morisonii* пеуцеданина **4** [302].

7-гидрокси-6-цианокумарин **7** синтезировали из доступного фурукумарина ореозелона, также получаемого из пеуцеданина, через стадию перегруппировки Бекмана (*E*)- и (*Z*)-оксимов ореозелона и последующего гидролиза [349].

Кумарин пеуценол **107** выделяли непосредственно из растительного сырья [300].

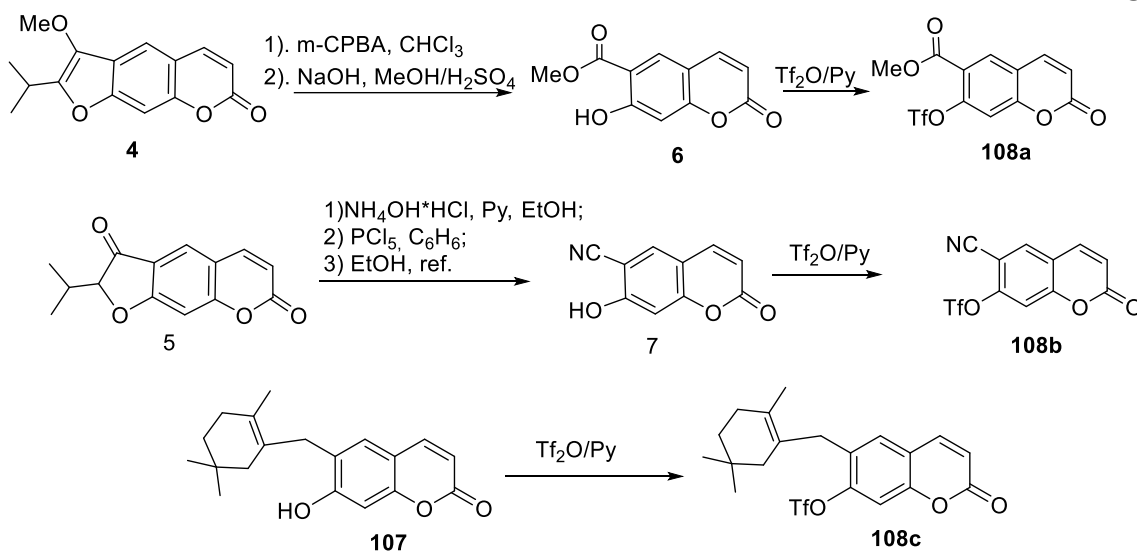
Нами было проведено подробное изучение поведения соединений **6**, **7**, **107** в металл-катализируемых реакциях кросс-сочетания Хека, Сузуки, Соногаширы, каталитического аминирования, реакции Манниха, а также реакции азид-алкин циклоприсоединения и разработаны эффективные методы их направленных структурных трансформаций.

5.1. Получение новых групп 7-замещенных кумаринов

5.1.1. Синтез 7-арил и 7-гетарилзамещенных 6-метоксикарбонилкумаринов

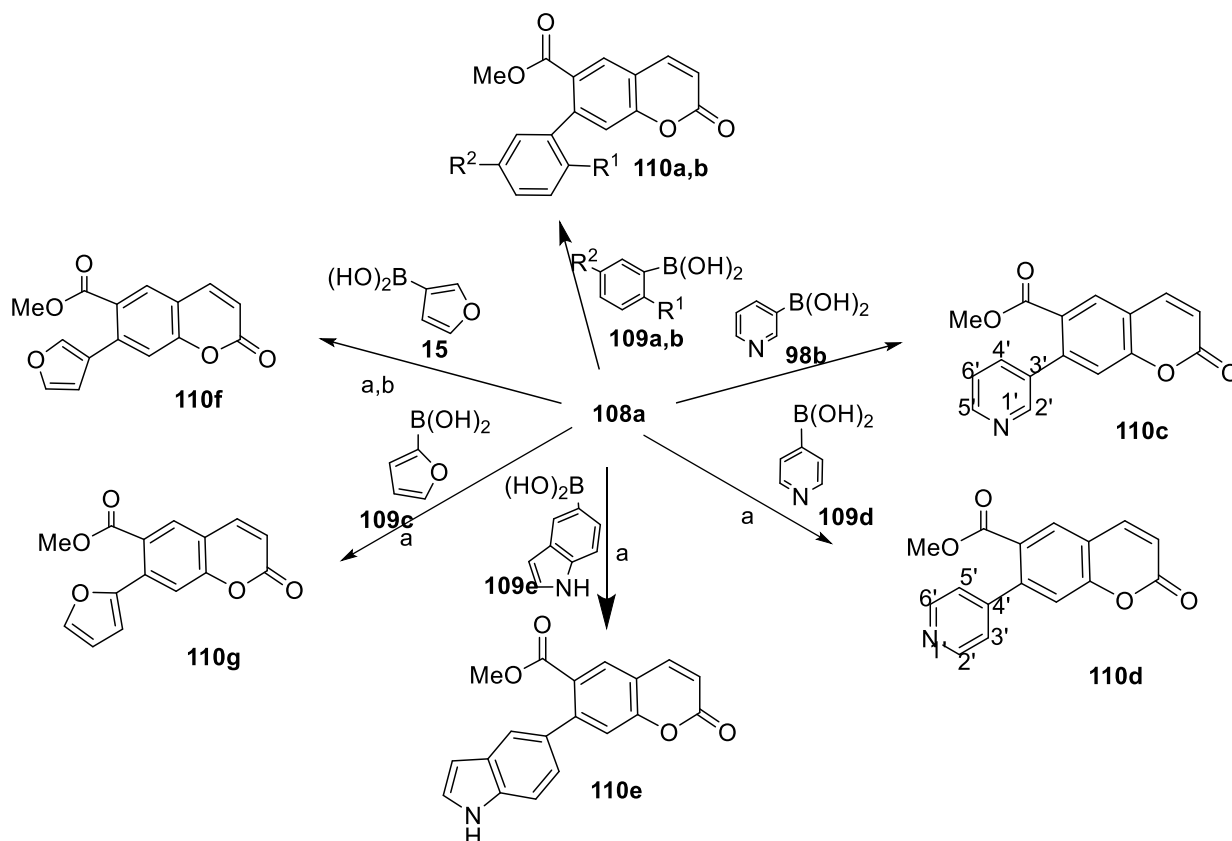
В настоящей главе представлены результаты исследования возможности синтеза 7-замещенных кумаринов на основе пеурутеницина. Так, из литературы известно, что 7-арилзамещенные кумарины рассматриваются в качестве новой группы селективных нестероидных ингибиторов 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа [350], а 7-амино-6-арилзамещенные кумарины охарактеризованы в качестве антагонистов прогестерона [351]. Для синтеза производных с ароматическими, гетероциклическими, а также арил(гетарил)винильными заместителями по положению С-7 кумаринового остова в качестве удобных исходных соединений нами были выбраны соответствующие трифлаты **108a-c**, легко получаемые при взаимодействии пеурутеницина **6**, 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** и пеуценола **107** с ангидридом трифторметансульфокислоты в пиридине с выходами 77-86% (схема 82).

Схема 82



Нами установлено, что взаимодействие трифлата **108a** с арилборными кислотами **109a,b** в диоксане в присутствии широко применяемого в сочетании Сузуки комплекса Pd(PPh₃)₄ и основания K₂CO₃ (3 экв.) и добавки Bu₄N⁺Br⁻ (10 мол%) приводит к образованию продуктов арилирования кумарина **110a,b**, выделенных с выходом до 55% (схема 83). Попытка проведения реакции трифлата **108a** с 2-аминофенилборной кислотой **109b*** в ацетонитриле с использованием в качестве катализатора комплекса PdCl₂(dppf), содержащего бидентатный лиганд dppf в условиях работы [69] не привела к увеличению выхода продукта реакции.

* Соединение 109b упоминается в гл.1 под номером 2ap



$\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{CF}_3$ (**109a**, **110a**); $\text{R}_1 = \text{NH}_2$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (**109b**, **110b**).

а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , Bu_4NBr , диоксан, 100°C ; б) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , Bu_4NBr , MeCN , 80°C

Помимо ароматических борных кислот мы показали, что трифлат пеурутеницина **108a** активно вступает в реакцию кросс-сочетания Сузуки с гетарилборными кислотами - 3-фуранборной кислотой **15**, 2-фуранборной кислотой **109c***, индол-5-борной кислотой **109e****, а также пиридинборными кислотами **98b**, **109d** (схема 80). Реакция Сузуки с указанными кислотами привела к образованию соответствующих 7-арилзамещенных кумаринов (выходы 44-82%). Наиболее высоким выходом отличались реакции трифлата **108a** с пиридинборными кислотами **98b**, **109d**, 7-пиридилкумарины **110c,d** были выделены в количестве 77 и 82% соответственно (схема 83). Реакция кросс-сочетания трифлата **108a** с индол-5-борной кислотой **109e** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ позволила синтезировать производное кумарина **110e**, содержащее индольный фрагмент в положении С-7 с выходом 79%. Возможно, это связано с увеличением акцепторности ароматической системы при переходе от фуранборных кислот к фенилборным кислотам и пиридинборным кислотам. Это согласуется с экспериментальными данными об увеличении выхода целевых 7-арилзамещенных кумаринов в указанном ряду. Таким образом, реакция Сузуки трифлата **108a** с арил(гетарил)борными кислотами в

* Соединение 109c упоминается в гл.1 под номером 2g

** Соединение 109e упоминается в гл.1 под номером 2aI

каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 в диоксане предоставляет возможность модификации кумарина пеурутеницина по положению С-7, с введением арильных или гетарильных фрагментов.

Трифлатная группа, по сравнению с тозилатной является более активной в реакциях кросс-сочетания и каталитического аминирования, однако известны успешные примеры вовлечение тозилатов кумаринов в реакции кросс-сочетания Сузуки, Хека и Соногаширы, как было показано в литературном обзоре [36,42,125]. В связи с этим нами была предпринята попытка получения 7-тозилоксизамещенного кумарина на основе пеурутеницина и проведения прямой реакции Сузуки на примере взаимодействия с фенилборной кислотой с использованием TsCl , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , Bu_4NBr и последовательного добавления реагентов, минуя стадию получения активированного субстрата. Однако оказалось, что реакция остановилась на первой стадии образования тозилата, последующее взаимодействие с борной кислотой не наблюдалось даже после увеличения времени реакции до 30 ч. Образовавшийся тозилат был выделен с выходом 73%, что позволило нам далее исследовать его поведение в реакции кросс-сочетания Сузуки с фенилборной кислотой. Так, при проведении реакции с участием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , Bu_4NBr в диоксане, системе, хорошо зарекомендовавшей себя для трифлата **108a**, даже по истечении 32 ч нагревания конверсия исходного тозилата составила 56%, а выход целевого 7-арилзамещенного кумарина составил всего 34%. Столь низкая активность 7-тозилоксипеурутеницина и длительное время его получения показали нецелесообразность дальнейших попыток его использования в качестве субстрата в металл-катализируемых реакциях кросс-сочетания.

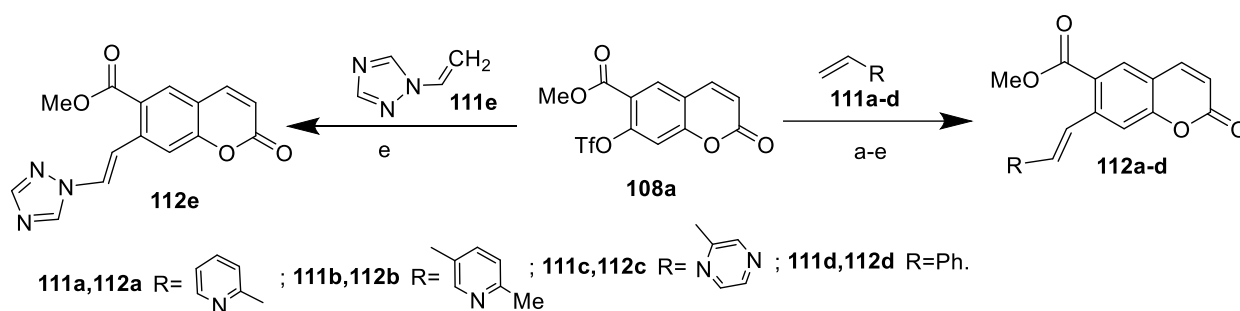
Состав и строение синтезированных соединений установлены на основании спектральных данных и элементного анализа. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя.

5.1.2. Синтез 7-гетарилвинил-6-метоксикарбонилкумаринов

Для получения 7(*E*)-гетарилвинил-6-метоксикумаринов нами изучено поведение трифлата пеурутеницина **108a** в реакции Хека с винилгетаренами. Подбор оптимальной каталитической системы проводили на примере взаимодействия соединения **108a** с 2-винилпиридином **111a**. Первоначально, реакцию проводили в ДМФА в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, лиганд $(o\text{-Tol})_3\text{P}$, основание NEt_3 . Однако данная система оказалась малоэффективной и потребовала более жестких условий. Увеличение температуры до 135-140°C, времени до 10-16 ч и количества $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до 4 мол% позволило увеличить конверсию исходного трифлата пеурутеницина **108a** в реакции с 2-винилпиридином до

66%, выход продукта олефинирования **112a** составил 75%. Полное превращение исходного соединения наблюдалось при использовании BINAP в качестве лиганда; выход (*E*)-[7-(пиридин-2-ил)винил]кумарина **112a** составил 75%. При взаимодействии трифлата пеурутеницина **108a** с 5-винил-2-метилпиридином **111b*** получали (*E*)-[7-(пиридин-2-ил)винил]кумарин **112b** (выход 43%). При проведении реакции с 2-винилпипразином **111c** или 1-винил-1*H*-1,2,4-триазолом **111e**** целевые соединения (*E*)-7-пиразинилвинил- или (*E*)-7-триазилилвинил-6-метоксикарбонил-2*H*-хромен-2-оны **112c,d** выделяли с выходами 56 и 48% соответственно. Высоким выходом отличалась реакция Хека трифлата пеурутеницина со стиролом **111d***** (78%), возможно, подобное уменьшение выходов связано с увеличением акцепторности заместителей в ароматическом кольце (схема 84). Интересно отметить, что в реакциях Сузуки наблюдалась обратная зависимость выходов 7-арилкумаринов от наличия акцепторных заместителей в борной кислоте.

Схема 84



Реагенты и условия: а) Pd(OAc)₂, (o-tol)₃P, Et₃N, DMF, 115°C, 7 h; (b) Pd(OAc)₂, (o-tol)₃P, Et₃N, DMF, 135–140°C, 10 h; (c) Pd(OAc)₂, (o-tol)₃P, Et₃N, DMF, 135–140°C, 10 h; (d) Pd(OAc)₂, (o-tol)₃P, Et₃N, DMF, 135–140°C, 16 h; (e) Pd(OAc)₂, BINAP, Et₃N, DMF, 135–140°C, 16 h.

Состав и строение синтезированных соединений установлены на основании спектральных данных и элементного анализа. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. Протоны двойной связи H^{a,b} в спектрах ЯМР ¹H соединений **112a-e** представлены дублетами в области 8.42-8.05 и 6.88 или 7.50-7.04 и 6.74 м.д. Значение константы спин-спинового взаимодействия между протонами H^{a,b} в спектрах ЯМР ¹H 7-[2-(гетарил)винил]- **112b-e** (J = 15.8 - 16.6 Гц) и 7-(2-стирил)кумарина **112a** (J = 14.8 Гц) указывает на транс-расположение соответствующих протонов и (*E*)-конфигурацию двойной связи.

* Соединение 111b упоминается в гл. 1 под номером 67ab

** Соединение 111e упоминается в гл. 1 под номером 67ac

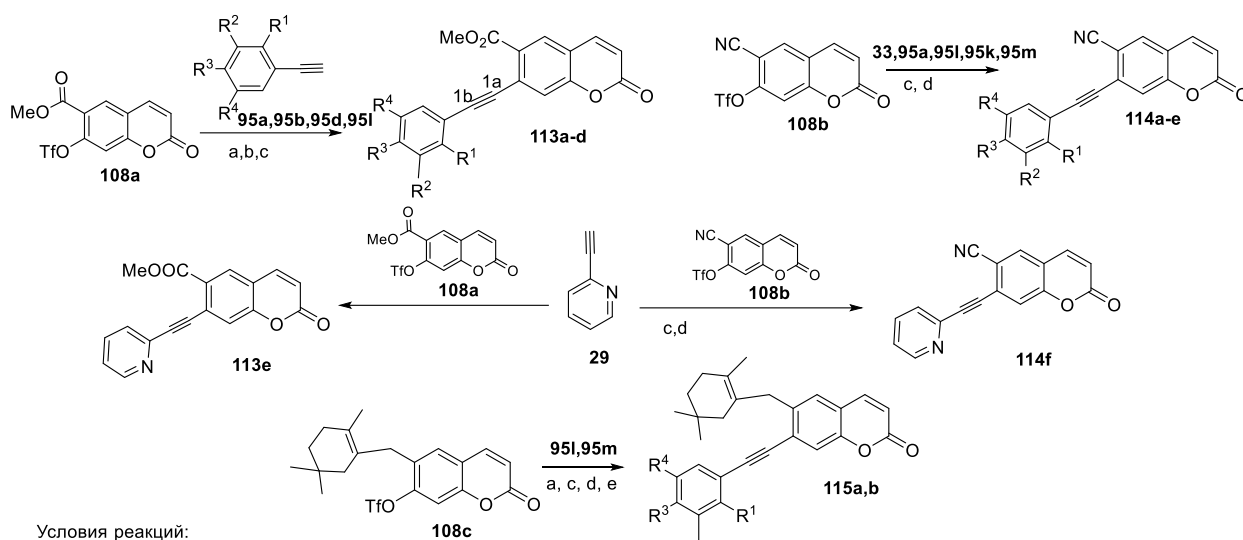
*** Соединение 111d упоминается в гл. 1 под номером 67a

5.1.3. Трифлаты пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола в реакции Соногаширы

Еще одним методом получения 7-гетерозамещенных кумаринов является синтез соответствующих 7-этинильных производных, для получения которых нами были использованы трифлат пеурутеницина **108a**, трифлат 7-гидрокси-6-цианокумарина **108b** и трифлат пеуценола **108c** (схема 82, стр. 26) [300].

Подбор условий проведения реакций кросс-сочетания указанных трифлатов с терминальными арилацетиленами проводили на примере взаимодействия трифлата пеурутеницина **108a** и фенилацетилена **95a*** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ - CuI , основание Et_3N в ДМФА при 115°C (схема 85). Реакция сопровождалась значительным осмолением, что приводило к снижению выхода соединения **113a** (условия а). При проведении реакции в бензоле (80°C) не удалось достигнуть полной конверсии трифлата **108a**, увеличение времени реакции до 22 ч привело лишь к 40% конверсии исходного соединения (метод b). Увеличение конверсии и выхода 7-(фенилэтинил)кумарина **113a** наблюдалось при проведении реакции с добавлением ТВАВ (условия Джеффри) [352]. По данным [353] указанная добавка способствует стабилизации образующихся *in situ* металлических коллоидов и предотвращает их агрегацию в более крупные неактивные частицы. Так, взаимодействие трифлата пеурутеницина с фенилацетиленом в присутствии указанной добавки при снижении температуры и увеличении времени реакции (метод c) характеризуется увеличением выхода соединения **113a** с 11 до 72% (после колоночной хроматографии). Последующие реакции трифлата пеурутеницина **108a** с различными арилалкинами были успешно проведены в указанных условиях, соответствующие 7-(арилэтинил)кумарины **113b-d** были получены с выходами от 43-65%. Наибольшее снижение выхода наблюдалось в реакции кумарина с метил-2-ацетиламино-5-этинилбензоатом **95k**.

* Соединение 95a упоминается в гл. 1 под номером 53a



Кросс-сочетание 6-циано-7-трифторметилсульфонилоксикумарина **108b** с алкинами **95a**, **95l** в подобранных условиях протекало с умеренным выходом соединений **114a,b** (38-50%). Как упоминалось в литературном обзоре, все большее внимание привлекает проведение реакции Соногаширы в отсутствие CuI [89,90], что препятствует протеканию побочной реакции гомосочетания терминальных ацетиленов (реакция Глазера), которое приводит к трудноотделимым от продукта реакции диинам. Мы показали применимость данных условий к реакции кросс-сочетания Соногаширы трифлата **108b** с алкинами **95a**, **95l**, в каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 мол%), основание $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ в MeCN (условия d) 7-(арилэтинил)кумарины **114a,b** были получены с выходами 68 и 78% соответственно. Также существенно возросли выходы продуктов кросс-сочетания соединения **108b** с метил-2-ацетиламино-5-этинилбензоатом **95k** (42%) и р-толилацетиленом **95m*** (58%). Взаимодействие трифлатов **108a,b** с 2-этинилпиридином **29**** протекало с образованием соответствующих 7-(пиридинилэтинил)кумаринов **113e**, **114f** (выход 52-55%).

Меньшей активностью в реакции кросс-сочетания отличался трифлат пеуценола **108c** (схема 85). При проведении реакции соединения **108c** с арилацетиленами **95l** или **95m***** в условиях (a, c) целевые 7-(арилэтинил)кумарины **115a,b** были выделены из реакционной смеси с низкими выходами (14-15%); наблюдалось сильное осмоление реакционной

* Соединение 95m упоминается в гл. 1 под номером 53b

** Соединение 29 упоминается в гл. 1 под номером 53с

*** Соединение 95l упоминается в гл. 1 под номером 53f

смеси. При проведении реакции при пониженной температуре в ацетонитриле (метод d) конверсия исходного трифлата составила не более 20%. Также неэффективными оказались без-палладиевые каталитические системы на основе водного NiCl_2 (метод e), хорошо зарекомендовавшие себя для проведения реакции Соногаширы арилгалогенидов [354]. Реакцию проводили до полной конверсия исходного трифлата; выход целевого продукта после колоночной хроматографии составил 3-5% (осмоление, продукты расщепления). Подобное снижение активности трифлата пеуценола по сравнению с трифлатами 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеурутеницина, возможно, объясняется влиянием донорного заместителя в положении С-6 в молекуле пеуценола, тогда как в пеурутеницине и 7-гидрокси-6-цианокумарине в указанном положении находятся акцепторные группы.

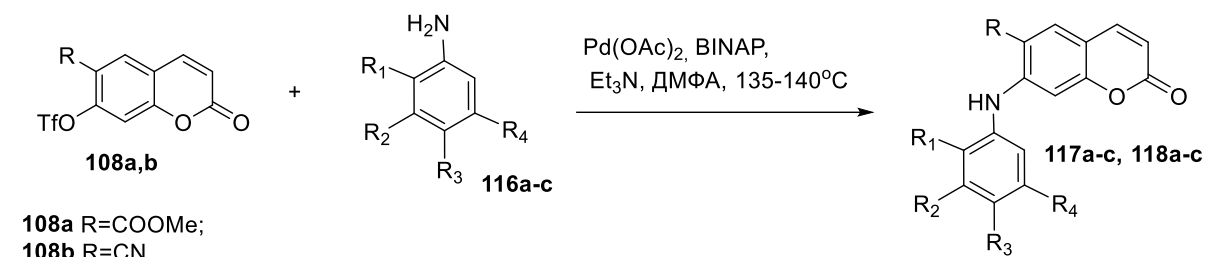
Состав и строение синтезированных соединений подтверждены спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК и УФ спектроскопией, масс-спектрометрией и элементным анализом. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений содержат характерный набор сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных соединений присутствуют сигналы, соответствующие связи $\text{C}\equiv\text{C}$ в области 80.1 – 87.2 (C1b), 86.3 – 98.5 (C1a) для соединений **113a-e**; 72.8 – 86.6 (C1b), 80.5 – 93.1 (C1a) для соединений **114a-f**; 77.1 - 77.4 (C-1b), 83.5 - 83.8 (C-1a) для производных **115a,b**.

Таким образом, нами были исследованы различные условия проведения реакции кросс-сочетания Соногаширы для трех различных замещенных кумаринов, установлено, что активность соответствующих трифлатов уменьшается от трифлата пеурутеницина **108a** к трифлату пеуценола **108c**. Найдены эффективные каталитические системы для проведения кросс-сочетания трифлатов пеурутеницина **108a** и 7-гидрокси-6-цианокумарина **108b** на основе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в присутствии оснований Et_3N или $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$, в частности показано, что для соединения **108b** оптимальным является проведение реакции в отсутствии CuI , тогда как трифлат пеурутеницина активно реагирует с ацетиленами в каталитической системе с добавкой CuI и ТВАВ. Для трифлата пеуценола **108c** использование каталитических систем как на основе палладия, так на основе никеля оказалось малоэффективным. Несмотря на умеренные выходы продуктов алкинирования, указанный метод является удобным и эффективным путем синтеза производных, интересных для последующей модификации, в частности, для построения или введения в положение С-7 кумаринов новых гетероциклических фрагментов.

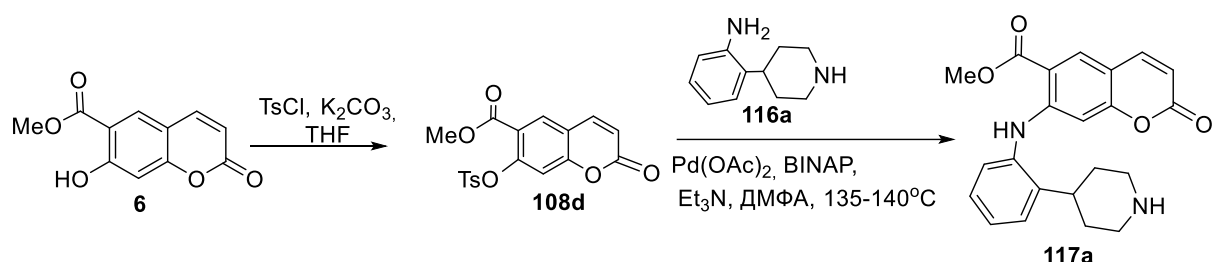
5.2. Синтез 7-аминокумаринов с помощью реакции каталитического аминирования пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина

Следующим перспективным путем модификации кумаринов по положению С-7 является синтез 7-аминокумаринов, в ряду которых ведётся активный поиск селективных ингибиторов моноаминоксидазы МАО-1 и антидепрессантов [355]. В связи с этим для проведения модификаций по положению С-7 с помощью реакций каталитического аминирования нами были выбраны биогенные амины, содержащие ценные структурные фрагменты (пиперидиноанилин, изохинолин, метиловые эфиры пенициллановых кислот). Реакция каталитического аминирования наиболее полно описана для модификации 3-бромкумарина [179,180], для синтеза С-7-замещенных производных круг информации значительно уже. Нами было исследовано поведение трифлатов **108a,b** в качестве исходных соединений в реакциях каталитического аминирования с различными ароматическими и гетероциклическими аминами. Первоначально для проведения реакций использовали условия, подобранные ранее для аминирования 2-изопропил-3-трифторметансульфонил оксипсоралена анилинами **116a-c** (растворитель ДМФА, каталитическая система Pd(OAc)₂/BINAP, 4/8 моль %), основание – триэтиламин) [191], однако для полной конверсии исходных соединений **108a,b** потребовалось увеличение температуры (до 135-140°C) и времени реакции до 16 ч. В результате получили 7-(ариламино)-6-метоксикарбонилкумарины **117a-c** (выход 63-71%) или 7-ариламино-6-цианокумарины **118a-c** (выход 54-65%), выделенные колоночной хроматографией на силикагеле (схема 86). В литературе описаны единичные примеры Pd-катализируемого аминирования арилтозилатов и бензилсульфонатов [356,357]. Нами была предпринята попытка каталитического аминирования тозилата пеурутеницина **108d** и было установлено, что для полной конверсии указанного субстрата требуется значительное увеличение времени реакции (за 16 ч конверсия составила 50%), проведение реакции в течение 32 ч позволило выделить целевой продукт **117a** с выходом 36%. Таким образом, как и для металл-катализируемых реакций кросс-сочетания Сузуки, так и для реакций каталитического аминирования наблюдается снижение выхода продуктов реакции и использование указанного тозилата **108d** является малоэффективным.

Схема 86



$\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_5\text{N}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ (**116a, 117a, 118a**); $\text{R}_1 = \text{морфолин-1-ил}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{CF}_3$ (**116b, 117b, 118b**); $\text{R}_1 = \text{R}_4 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CF}_3$, $\text{R}_3 = \text{SCH}_3$ (**116c, 117c, 118c**).

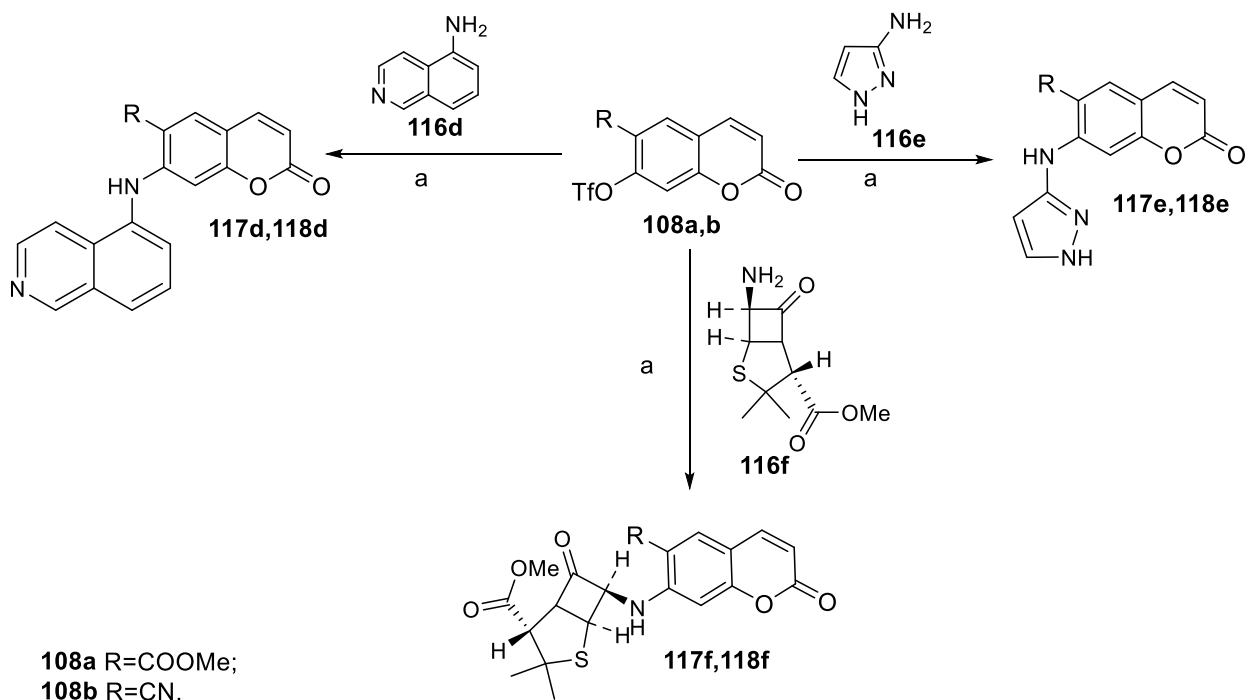


Каталитическое аминирование соединений **108a,b** с помощью изохинолин-5-амина **116d*** протекает с образованием 7-(изохинолин-5-ил)аминокумаринов **117d, 118d** (выход 63-64%) (схема 85), также легко протекает взаимодействие трифлатов с 3-амино-1H-пиразолом **116e**, соответствующие 6-замещенные-7-(1H-пиразол-3-иламино)кумарины **117e, 118e** были выделены с выходами 44 и 72% соответственно.

Для получения аналогов лактамных антибиотиков, содержащих кумариновый фрагмент, нами исследовано взаимодействие соединений **108a,b** с метиловым эфиром 6-аминопеницеллановой кислоты **116f****. Указанный эфир успешно вовлекался ранее в реакцию каталитического аминирования трифлата ореозелона [191]. В результате реакции получили кумаринопеницелланы **117f, 118f** с выходом 62-65% (схема 87). Получение соединений **117f, 118f** является примером успешного объединения в одной молекуле кумаринового и β -лактамного фрагмента, перспективных как для изучения синтетического потенциала кумаринов, так и с учетом современных тенденций усовершенствования пеницелланов путем конъюгирования их с пептидами, катехолами и изохроманами [192-194].

* Соединение 116d упоминается в гл. 1 под номером 121c

** Соединение 116f упоминается в гл. 1 под номером 124b



Реагенты и условия: а) Pd(OAc)₂, BINAP, Et₃N, ДМФА, 135-140°C

Следует отметить, что попытка провести аминирование трифлата пеуценола **108с** пиперидиноанилином **116а** в каталитической системе Pd(OAc)₂/BINAP/триэтиламин в ДМФА успехом не увенчалась. Конверсия трифлата по истечению 10 ч составила всего 23%, наблюдалось большое количество продуктов осмоления и следовые количества продукта аминирования в количестве, недостаточном для выделения. Замена катализатора Pd(dba)₂ и Pd₂(dba)₃, а также попытка провести реакцию при пониженной температуре, но более активном основании *t*-BuOK, к увеличению конверсии или выхода продукта аминирования не привели. Вследствие малой активности трифлата пеуценола дальнейшие попытки его применения в качестве субстрата в реакциях металл-катализируемого C-C и C-N-кросс-сочетания были прекращены.

Состав и строение синтезированных соединений установлены на основании спектральных данных и элементного анализа. ИК спектры 6-цианокумаринов **118a-f** содержат характерные полосы валентных колебаний нитрильной группы (2226-2241 см⁻¹). В ИК спектрах лактамных производных кумаринов **117f**, **118f** присутствуют характерные полосы поглощения карбонильных групп при 1785, 1748-1740 см⁻¹ (β-лактамы), 1680-1726 см⁻¹ [C=O-кумарины и COOMe] и аминогрупп 3465-3478, 3412-3431 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех полученных соединений соответствуют их структуре и содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. Отличительной особенностью структуры соединений **117f**, **118f** является наличие в структуре пеницилланового цикла. Протоны лактамного

цикла H2',5',6' в спектрах ЯМР ^1H проявляются при δ 4.26 (с, 1H, H2'), 4.60-4.68 (д, 1H, H5') и 5.26-5.48 (д.д, H6', J5',6' 4.3-4.4 Гц).

Таким образом, реакция каталитического аминирования трифлатов 7-гидроксикумаринов различными аминами позволяет осуществить синтез замещенных по атому С-7 азотсодержащих производных, недоступных другими методами синтеза. Удовлетворительные и хорошие выходы продуктов аминирования трифлатов пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина достигаются в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}/\text{триэтиламин}/\text{ДМФА}$ в достаточно жестких условиях при повышенной температуре (135-140°C).

5.3. Синтез 3-замещенных кумаринов с помощью реакций кросс-сочетания и каталитического аминирования

Наиболее часто используемым исходным соединением для синтеза 3-замещенных кумаринов является 3-бромкумарин, получаемый в основном либо бромированием кумарина бромом в присутствии оксида алюминия при микроволновом облучении [358], либо бромоводородом в присутствии оксона в дихлорметане [359], либо бром вводится на стадии построения кумариновой системы [360,361]. Модификация этого положения представляется перспективной для получения компонентов с антикоагулянтными (варфарин, аценокумарол) [362] и анти-ВИЧ свойствами (природный 3-арилзамещенный кумарин глюкокумарин и его синтетический аналог випиринин) [363]. В последнее время разработка направленных трансформаций кумаринов по положению С-3 приобретает все большую популярность для получения соединений с широким спектром биологических свойств, в том числе противовирусными, противоопухолевыми и антимикробными.

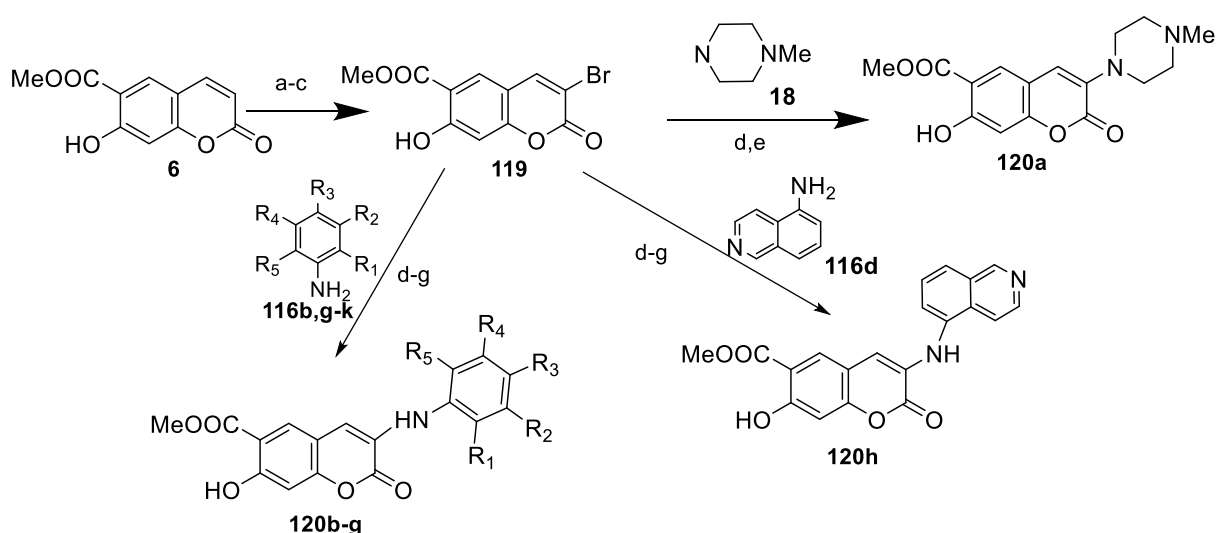
В качестве исходного соединения для получения новых С-3 замещенных кумаринов нами был использован ранее не описанный 3-бромпеурутеницин **119**, который легко образуется при бромировании пеурутеницина **6** бромом в присутствии оксона (выход 88%) или диоксан дибромидом (2.2 экв) в хлористом метиле (выход 86%). Бромирование бромоводородной кислотой в присутствии оксона, описанное в литературе [359] как эффективный способ получения 3-бромкумарина, для пеурутеницина оказалось менее эффективно и потребовало длительного времени реакции (26 ч), при этом выход целевого бромида составил всего 30% (схема 88). Структура 3-бромпеурутеницина **119** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

Доступность указанного бромида **119** обусловила наш интерес в изучении его различных каталитических превращений.

5.3.1. Синтез 3-N-замещенных аминокумаринов на основе 3-бромпеурутеницина

Первоначально мы проводили реакцию 3-бромпеурутеницина **119** с N-метилпиперазином **18**, 5-аминоизохинолином **116d** и анилинами **116b,g-k** (схема 88). Было показано, что бромид **119** проявляет высокую активность в реакциях аминирования даже без использования дополнительного катализа. Так, взаимодействие **119** с N-метилпиперазином **18** протекает при кипячении реакционной смеси в растворе хлороформа. Продукт реакции **120a** был получен с выходом 88%. Взаимодействие бромида с 5-аминоизохинолином **116d** и анилинами **116b,g-k** в этих же условиях гладко приводило к соответствующим 3-(ариламино)кумаринам **120b-g** с высокими выходами (58-74%) в зависимости от природы анилина. Интересно отметить, что схожие результаты были получены при проведении аминирования 3-бромпеурутеницина в растворе диоксана с добавкой каталитических количеств пиридина, реакция протекала за более короткое время.

Схема 88



116g, 120b $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$; **116h, 120c** $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=F$; **116i, 120d** $R_1=R_3=R_5=H$, $R_2=R_4=F$;

116j, 120e $R_2=R_3=R_5=H$, $R_4=CF_3$, $R_1=N(C_2H_5)_5$; **116b, 120f** $R_2=R_3=R_5=H$, $R_4=CF_3$, $R_1=N$ (morpholine);
116k, 120g $R_1=R_3=R_5=Me$, $R_2=Br$, $R_4=H$;

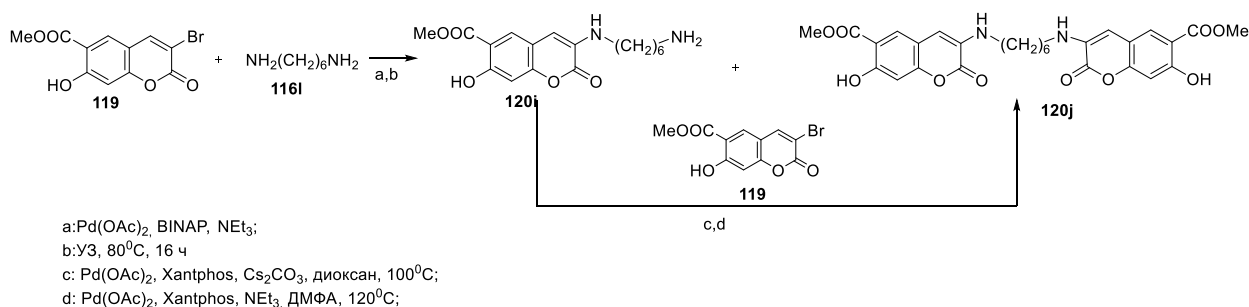
Реагенты и условия: а) HBr, Oxone, CH_2Cl_2 , $40^\circ C$; б) Br_2 , Oxone, CH_2Cl_2 , r.t.; в) DD, CH_2Cl_2 , r.t.; д) $CHCl_3$, t; е) диоксан, Py , t; ф) $Pd(OAc)_2$, $(o-Tol)_3P$, Et_3N , ДМФА, $100^\circ C$; г) $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3 , диоксан, $100^\circ C$.

Проведение реакции с пространственно затрудненным анилином **116k** при кипячении реагентов в хлороформе приводило к 3-аминокумарину **120g** с выходом 13%, при проведении реакции в диоксане в присутствии пиридина даже при увеличении времени взаимодействия удалось достичь только 51%-ного выхода продукта. С целью улучшения выхода нами были использованы условия каталитического аминирования, успешно применяемые для реакций 3-замещенных кумаринов с широким кругом азот-содержащих

нуклеофилов, включая амиды, сульфамиды и функционализированные алкиламины [364-365] и для синтеза С-7-аминозамещенных кумаринов [366]. Обнаружено, что аминирование 3-бромпеурутеницина анилином **116k** в присутствии катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, лиганда $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ и основания Et_3N в ДМФА приводит к увеличению выхода целевого продукта до 57%, а при замене лиганда на Xantphos, а основания на Cs_2CO_3 выход соединения **120g** составил 88% (схема 88).

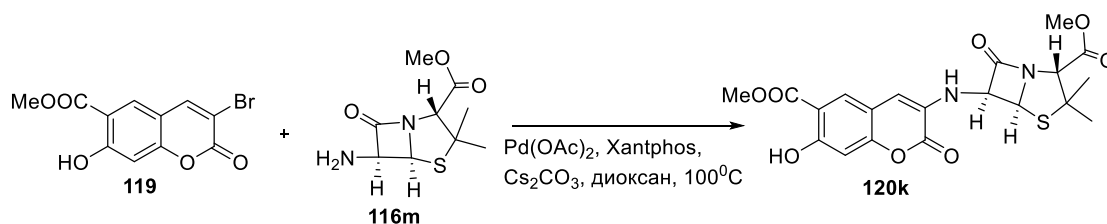
Примечательно, что аминирование 3-бромпеурутеницина линейным амином гексаметилендиамином **116l** удалось осуществить только при проведении реакции без растворителя в ультразвуковой бане, тогда как длительное кипячение реакционной смеси в условиях г ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{диоксан}$) приводило к образованию следовых количеств продукта **120i**. Стоит отметить, что в указанных условиях помимо соединения **120i** с выходом 22% образовывалось димерное соединения **120j** (схема 89), которое может быть также получено взаимодействием моноаминопроизводного **120i** и 3-бромпеурутеницина **119** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$, причем замена основания Cs_2CO_3 на NEt_3 и проведение реакции в ДМФА позволяет увеличить выход соединения **120j** до 53%.

Схема 89



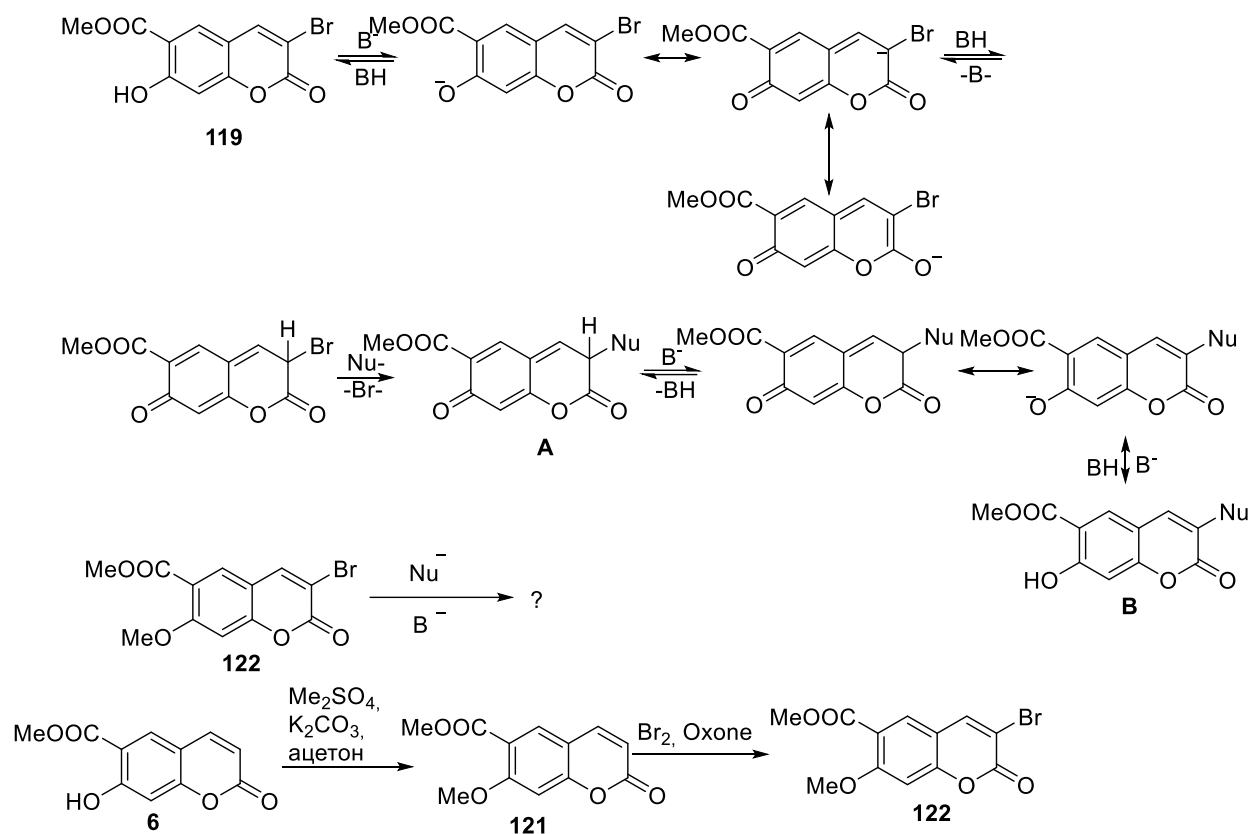
Легко протекает аминирование 3-бромпеурутеницина **119** метиловым эфиром 6-аминопенициллановой кислоты **116m**, успешно применявшийся ранее для синтеза С-7-N-замещенных кумаринов (схема 87). Целевой кумарино-пенициллан **120k** был получен с выходом 68% в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ в диоксане при 100°C , тогда как для получения производного **117f** на основе трифлата пеурутеницина требовалось длительное нагревание в ДМФА при повышенной температуре ($135\text{--}140^\circ\text{C}$) (схема 90).

Схема 90

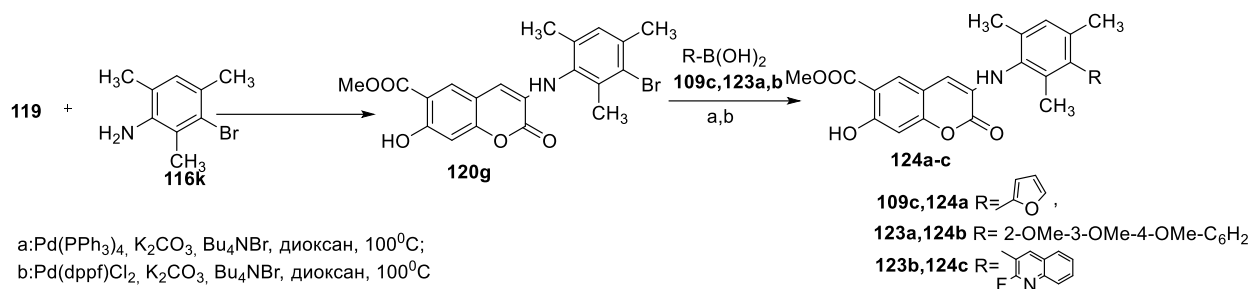


Для объяснения легкости аминирования 3-бромпеурутеницина **119** аминами без добавления катализатора нами предлагается объяснение, учитывающее легкость образования таутомерных соединений, известное для 7-гидроксикумаринов (умбеллиферонов) [367] (схема 91). Нуклеофильное замещение в бромиде пеурутеницина **119**, вероятно, включает образование таутомерной формы **119a**, которое катализируется основанием. В таутомере **119a** нуклеофильное замещение брома может протекать по механизму нуклеофильного замещения в алкилгалогенидах (S_N2). Ароматизация хиноидной структуры **A** в конечный продукт **B** также катализируется основанием, роль которого может выполнять амин. Таким образом, способность гидроксигруппы в положении C-7 стабилизировать реакционный центр, по-видимому, играет важную роль в активности 6-замещенного 3-бромпеурутеницина **119** в реакции аминирования.

Чтобы подтвердить это предположение мы синтезировали соединение **121**, окислительное бромирование которого бромом в присутствии оксона протекало с образованием производного **122**. Аминирование бромида **122** N-Ме-пиперазином **18** в условиях а и б не привело к успеху. Было показано, что даже при длительном нагревании в хлороформе взаимодействие между бромидом и амином не наблюдается. При использовании реакции палладий-катализируемого аминирования (условия б) удалось выделить продукт в следовых количествах. Эти данные говорят о существенно более низкой активности бромида **122** по сравнению с бромидом **118** и могут служить подтверждением предлагаемого механизма.



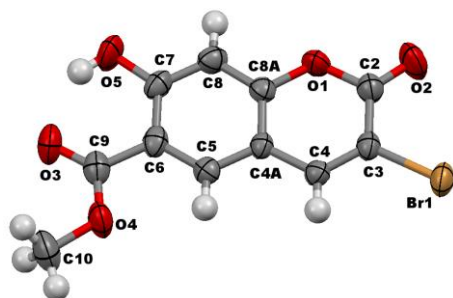
Нами предложен удобный способ получения различных 3-(N-биарил)- или 3-(N-(арил)гетарил)аминокумаринов на основе кросс-сочетания соединения **120g** (схема 92). Наиболее известными из литературы методами синтеза биариллов являются реакция Ульмана и Штилле, тогда как реакция кросс-сочетания Сузуки в данном контексте практически не упоминается [179,365], несмотря на ее эффективность и высокие выходы продуктов арилирования. Соединение **120g** оказалось активным субстратом в реакциях кросс-сочетания Сузуки как с ароматическими, так и с гетероциклическими борными кислотами. Так, взаимодействие указанного соединения с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой **123a** в диоксане в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ (2 мол%), K_2CO_3 (3 экв.) и каталитической добавки Bu_4NBr (10 mol%) приводит к образованию продукта арилирования **124a** с выходом 83%. Реакция Сузуки соединения **120g** с фуран-2-борновой кислотой **109c** или 2-фторхинолин-3-борновой кислотой **123b** в этих условиях дает целевые соединения **124b,c** с низкими выходами (15-20%). Применение в качестве катализатора $PdCl_2(dppf)$ (5 мол%) [366,368] в этой же системе привело к увеличению выходов продуктов реакции до 54-75%.



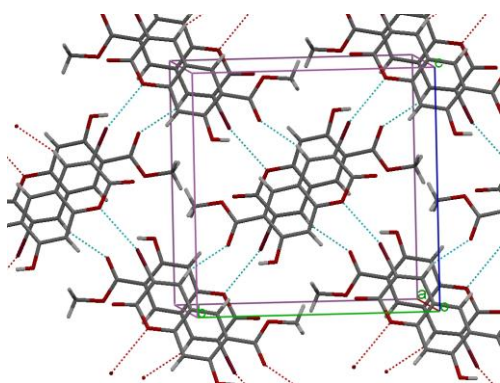
Состав и строение синтезированных соединений установлены на основании спектральных данных, рентгеноструктурного анализа, масс-спектров и элементного анализа.

Структура 3-бромпеурутеницина **119** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа* [369]. Строение одной из двух независимых молекул в кристалле 1 представлено на рис. 5 (а). Упаковка молекул в кристалле представлена на рис. 5 (б).

Рисунок 5



(а). Строение молекулы 3-бромпеурутеницина.



(б). Упаковка молекул 3-бромпеурутеницина в кристалле.

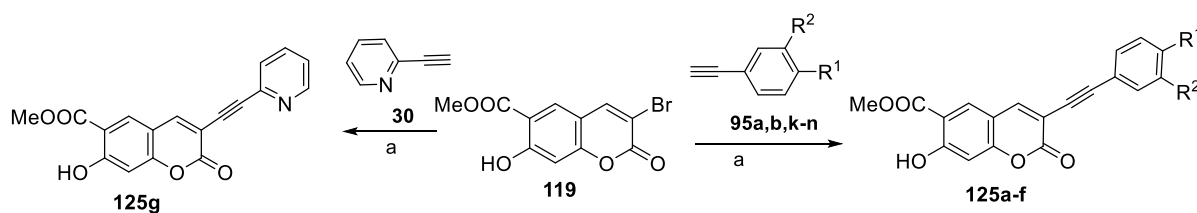
В спектрах соединений **120a-g** присутствует один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. Для продуктов реакции Сузуки **124a-c** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдаются сигналы кумаринового остова, ароматического фрагмента 2,4,6-триметилзамещенного анилина и соответствующей арилборной кислоты.

* Рентгеноструктурный анализ соединения 119 выполнен сотрудником группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН Гатиловым Ю.В.

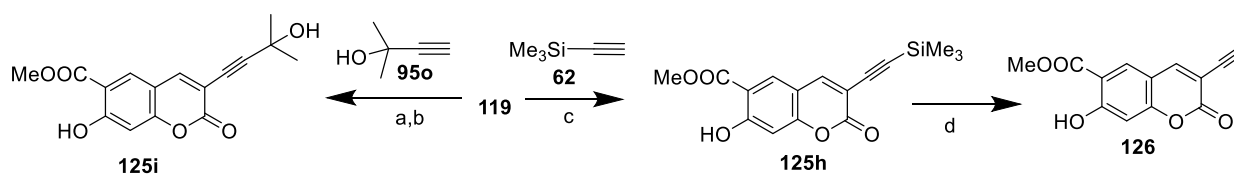
Таким образом, предложен удобный метод синтеза химической библиотеки новых функционализированных 3-N-замещенных кумаринов по реакции каталитического аминирования различными аминами. Легкость образования указанных продуктов была установлена и объяснена протеканием процессов таутомеризации в 7-гидроксизамещенных кумаринах в условиях реакции. Найдены условия реакции Сузуки 3-(3-бром-2,4,6-триметилфениламино)пеурутеницина с арил(гетарил)борными кислотами, приводящей к образованию 3-((3-арил, фурил, хиолинил)-2,4,6-триметилфениламино)-6-метоксикарбонилкумаринов.

5.3.2 Синтез 3-алкинилкумаринов на основе 3-бромпеурутеницина

Нами изучено поведение 3-бромпеурутеницина **119** в реакции кросс-сочетания Соногаширы с терминальными ацетиленами. Подбор условий проводили на модельной реакции 3-бромпеурутеницина **119** с фенилацетиленом **95a**. Первоначально реакция проводилась в ДМФА в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{NEt}_3$, успешно применяемой в работе [19] для аналогичной реакции 3-бромкумарина с арилацетиленами. Однако вследствие высокой температуры и присутствия CuI наблюдалось большое количество продуктов осмоления и кросс-сшивки фенилацетилена. После проведения работ по оптимизации реакционной системы было установлено, что наилучший выход 3-алкинилкумарина **125a** (65%) наблюдался в этой же каталитической системе при проведении реакции в бензоле при 80°C. Использование Cu_4NBg в качестве добавки, а также замена основания на K_2CO_3 или $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ при проведении реакции в ДМФА также оказалось неэффективным, продукт реакции был выделен с выходом от 20 до 42%. В найденных условиях 3-бромпеурутеницин **119** легко реагирует с арил(гетарил)ацетиленами **95a,b,k-n**, давая продукты кросс-сочетания **125a-f** с выходами 52–68% (схема 93). Легко протекало взаимодействие 3-бромпеурутеницина **119** с 2-алкинилпиридином **30**, продукт кросс-сочетания образовывался с выходом 55%. Из полученных экспериментальных данных можно сделать вывод об отсутствии влияния заместителей в ароматическом кольце ацетилена на выход продуктов реакции, как с донорными, так и с акцепторными заместителями выходы продуктов кросс-сочетания колебались от умеренных (45% с алкином **95k**) до хороших (68% с алкином **95l**).



95a,125a: $R^1=R^2=H$; **95i,125b:** $R^1=F$, $R^2=H$; **95m,125c:** $R^1=Me$, $R^2=H$; **95n,125d:** $R^1=Et$, $R^2=H$;
95b,125e: $R^1=OMe$, $R^2=H$; **95k,125f:** $R^1=NHAc$, $R^2=CO_2Me$.



(a): $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI , Et_3N , Bu_4NBr , ДМФА; (b) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI , Et_3N , бензол, $80^\circ C$, 12 ч;
 (c) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI , Et_3N , толуол, MAOS, $100^\circ C$, 2 ч; (d) CsF , $MeOH$, TEBA, rt, 10ч.

Далее наше внимание было направлено на разработку метода получения 3-этинилкумарина **126**. Так, предполагалось, что реакция Соногаширы с доступным 2-метилбут-3-ин-2-олом **95o** и элиминирование ацетона из образовавшегося продукта позволит получить целевой продукт **126**. Показано, что реакция 3-бромпеурутеницина с указанным алкином в найденных условиях гладко приводит к образованию производного **125i** с выходом 66%. Однако попытки трансформации полученного спирта в терминальный алкин по известной методике [368] не привели к успеху. Увеличение времени взаимодействия, нагревание, проведение реакции в толуоле, а также замена основания на KOH (5М раствор) оказались неэффективными.

В связи с этим нами была изучена реакция соединения **119** с триметилсилилацетиленом **62**. Попытка проведения реакции 3-бромпеурутеницина **119** с алкином **62** в стандартных условиях (a, b) привела к получению следовых количеств целевого продукта и большому количеству продуктов осмоления. Для улучшения выхода продукта реакции нами был использован метод микроволнового органического синтеза, который в настоящее время привлекает все больше внимания как альтернативный способ улучшения протекания органических реакций, в частности, известно применение микроволнового излучения именно для реакции Соногаширы с триметилсилилацетиленом [102,108]. Следует подчеркнуть, что использование микроволнового излучения отличается простотой операций, увеличением скорости протекания реакций и выходов целевых продуктов. Так, взаимодействие 3-бромпеурутеницина с триметилсилилацетиленом в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, добавки CuI и Et_3N в качестве основания в растворе толуола при микроволновом излучении при $100^\circ C$ в течение 2 ч привело к образованию целевого продукта кросс-сочетания **125h** с выходом 64%. Использование указанного метода

позволило существенно сократить время реакции и получить высокий выход соединения **125h**. Десилилирование полученного алкина в условиях, найденных для 3-(триметилсилил)алкинилореозелона **102**, с использованием CsF в MeOH в присутствии добавки каталитических количеств ТЕВАХ привело к 3-этинилпеурутеницину **126** с выходом 85%, важному промежуточному соединению для проведения дальнейших модификаций.

Состав и строение синтезированных производных подтверждены данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрией и элементным анализом. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 3-(арилалкинил)замещенных кумаринов **125a-i** содержат характерный набор сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных соединений присутствуют сигналы, соответствующие алкиновым углеродам связи $\text{C}\equiv\text{C}$ в области 81.55 – 83.36 (C1b), 94.78 – 97.29 (C1a) для соединений **125a-i**; 71.32 (C1b) и 82.22 (C1a) для соединения **125f**. В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдается полоса поглощения при 2024-2196 cm^{-1} , соответствующая наличию алкинильной группы в молекуле.

Таким образом, на основе доступного 3-бромпеурутеницина нами были синтезированы новые 3-замещенные кумарины. Найденные условия реакции ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$, диоксан) позволили провести реакции кросс-сочетания указанного бромида с разнообразными терминальными ацетиленами. На примере взаимодействия 3-бромпеурутеницина **119** и триметилсилилацетилена **62** показана целесообразность проведения реакции в условиях микроволновой активации.

5.4. Изучение реакции аминометилирования кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола

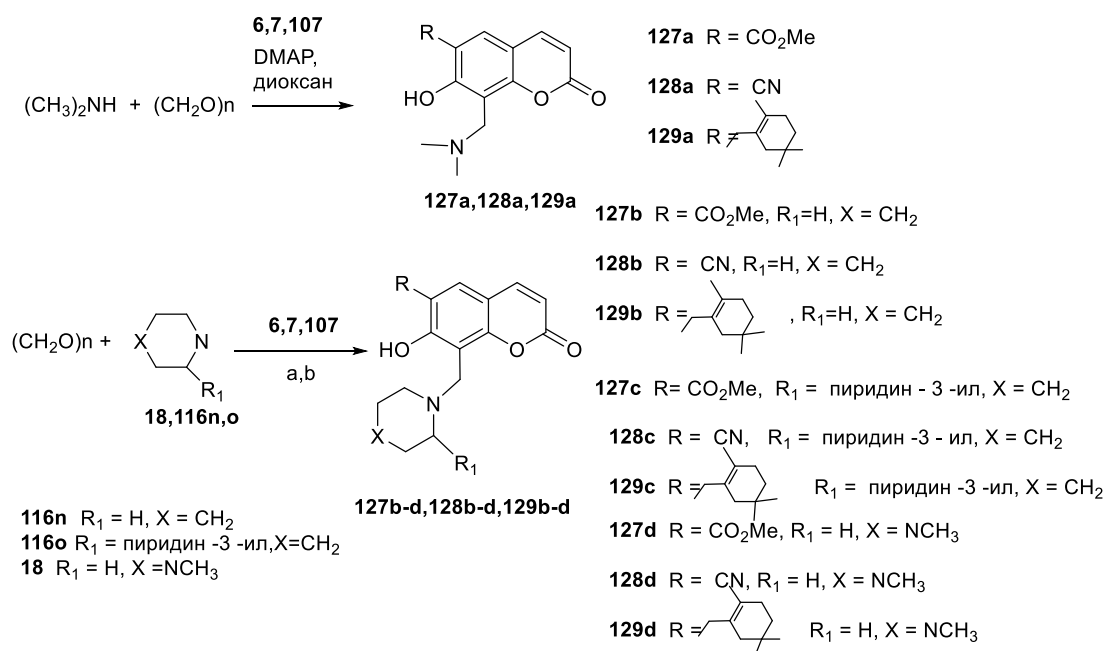
Реакция аминометилирования (Манниха) является удобным способом введения в органические молекулы различных аминометильных фрагментов [370]. Аминометильные производные кумаринов по положению С-8 описаны в литературе в основном как ценные фармакологические агенты с цитотоксическим, антимикробным, вазодилаторным действием [298, 371-374]. Некоторые С-8 замещенные кумарины показывают защитные свойства против артрита *in vivo* [375] и стимулирующую активность на нервную и респираторную системы [376].

В классическом варианте реакция Манниха представляет собой нуклеофильное присоединение карбонильной компоненты к имино-производному, обычно образующемуся *in situ* из амина и формальдегида, приводит к β -амино карбонильным соединениям (основаниям Манниха) [377]. В случае, когда в качестве альдегида используется формальдегид, субстрат превращается в соответствующее основание

Манниха путем аминотилирования. Ранее нами была изучена реакция аминотилирования фурукумарина пеуцеданина различными аминами в спирте в присутствии формальдегида [69].

Мы показали, что реакция Манниха кумаринов пеурутеницина **6**, 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** и пеуценола **107** с селективным введением заместителя в положение С-8 кумаринового остова [378-379] протекает в диоксане с добавлением каталитических количеств DMAP [298]. Используя данный подход, нами было успешно проведено взаимодействие кумаринов **6**, **7**, **107** с различными вторичными аминами и синтезирована серия новых 8-аминометилзамещенных кумаринов **127a-d**, **128a-d**, **129a-d** с высокими выходами (схема 95). Примечательно, что при проведении реакции в подобранных условиях удалось направленно ввести в молекулу кумарина остаток алкалоида анабазина **116o**, целевые продукты аминотилирования были выделены в результате 14 ч нагревания с выходами от 42 до 53%, тогда как описанная в литературе реакция аминотилирования различных 3-арил-7-гидроксикумаринов анабазином в безводном спирте протекала за 20-30 ч [380].

Схема 94

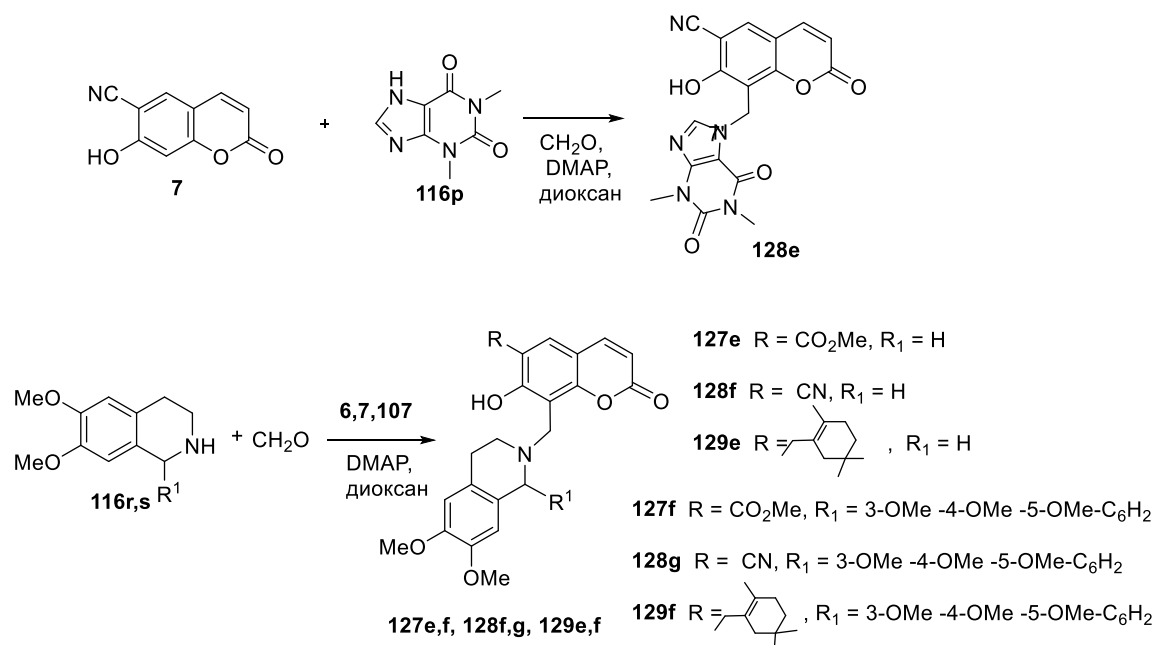


По результатам проведенного исследования можно заключить, что более активным субстратом является 7-гидрокси-6-цианокумарин **7**, реакция которого с различными аминами протекала в течение 10-15 ч с выходами продуктов от 52 до 60%. Более длительное нагревание оказалось необходимо для аминотилирования кумаринов пеурутеницина **6** и пеуценола **107**, выходы продуктов аминотилирования которых составили 35-68%. Интересно отметить, что только для 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** оказалось возможным провести реакцию с 1,3-диметилксантином **116p**, в результате

которой образовывалось соединение **128e**, содержащее в одной молекуле кумариновый и пуриновый фрагменты (схема 94). Попытки аминотетилирования указанным амином кумаринов пеурутеницина **6** и пеуценола **107** в условиях а) не привели к успеху, наблюдались только следовые количества продукта реакции.

Низкой активностью в реакциях аминотетилирования отличались замещенные тетрагидрохинолины **116r,s**. Реакции аминотетилирования кумаринов **6**, **7**, **107** 3,4-дигидроизохинолином **116r** в присутствии формальдегида и DMAP протекала с образованием соединений **127e**, **128f**, **129e** с выходом от 50 до 58%. Выход продуктов аминотетилирования **127f**, **128g**, **129f** значительно снижается при использовании в качестве аминной компоненты 1-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4-дигидроизохинолина **116s**. Даже при значительном увеличении времени реакции для 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** не удалось достичь полной конверсии исходного кумарина, а выходы соединений **127f**, **128g**, **129f** составили от 24 до 35% (схема 95).

Схема 95

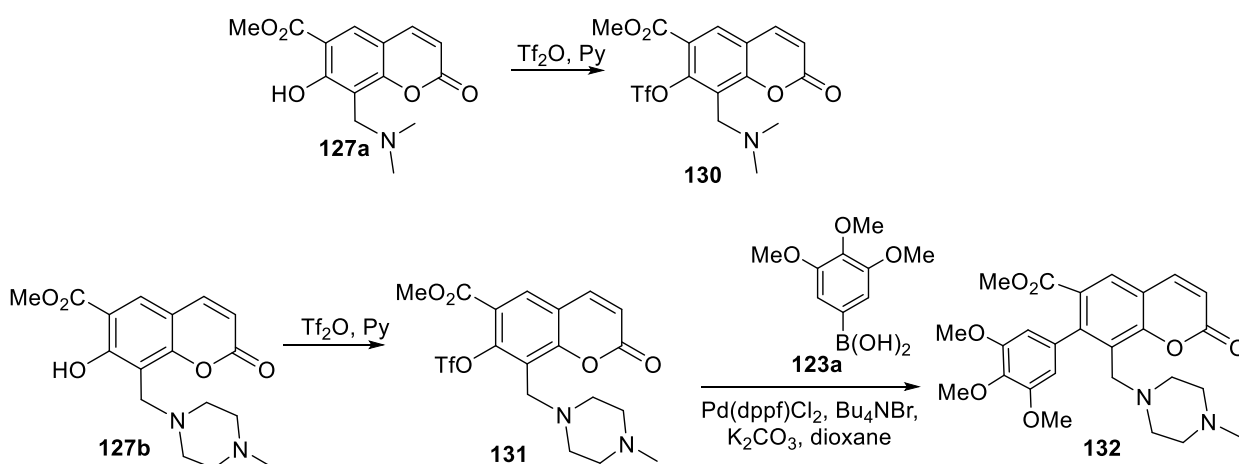


Помимо указанного подхода введения аминотетильного заместителя в кумариновый остов, нами была проверена возможность проведения реакции Манниха кумаринов **6**, **7**, **106** в условиях работы [381] на примере взаимодействия с N-Ме-пиперазином **18**. Так, при кипячении кумарина пеурутеницина **6**, формальдегида и амина в растворе уксусной кислоты в течение 8 ч продукт аминотетилирования **127b** был выделен с выходом 66%, что превышает выход, полученный при проведении реакции в диоксане в присутствии DMAP. Однако при переходе к 7-гидрокси-6-цианокумарину **7** и пеуценолу **107** наблюдалось резкое снижение выхода продуктов **128b**, **129b** и большое количество

продуктов осмоления. В связи с применимостью указанного метода только для кумарина пеурутеницина далее он не использовался.

С-8-аминометилзамещенные кумарины интересны также для проведения их дальнейшей модификации. Для соединений **127a,b** нами была показана возможность проведения реакции с ангидридом триметансульфокислоты в пиридине, гладко приводящей к соответствующим трифлатам **130**, **131** с выходами от 65-72% без гидролиза аминотетильной группы в положении С-8. Для трифлата **131** была успешно проведена реакция кросс-сочетания Сузуки с 3,4,5-триметоксибензилборной кислотой **123a**, в результате было впервые получено 7-арил-8-аминометилзамещенное производное **132** с выходом 66% (схема 96).

Схема 96



Строение и состав синтезированных соединений установлен на основании спектральных данных, элементного анализа и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных производных содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего аминотетильного заместителя. Для соединения **132** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C также присутствуют сигналы метокси-групп и ароматической системы 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты.

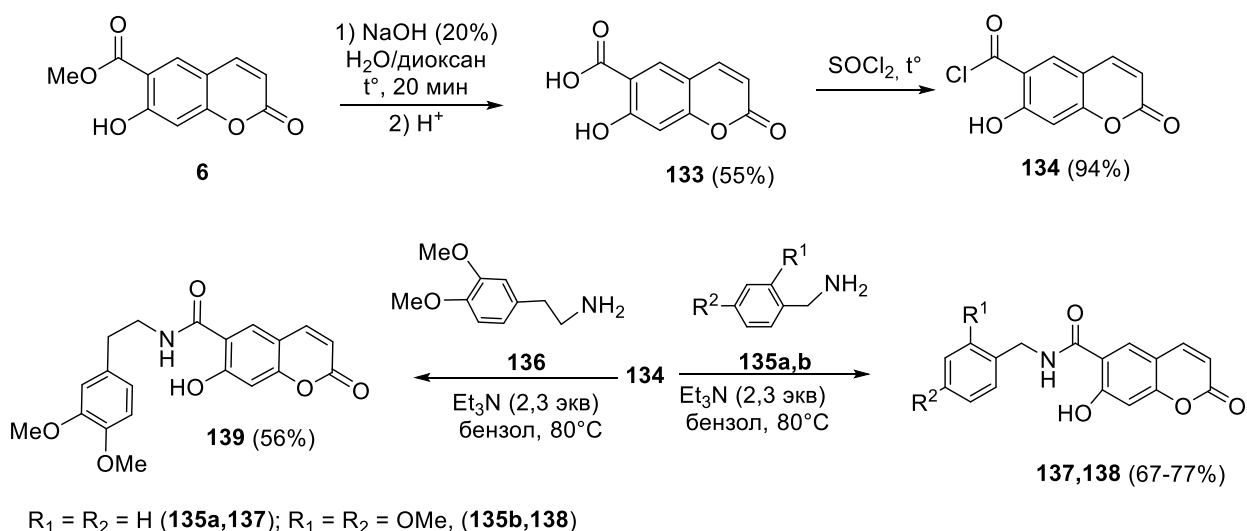
Таким образом, предлагаемая нами реакция аминотетилирования 6-замещенных умбеллиферонов с разнообразными аминами в присутствии формальдегида и DMAP представляет удобный и эффективный подход к синтезу новых С-8-аминометилзамещенных кумаринов пеурутеницина **6**, 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** и пеуценола **107**.

5.5. Синтез и превращения хлорангидрида умбеллиферон 6-карбоновой кислоты

По литературным данным, в ряду 6-замещенных кумаринов обнаружены вещества, обладающие селективной противоопухолевой [53,382], противовирусной (анти-ВИЧ 1) активностью [383], некоторые соединения этого ряда являются селективными антагонистами прогестероновых рецепторов [384], ингибиторами циклинзависимых киназ [385] или ингибиторами моноаминоксидаз [386]. Следует отметить, что наличие некоторых заместителей в положении С6 (изопренильных групп, фтора, хлора, гидрокситриазолильного, гидроксиизоксазолильного фрагментов, нитрогруппы) увеличивает селективность противоопухолевого действия замещенных кумаринов, а также усиливает анти-ВИЧ эффект.

В качестве субстрата для исследования возможности модификации кумаринового остова по положению С-6 нами был выбран пеурутеницин **6**, сложноэфирная группа которого ранее в каких-либо реакциях его модификации задействована не была. Нами установлено, что обработка пеурутеницина 20%-ным раствором щелочи в диоксане по модифицированной методике [387] приводит к образованию умбеллиферон-6-карбоновой кислоты **133**, которая при кипячении в хлористом тиониле легко дает соответствующий хлорангидрид **134** (схема 97). Следует отметить, что использование более мягких условий проведения реакции не привело к удовлетворительному результату – при использовании хлористого оксалила в ТГФ или меньшего количества хлористого тионила конверсия исходной кислоты не превышала 50%.

Схема 97

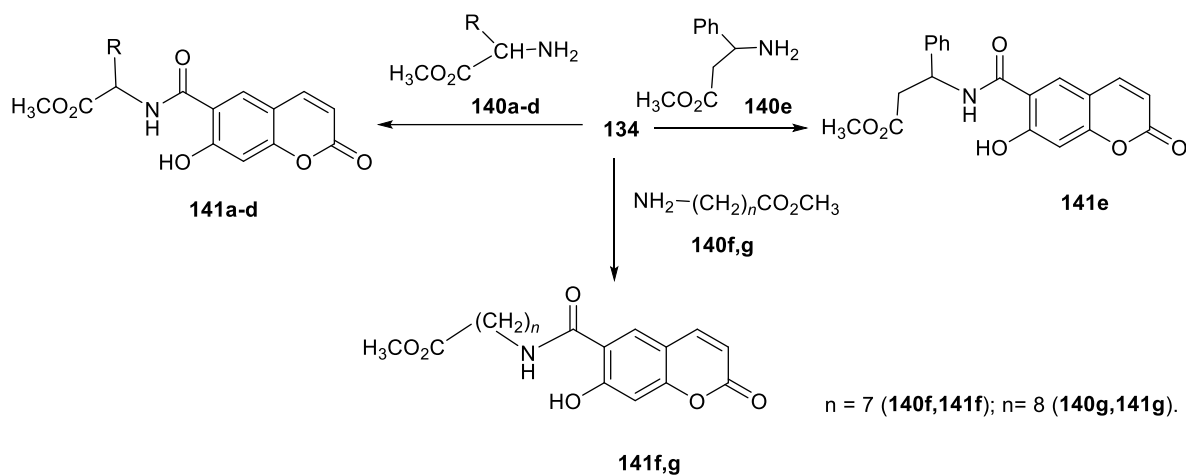


Была исследована активность хлорангидрида **134** в реакциях с различными бензиламинами и метиловыми эфирами аминокислот. Так, попытка провести реакцию хлорангидрида умбеллиферон-6-карбоксикислоты **134** с бензиламинами **135a,b** и амином **136** в ТГФ в присутствии Et₃N в условиях работы [388] не привела к успеху, была

выделена исходная карбоксикислота. Также безуспешным оказалось использование галогенсодержащих растворителей. Проведение реакции при нагревании в бензоле в присутствии триэтиламина и небольшого избытка амина (1.2 экв.) позволило получить соответствующие N-бензил-6-карбоксамидоумбеллифероны **137-139** с выходами от 56 до 77% (схема 97).

Перспективным направлением модификации кумарина пеурутеницина **6** является введение в его структуру фрагментов различных аминокислот. Данная модификация является интересной в связи с антивирусными, антибактериальными, противоопухолевыми свойствами соединений, содержащих указанные фрагменты. Мы показали, что реакция нуклеофильного замещения хлорангидрида **134** с метиловыми эфирами α -аминокислот - L-аланина **140a**, L-валина **140b**, L-метионина **140c** и α -фенилаланина **140d** протекает с образованием индивидуальных соединений **141a-d** с выходом 40-60% (схема 98). Взаимодействие соединения **134** с метиловым эфиром β -фенилаланина **140e** приводит к образованию карбоксамидокумарина **141e** с выходом 53%. Наиболее высокие выходы кумарин-6-карбоксамидов **141f,g** были получены в реакциях с метиловыми эфирами длиноцепочных ω -аминокислот – 8-аминокаприловой **140f** и 9-аминопеларгоновой кислот **140g** (выход 71-75%).

Схема 98



R = CH₃ (**140a, 141a**); (CH₃)₂CH (**140b, 141b**); CH₃CH₂CH₂ (**140c, 141c**); PhCH₂ (**140d, 141d**).

Реагенты и условия: бензол, Et₃N, 80°C.

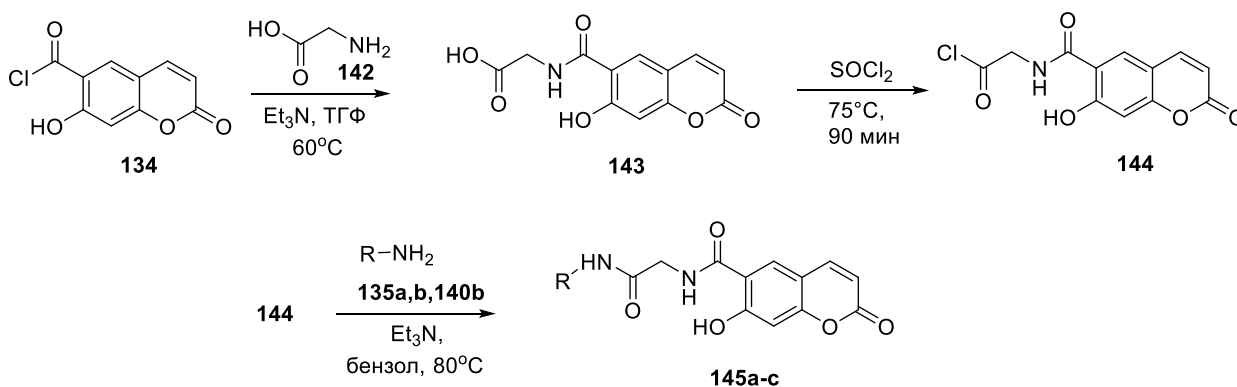
Следует отметить возможность проведения реакции умбеллиферон-6-карбоновой кислоты с аминами без промежуточного выделения и очистки получаемого хлорангидрида **134**. По окончании времени реакции реакционная смесь была упарена в вакууме, твердый остаток

тщательно высушен, далее полученный хлорангидрид растворяли в бензоле с добавлением амина и триэтиламина. В результате целевые производные **141a-g** образовывались в индивидуальном виде без примесей каких-либо побочных продуктов.

Предложенный метод модификации кумаринов по положению С-6 мы успешно применили для синтеза производных пеурутеницина **6**, содержащих дипептидные фрагменты. Подобные производные природных соединений являются важными с точки зрения разнообразной биологической активности, и разработка способов их синтеза оправдана. Так, среди соединений, содержащих несколько фрагментов глицина, найдены перспективные противовирусные агенты [389].

Нами показано, что взаимодействие хлорангидрида **134** с глицином **142** в присутствии триэтиламина в ТГФ гладко приводит к карбоксаминокислоте **143** (выход 86%), при обработке которой хлористым тионилем легко образуется хлорангидрид **144**. Указанный хлорангидрид оказался активным реагентом в реакции с бензиламинами **135a,b** или метиловым эфиром α -аминомасляной кислоты **140b** при кипячении реагентов в бензоле в присутствии триэтиламина, были получены кумариновые дипептиды **145a-c** (выход 62-75%) (схема 99). Достоинством предлагаемого подхода, помимо высокого выхода продуктов и возможности использовать разнообразные функционализированные амины, является возможность проведения второй и третьей стадий реакции без выделения и дополнительной очистки промежуточного хлорангидрида **144**, как в описанном выше примере для умбеллиферон-6-карбоновой кислоты.

Схема 99



R = PhCH₂ (**135a,145a**); 2-OCH₃-4-OCH₃-C₆H₃-CH₂ (**135b,145b**); CH₃CH₂CH(CO₂CH₃) (**140b,145c**)

Строение синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных и данных элементного анализа. Полосы поглощения карбонила амидных групп в ИК спектрах соединений **137-139**, **141a-g**, **143**, **145a-c** регистрируются в области 1626–1650

см⁻¹, NH- и гидроксильной групп – в области 3285–3503 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений полностью согласуются с их структурой и содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. Строение умбеллиферон-6-карбоновой кислоты **133** подтверждено данными РСА* для кристаллосольвата с ДМСО (см. рисунок 6, показана одна из 3-х независимых пар молекул). Длины связей в молекулах кумарина **133** близки к аналогичным длинам в молекуле 7-гидрокси-6-метокси-2H-хромен-2-она [390].

Рисунок 6

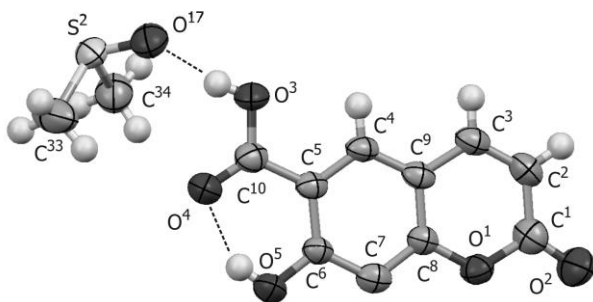


Рис. 6. Молекулярная структура 7-гидроxicумарин-6-карбоновой кислоты **133** и ДМСО. Таким образом, осуществлена модификация умбеллиферон-6-карбоновой кислоты реакцией ее хлорангирида с аминами или метиловыми эфирами α-,β- или ω-аминокислот при кипячении в присутствии избытка триэтиламина, с получением соответствующих N-замещенных 6-карбоксамидокумаринов. С высокими выходами также получены 6-замещенные кумарины, содержащие амидные и дипептидные фрагменты.

5.6. Синтез триазолокумаринов по положениям C-3, C-7 и C-6

Как упоминалось в разделах 5.2, 5.3, 5.5, введение дополнительных заместителей в положения C-3, C-7 и C-6 кумаринового остова приводит к получению соединений с интересными фармакологическими свойствами [192-193, 355, 362-363]. В данной части будет рассмотрено использование реакции азид-алкин циклоприсоединения для синтеза триазолил-модифицированных кумаринов с введением заместителей по положениям C-3, C-7 и C-6. Стоит отметить, что в качестве субстратов для указанных модификаций были использованы как азидо-кумарины (в случае модификаций по положению C-3), так и соответствующие алкинильные производные (для получения C-7 и C-6-замещенных соединений).

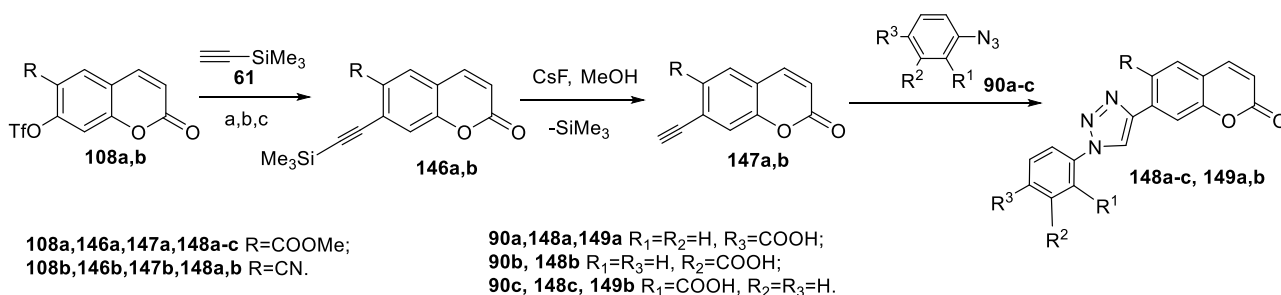
* Рентгеноструктурный анализ соединения 133 выполнен сотрудником группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН Гатиловым Ю.В.

5.6.1. Синтеза 6-замещенных-7-этинилкумаринов и их гетероциклических производных

Нами изучены условия реакции Соногаширы трифлатов пеурутеницина и 6-цианоумбеллиферона **108a,b** с триметилсилилацетиленом **62** (схема 100). Интересно отметить, что для трифлата пеурутеницина **108a** и 7-гидрокси-6-цианокумарина **108b** успешным оказалось проведение реакции Соногаширы в присутствии $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, добавки CuI и Et_3N в ДМФА при 100°C за 10 ч (выход соединений **146a,b** составил 56%-62% соответственно). При попытке проведения реакции для трифлата **108a** в бензоле при пониженной температуре и более длительном времени выход соединения **146a** составил всего 27%. Стадия десиилирования полученных продуктов **146a,b** легко протекала в присутствии CsF в метаноле, давая целевые 7-этинилкумарины **147a,b** с высокими выходами.

Полученные 7-этинилкумарины **147a,b** были использованы в последующей Cu -катализируемой реакции азид-алкин циклоприсоединения (CuAAC), с помощью которой мы показали возможность конъюгирования кумаринового остова с тремя позиционными изомерами азидобензойной кислоты **90a-c** для получения новых 7-[1-(карбоксифенил)-1,2,3-триазол-4-ил]замещенных кумаринов **148a-c** и **148a-b** (выход 56-62%) (схема 100). Данные соединения, благодаря их стабильности, могут быть использованы далее для последующей модификации, например, синтеза соответствующих солей или эфиров по ароматическому кольцу остатка бензойной кислоты.

Схема 100



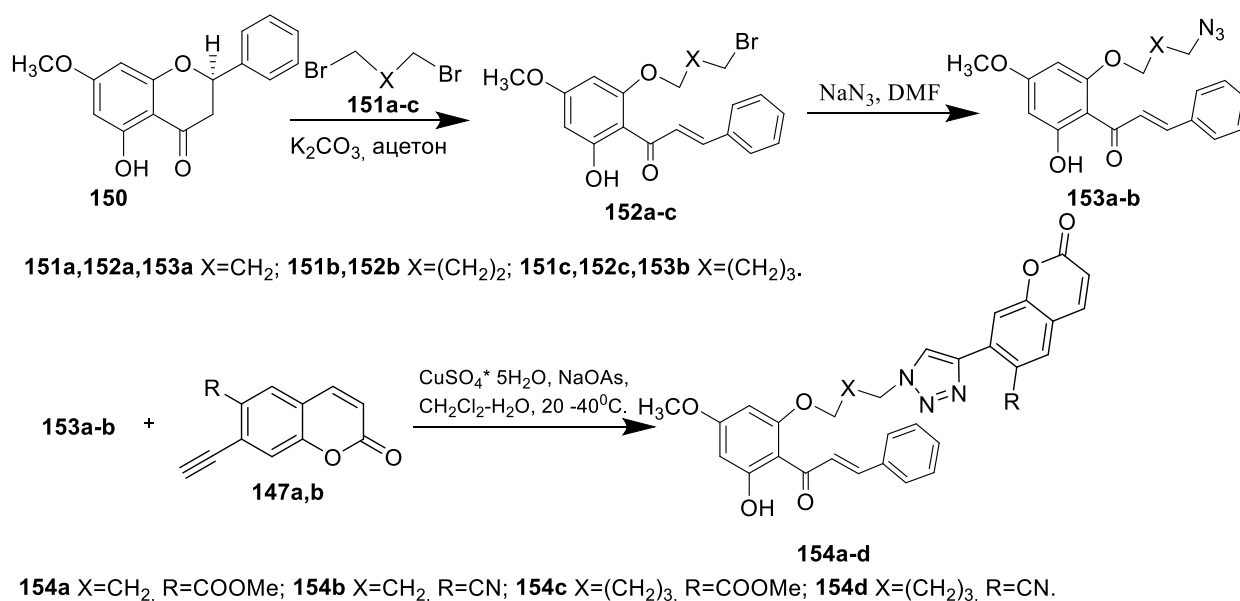
Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 мол%), CuI (2мол%), Et_3N , DMF, $115-120^\circ\text{C}$; б) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 мол%), CuI (2 мол%), Et_3N , C_6H_6 , 80°C ; в) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 мол%), $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$, ТВАВ, ТГФ, 60°C ; д) $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaOAs , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $20-40^\circ\text{C}$.

Еще одним интересным примером модификации по положению С-7 с введением триазольного линкера является синтез гибридных структур на основе функционализированных халконов [391] из пиностробина **150** и кумаринов. Как известно, халкон-кумариновые гибриды являются перспективными противоопухолевыми и антимикробными агентами [392]. Мы показали, что реакция пиностробина **150** с дигалогеналканами (1,4-дибром-бутаном **151a**, 1,5-дибромпентаном **151b** или 1,6-

дибромгексаном **151c**) в присутствии поташа в ацетоне приводит к соответствующим 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконам **152a-c** с выходом 72-75%. Взаимодействие соединений **152a-c** с азидом натрия в ДМФА гладко приводит к образованию соответствующих азидов **153a-b** (схема 101). Образование соединений **152a-c** можно объяснить легкостью протекания ретро-реакции Михаэля - О-алкилирования с образованием 2-бромалкоксиалконов. Установлена зависимость выхода продуктов от природы дибромалкана. Так, если взаимодействие пиностробина **150** с дибромалканами **151a-c** протекает селективно с образованием соединений **152a-c**, то реакция с 1,3-дибромпропаном протекает более сложно; конверсия пиностробина при этом составляет 55%, а при увеличении времени реакции и добавлении избытка дибромпропана наблюдается значительное образование побочных олигомерных продуктов. Проведение реакции в присутствии других оснований (карбонат цезия, триэтиламин) оказалось также неэффективно.

Взаимодействие азидов **153a,b** с 7-этинилкумаринами **147a,b** приводит к соответствующим кумарин-халконовым гибридам **154a-d** выходами 52-58% (схема 101).

Схема 101



Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений содержат характерный набор сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. Протону 1,2,3-триазольных циклов в спектрах ЯМР ¹H соединений **148a-c**, **149a,b** отвечает синглет, расположенный в области 8.02–8.27 м.д. Атомам углерода данного гетероцикла в спектрах ЯМР ¹³C соответствуют сигналы при 126.20–128.23 м.д. (дублет атома C-5 в спектрах, записанных в режиме JMOD) и

140.1–144.6 м.д. (синглет атома С-4). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1Н-1,2,3-триазолов в результате реакции CuAAC.

Для соответствующих азидов халконов **153a-c** в ИК-спектрах присутствуют характерные полосы валентных колебаний азидной группы (2096–2114 см⁻¹). Как бром- и азидохалконы, так и триазолы **154a-d** имеют характерные УФ-спектры. Например, в спектре бромида **152a** присутствуют полосы поглощения с максимумами при 213, 300 и 339 нм. УФ спектры кумаринохалконов **154a-d** содержат четыре интенсивных полосы поглощения, максимумы которых, например для соединения **154b**, располагаются при 210, 241, 303 и 332 нм. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С полученных соединений содержат один набор характерных сигналов протонов и углеродных атомов. (*E*)-Конфигурация двойной связи С(7)=С(8) синтезированных производных халконов **152a-c**, **153a-b** и кумаринохалконов **154a-d** однозначно установлена на основании данных спектров ЯМР ¹Н. Спектры указанных соединений содержат характерные сигналы протонов при 7.68–7.80 (8-CH) и 7.83–7.94 (7-CH) м. д. в виде дублетов с КССВ 15.6–15.8 Гц, свидетельствующие о транс-расположении этих протонов.

Пространственное строение молекулы 2-(4-бромбут-окси)-6-гидрокси-4-метоксихалкона **152b** подтверждено данными РСА* и показано на рис. 7.

Рисунок 7

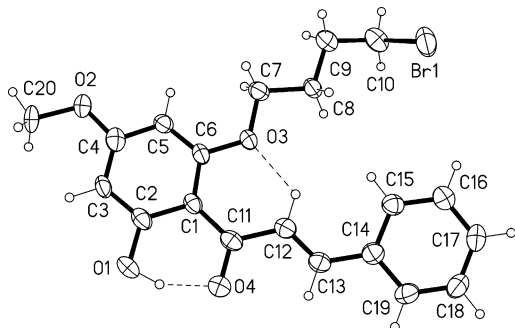


Рис. 7. Пространственное строение соединения **152b** (пунктиром показаны водородные связи).

5.6.2. Введение триазиольного линкера в положение С-3 кумарина пеурутеницина

Для синтеза С-3-триазиользамещенных кумаринов нами была исследована возможность использования второго варианта субстрата – соответствующего 3-азидопеурутеницина **155**, легко синтезируемого реакцией 3-бромопеурутеницина **119** с азидом натрия в ДМФА (схема 102). Было установлено, что в реакциях с ацетиленами **55-57** указанный азид проявляет более низкую активность нежели описанные ранее 2-азидоорезолоны **20** и **21**. Так, реакция с метил 9-(проп-2-иниламино)нонаноатом **55** в классических условиях

* Рентгеноструктурный анализ соединения 152b выполнен д.х.н., в.н.с группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН Гатиловым Ю.В.

Схема 102

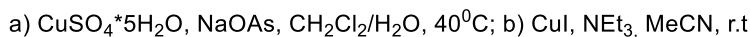


Схема 103



137

триазольного цикла в соединениях **156a-c** подтверждается данными спектров ЯМР, которые содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова, триазольного цикла и соответствующего заместителя в нем. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **156a-c** присутствуют синглетные сигналы протона H5' (8.01–8.26 м.д.). Сигналы углеродных атомов C4',5' в спектрах ЯМР ^{13}C расположены в области 140.98–142.24 и 124.76–126.89 м.д. соответственно. Для соединений **159a-c** в спектрах ЯМР ^1H также наблюдается характеристичный сигнал соответствующего протона, расположенный в области 7.77–7.98 м.д.. Атомам углерода данного гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C соответствуют сигналы при δ 126.20–128.70 м.д. (дублет атома C5' в спектрах, записанных в режиме JMOD) и 141.95–144.50 (синглет атома C4') м.д. Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов в результате CuAAC реакции. Таким образом, нами разработаны методы синтеза кумарино-триазолов, содержащих фрагменты бензойных кислот, и кумарин-халконовых гибридов, соединенных 1,2,3-триазольным линкером.

Глава 6. 7-Цианоумбеллиферон как перспективный субстрат для синтеза гетероциклических производных кумаринов

6.1. Синтез 6-амино-2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-онов на основе 7-гидрокси-6-цианокумарина и их превращения

Как следует из литературного обзора, разработка методов аннелирования дополнительного гетероцикла к кумариновому остову чаще всего основана на последовательности палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания (Сузуки, Хека, аминирования или Соногаширы) выбранного субстрата и реакции внутримолекулярной циклизации под действием различных катализаторов или окислительных сред. С использованием указанного подхода синтезирован широкий круг пирроло-кумаринов, индоло-кумаринов, куместанов и хинолоно-кумаринов. Нами предлагается оригинальный подход к синтезу 6,7- пиридианоаннелированных кумаринов, включающий превращения 6-циано-7-этинилкумарина с использованием каталитической реакции внутримолекулярной гетероциклизации.

Синтез С-5,6-пиридин-аннелированных кумаринов достаточно полно представлен в литературе [221-230], однако описанные методы чаще используют труднодоступные реагенты, длительное время протекания реакций либо сильные окислительные среды. В приложении к доступному 4-гидроксикумарину разработано несколько удобных способов аннелирования пиридинового кольца по положениям С-3,4 кумаринового остова, основанных на предварительном синтезе в несколько стадий 4-аминокумарина либо 4-(*N*-кумаринил)пропаргиламина, выходы которых составляли от 42 до 50%. Примеров построения дополнительного азот-содержащего гетероцикла по ароматическому кольцу кумаринов в литературе немного.

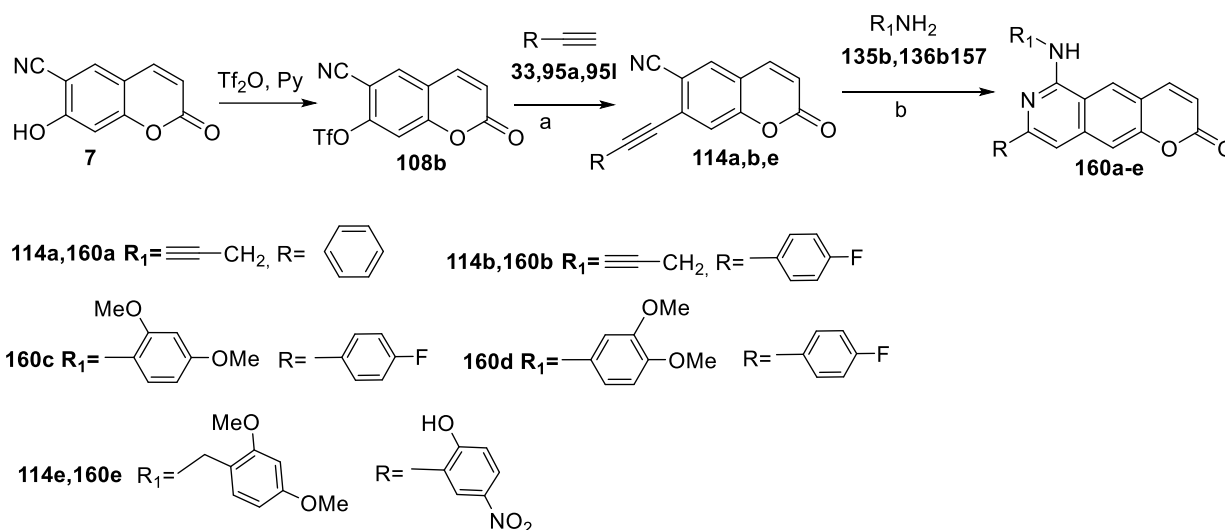
Для синтеза 6-амино-2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-онов на основе 7-гидрокси-6-цианокумарина 7 нами предлагается удобный и эффективный двухстадийный метод, основанный на реакции Соногаширы соответствующего трифлата 7-гидрокси-6-цианокумарина **108b** с терминальными ацетиленами и последующей циклизацией 7-алкинилзамещенного производного с первичными алкиламином в присутствии основания.

На первой стадии была успешно проведена реакция Соногаширы 6-циано-7-трифторметансульфонилоксикумарина **108b** с фенилацетиленом **95a**, 4-фторфенилацетиленом **95l** и 4-нитро-2-этинилфенолом **33**. Следует отметить, что наиболее высокий выход целевых продуктов **114a,b,e** (62-78%) наблюдался при проведении реакции в отсутствие CuI с добавкой ТВАВ. 2-этинил-4-нитрофенол **33** в

сравнении с фенилацетиленом **95a** или 4-фторфенилацетиленом **95l** показал наименьшую активность (схема 104).

На второй стадии для проведения реакции внутримолекулярной гетероциклизации полученных 7-алкинил-6-цианокумаринов **114a,b,e** в качестве нуклеофилов нами были выбраны пропаргиламин **157**, 2,4-диметоксибензиламин **135b**, гомовератриламин 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин **136**, а реакцию проводили в присутствии основания K_2CO_3 в ДМФА или MeCN при 80-90⁰С. В указанных условиях соединения **114a,b,e** реагировали с аминами, давая целевые 6-амино-2H-пирано[2,3-*g*] изохинолин-2-ононы **160a-e** (выходы от 52 до 65%). Использование в качестве основания NEt_3 , а также повышение температуры реакции с целью сокращения времени удовлетворительных результатов не дали, наблюдалось резкое снижение выхода соединений **160a-e**. Интересно отметить, что не наблюдается зависимости выхода продуктов гетероциклизации ни от структуры амина, ни от наличия и характера заместителей в ароматическом кольце.

Схема 104



Реагенты и условия: а) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, (i - Pr)₂NH, MeCN, t, 10 ч; б) K_2CO_3 , ДМФА, 80 - 90⁰С.

Для соединения **160c** была исследована возможность «прямой» реакции, минуя стадию выделения продукта кросс-сочетания Соногаширы **114b**. В литературе описан синтез 1,3-дизамещенных бензо[*b*][1,6]нафтопиридинов на основе 2-хлорхинолин-3-карбонитрила и 2-хлорпиридо-3-карбонитрила с использованием последовательности палладий-катализируемой реакции Соногаширы и последующего аннелирования также без стадии выделения промежуточного алкинильного производного [393]. Предлагаемые в данной работе условия (реакция Соногаширы трифлата **108b** с 4-фторфенилацетиленом **95l** в присутствии $Pd(OAc)_2/PPh_3$, основания K_2CO_3 в ацетонитриле; последующая гетероциклизация продукта **114b** в присутствии дополнительного количества K_2CO_3 и MeOH) была применена нами для проведения реакции образования пиридо-

аннелированных кумаринов. Однако по окончании времени взаимодействия удалось выделить только следовые количества продукта **160c** и большое количество непрореагировавшего 7-алкинилзамещенного кумарина **114b**.

Также нами были исследованы другие возможные пути проведения «прямой» реакции гетероциклизации. Так, после проведения реакции Соногаширы трифлата 7-гидрокси-6-цианокумарина **108b** и 4-фторфенилацетилен **95l** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ и $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ в ацетонитриле при 80°C без добавки CuI выделение продукта алкинирования не проводилось, в реакционную смесь последовательно было добавлено основание K_2CO_3 и избыток амина. Спустя 12 ч нагревания продукт гетероциклизации **160c** был выделен с выходом всего 10%, в качестве второго соединения было зафиксировано непрореагировавшее производное **114b**. Проведение реакции Соногаширы указанных реагентов в ДМФА в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и Et_3N в качестве основания и проведение второй стадии при повышенной температуре (115°C) привело к увеличению выхода продукта **160c** до 38%, но большому количеству продуктов осмоления. Попытка дальнейшего увеличения температуры на второй стадии реакции до 130°C также оказалась неэффективной (таблица 1). Таким образом, проведение реакции без промежуточного выделения 7-алкинилкумарина **114b** возможно, но приводит к низким выходам гетероциклического производного **160c** и является малоэффективным.

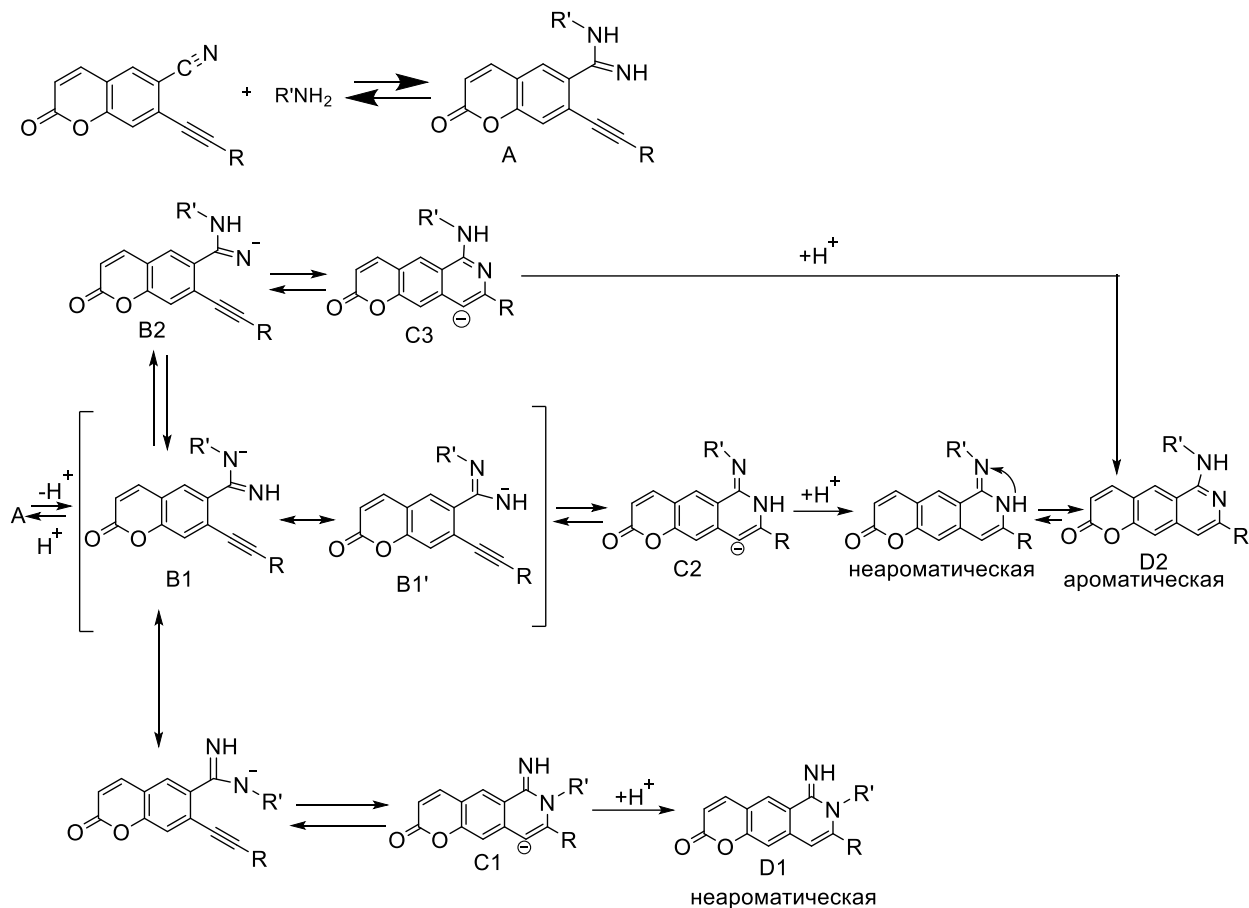
Таблица 1

Опыт	Стадия 1. Кросс-сочетание Соногаширы			Стадия 2. Гетероциклизация			Выход, %
	Катализатор	Основание	Время	Основание	Растворитель	Температура	
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 мол%)	$(i\text{-Pr})_2\text{NH}$	24	K_2CO_3	MeCN	80	10(160c) 50(114b)
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 мол%)/ CuI (5 мол%)	NEt_3	20	K_2CO_3	ДМФА	115	38(160c) 15(114b)

Для объяснения механизма осуществленного превращения мы предлагаем следующую схему (схема 105). На первой стадии образуется промежуточное соединение А. Далее продукт А депротонируется под действием основания и образуются интермедиаты В1 и В2. Интермедиат В1 может существовать в виде двух резонансных структур В1 и В1'. Второй заряженный интермедиат В2 изомерен В1 положением протона. Далее возможно 2 пути протекания реакции из В1: первый путь приводит к продукту С1, который, присоединяя протон, дает гипотетический неароматический продукт D1, который термодинамически и кинетически не выгоден и не наблюдается экспериментально. По

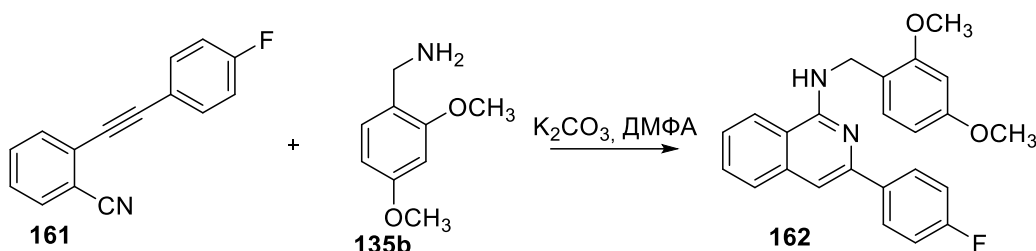
второму пути В1 вступает в реакцию с образованием интермедиата С2, который при присоединении протона и перегруппировке дает устойчивый ароматический продукт D2, который выделяется в качестве основного продукта указанной реакции. Второй интермедиат В2 при циклизации образует интермедиат С3, который при присоединении протона дает тот же продукт D2.

Схема 105



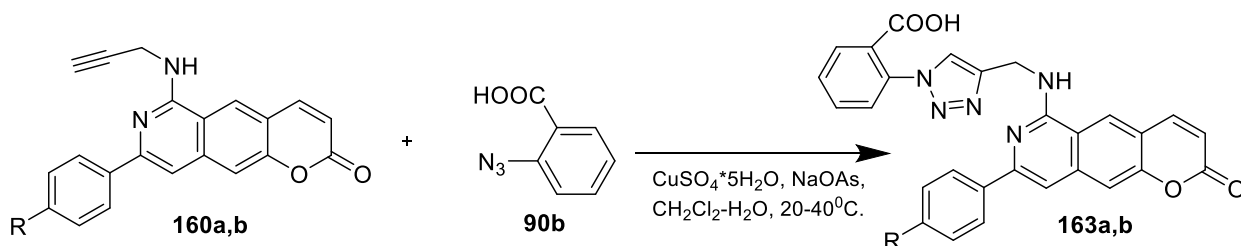
Для установления роли кумаринового остова для успешного проведения изучаемого превращения, была проведена аналогичная циклизация 2-(фенилэтинил)бензонитрила **161** [394] (схема 106).

Реакция 2-(фенилэтинил)бензонитрила **161** с 2,4-диметоксибензиламином **135b** (2 экв.) в присутствии K_2CO_3 (2.0 экв.) в ДМФА в описанных выше условиях приводит к образованию продукта циклизации **162** - 1,3-дизамещенному изохинолину с выходом 27% (схема 106). Увеличение времени реакции до 36 ч (вместо 10 ч) не привело к увеличению выхода целевого продукта, тогда как реакция циклизации 7-арилэтинилзамещенных кумаринов **114a,b,e** первичными аминами протекает более гладко с образованием 2H-пирано[2,3-*g*]изохинолинонов **160a-e** (схема 104) по сравнению с аналогичным превращением 2-(фенилэтинил)бензонитрила **161**.



Соединения **160a,b**, имеющие в новом ароматическом кольце терминальную ацетиленовую функцию, являются удобными субстратами для проведения последующих модификаций. С помощью CuAAC-реакции указанных соединений с 2-азидобензойной кислотой **90b** были впервые получены гибридные 2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолинбензойные кислоты **163a,b** с триазольным линкером. (схема 107). Выходы соединения **163a,b** составили от 65 до 68%, что свидетельствует о перспективности использования субстратов **160a,b** для дальнейших модификаций не только в реакциях азид-алкин циклоприсоединения, но и в других превращениях, доступных для терминальной тройной связи (различные реакции кросс-сочетания, реакция Манниха, Дильса-Альдера и др.).

Схема 107



160a,161a R=H; **160b,161b** R=F

Строение синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, спектры ЯМР ^1H соединений **160a-e** содержат один набор сигналов кумаринового остова и соответствующих ароматических заместителей, а также характеристичный синглетный сигнал протона Н9а образующегося гетероцикла в области 6.98 – 8.68 м.д., для соединений **160a,b** дополнительно визуализируются сигналы протона связи $C\equiv CH$ в виде синглетов при 2.88 и 2.16 м.д. соответственно. В спектрах ^{13}C присутствуют сигналы углеродов С9а в области 124.30 – 128.47 м.д., С10а в области 155.95 – 158.97 м.д. и сигналы углерода, связанного с NH-группой в области 155.56 – 158.71 м.д. Для соединений **160a,b** дополнительно наблюдаются сигналы углеродов терминальной тройной связи при 62.94 и 67.55 м.д. (С1b) и 84.69 и 80.84 (С1а). Для соединений **163a,b** образование триазольного цикла доказано присутствием в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналов соответствующего протона Н5'' в виде синглета при 7.81 (**163a**) и 7.80 (**163b**) м.д. соответственно. В углеродных спектрах

сигналы углеродов триазольного цикла присутствуют при 124.41 и 140.03 м.д. для соединения **163a** и 124.18 и 139.88 м.д. для соединения **163b**. Отнесения соответствующих сигналов были однозначно определены с помощью корреляционных методов.

Таким образом, предложена оригинальная, удобная и эффективная синтетическая последовательность модификации 7-гидрокси-6-цианокумарина с получением новых 6-амино-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-2-онов **160a-e**, а также полициклических гибридных соединений **163a,b**. Благодаря использованию мягких условий на первой стадии в реакции кросс-сочетания и на стадии гетероциклизации, указанный подход позволяет использовать широкий круг как арилацетиленов, так и первичных аминов для получения производных заданной структуры, что является важным в направленном синтезе разнообразных гибридных соединений с кумариновым фрагментом.

6.2. Синтез 7-индолизино-замещенных кумаринов на основе 7-цианоумбеллиферона

Как рассматривалось в литературном обзоре, кумарин-замещенные гетероциклические соединения представляют собой обширную группу соединений с ценными фармакологическими и химическими свойствами. Наиболее широко представлены стратегии синтеза, основанные на последовательностях реакций кросс-сочетания или каталитического аминирования и последующей стадии внутримолекулярной циклизации с образованием нового гетероциклического фрагмента, аннелированного к определенному положению кумаринового остова. В частности, для синтеза 6,7-гетероциклических производных кумаринов на основе доступных 6- и 7-гидроксикумаринов успешно синтезирован ряд хинолон-аннелированных кумаринов [259], а окислительной циклизацией 6,7-диарилзамещенных кумаринов успешно получены новые фенантро[9,10-g]кумарины [273]. Практически неизученным является направленное введение нового индолизинового фрагмента в кумариновый остов с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием в качестве диполей азометин-илидов, в приложении к кумаринам возможности данной реакции не исследовались.

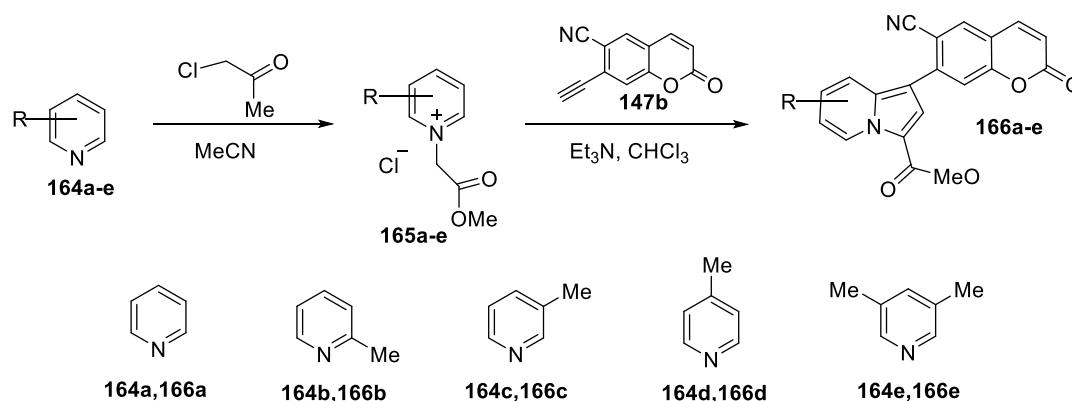
Для синтеза 7-индолизинзамещенных кумаринов на основе 7-гидрокси-6-цианокумарина нами предлагается подход, основанный на последовательности реакции Соногаширы трифлата 7-гидрокси-6-цианокумарина **108b** с триметилсилилацетиленом, десилилировании продукта **146b** в терминальный ацетилен **147b** и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин-илидами, генерированными *in situ* из соответствующих солей пиридиния **165a-e** в присутствии основания [395] (схема 108). Стоит отметить, что синтез различных производных с фрагментами индолизинов из производных пиридина имеет фундаментальное преимущество, заключающееся в том, что производные пиридина легко доступны как синтетически, так и коммерчески. Помимо

этого, вследствие своей электронодефицитной природы, они обычно стабильны даже в сравнительно жестких условиях, но при этом пиридиновое кольцо способно легко претерпевать различные превращения своего ядра, если конечный продукт также является ароматическим [396]. Различные азометин-илиды, полученные на основе замещенных пиридинов, широко используются в синтезе фармакологически ценных соединений с индолизиновыми фрагментами [397-398], также в работе [399] проведено исследование влияния заместителей в пиридиниевом кольце на структуру и выход продуктов циклоприсоединения.

В качестве диполярофила нами было использовано соединение **147b** (схема 100), а диполями были выбраны азометин-илиды, получаемые с высокими выходами (77-85%) взаимодействием доступных замещенных пиридинов **164a-e** с метилхлорацетатом. 2-Алкилпиридины (особенно α -пиколины) успешно используются в качестве ценных субстратов для доступа к индолизиновому скелету (например, методы Шольца или Чичибабина). В отличие от указанных методологий, новые подходы к индолизинам, исходя из 2-алкилпиридинов, основаны на окислении первоначально образующихся солей в соответствующие илиды прямо в реакционной среде, что позволяет проводить реакции циклизации в одну стадию и использовать разнообразные диполярофилы [400-401].

Нами показано, что взаимодействие пиридиниевых солей **165a-e** с алкином **147b** в присутствии избытка триэтиламина гладко приводит к соответствующим 7-индолизин-6-цианокумаринам **166a-e** (схема 108).

Схема 108

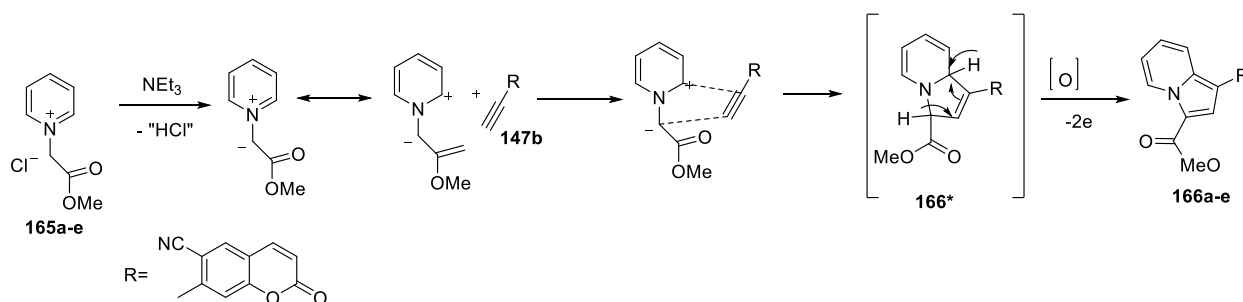


Реагенты и условия: а) K_2CO_3 (2 экв), ДМФА, 24ч, комн темп; б) K_2CO_3 (2.5 экв), ДМФА, 12ч, 100°C
 с) Et_3N (1.3 экв), MeCN, 24 ч, комн темп; д) Et_3N (1.3 экв), $CHCl_3$, 24ч, комн темп; е) Et_3N (2 экв), $CHCl_3$, 72ч, 70°C.

Проведение реакции в ДМФА как при комнатной температуре, так и при нагревании с участием K_2CO_3 в качестве основания, успешно применяемые в работе [402] для синтеза индолизинов и их бензамещенных аналогов, оказались неэффективными, конверсия исходного ацетилена составила менее 5%. Также неуспешной оказалась попытка проведения реакции с участием триэтиламина в ацетонитриле при комнатной температуре

[403]. При замене растворителя на хлороформ и проведении реакции в течение 32 ч при 70⁰C [400] соединения **166a-e** образовывались с выходами от 40 до 64%. Предполагаемый механизм указанного превращения приведен на схеме 109. На первой стадии процесса под действием триэтиламина происходит образование соответствующего илида, который далее вступает в 1,3-диполярное циклоприсоединение с алкином **147b**, давая гипотетический продукт **166***, который далее окисляется кислородом воздуха до соответствующего индолизина.

Схема 109

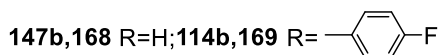
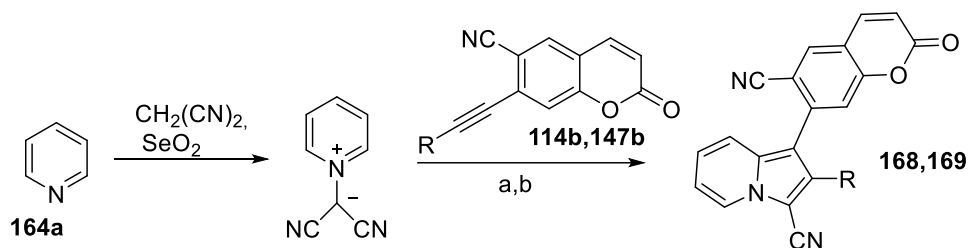


Следует отметить наблюдаемую зависимость выхода целевых продуктов от структуры используемого пиридина. Так, для пиридинов **164b** и **164d**, содержащих в резонансных положениях метильные заместители, выходы соответствующих индолизинов составили 64 и 62%, при переходе к дизамещенному пиридину **164e** и 3-метилпиридину **164c** наблюдается небольшое снижение выходов продуктов **166c** (48%), **166e** (50%), для пиридина **164a**, не содержащего заместителей в кольце, выход 7-индолизинзамещенного кумарина **166a** составил всего 40%. Возможно, наблюдаемая зависимость связана со стабильностью илидов, получаемых из солей **165a-e**.

Помимо азометин-илидов **165a-e** для синтеза 7-индолизинзамещенных кумаринов нами был успешно использован дицианометилд пиридиния **167**, легко синтезируемый из пиридина и малондинитрила в присутствии SeO₂ [404]. Указанный илид проявил высокую активность в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкином **147b**, давая соответствующий продукт **168** за время 12 ч, нежели азометин-илид **165a**, время аналогичной реакции которого составило 32 ч (схема 110). Помимо этого, было установлено, что дицианометилд пиридиния **167** способен вступать в реакцию диполярного циклоприсоединения не только с терминальным ацетиленом **147b**, но и с 7-алкинил-6-цианокумарином **114b**, содержащим нетерминальную тройную связь, давая единственный продукт **169** с выходом 65%, образование второго региоизомера было зафиксировано в следовых количествах, что, по-видимому, связано со стерическим фактором [405]. Полученные экспериментальные данные о селективности

циклоприсоединения дицианометилида пиридиния к ацетиленам согласуются с литературными, где авторы также наблюдали преобладание одного региоизомера [405].

Схема 110



Реагенты и условия: а) Et₃N (1.2 экв), CHCl₃, 20ч, 70°C; б) Et₃N (1.2 экв), MW, 80°C, 90 мин

Попытка провести реакцию в условиях микроволнового нагрева в отсутствии растворителя, успешно примененные в работе [406] для реакции дицианометилида пиридиния с фенилацетиленом, к успеху не привела – наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси и продукт **169** был выделен с выходом 20%.

Интересно отметить, что азометин-илид **165a** в аналогичную реакцию с соединением **114b** не вступал даже при длительном нагревании в присутствии избытка основания (5 экв). Скорее всего, это связано с более высокой активностью дицианометилида **167**, содержащего две акцепторные группы, которые лучше стабилизируют интермедиат **166***. Строение синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных, масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя. Так, спектры ЯМР ¹H соединений **166a-e** содержат один набор сигналов кумаринового остова и пиридинового кольца, а также характеристичный синглетный сигнал протона H3' индолизинового кольца в области 7.49 – 7.82 м.д., в спектрах ¹³C сигнал соответствующего углерода C3' наблюдается в области 121.93 – 124.80. Отнесения соответствующих сигналов были однозначно определены с помощью корреляционных методов (cohx, coloc, cosy).

Таким образом, предлагаемый нами подход к синтезу кумариновых производных, содержащих в молекуле индолизиновый фрагмент, отличается мягкими условиями проведения, доступностью исходных соединений и простотой выделения целевых продуктов по сравнению с небольшим числом методов синтеза соединений подобного типа, представленными в литературе.

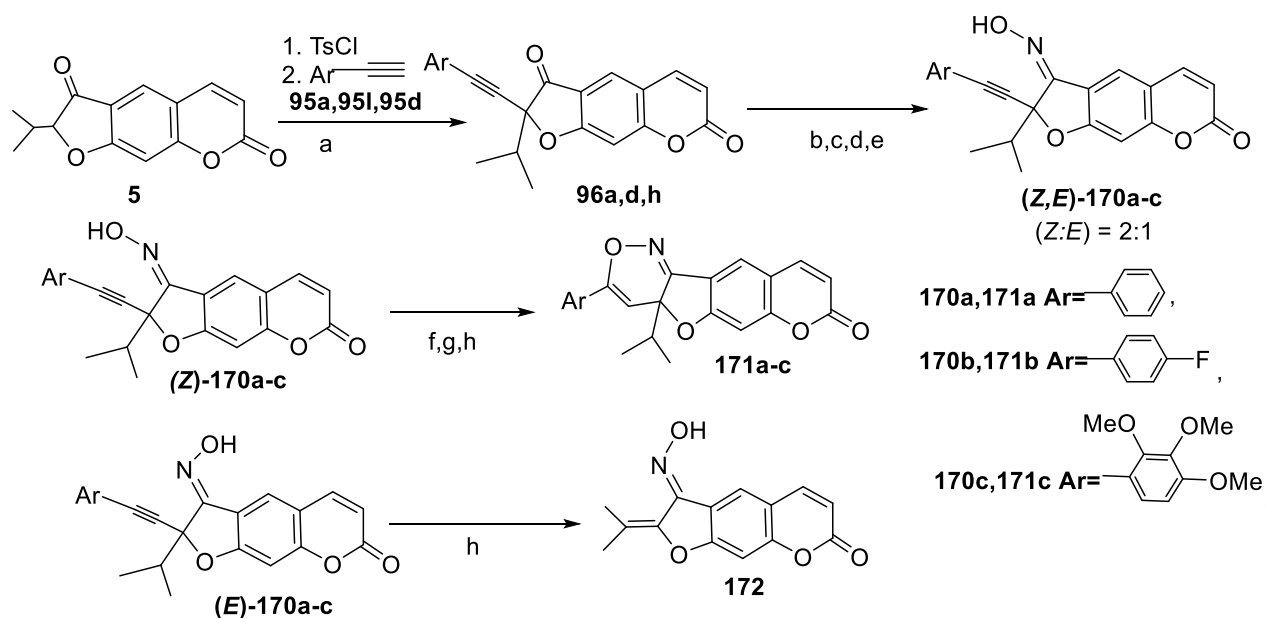
Глава 7. Исследование возможности использования линейных фурукумаринов как перспективных субстратов для синтеза хромено[6',7':4,5]фуоро[3,2-с][1,2]оксазинов

Как упоминалось ранее, известные примеры модификации фурукумаринового остова с введением дополнительного гетероциклического фрагмента исчисляются несколькими примерами [283,292] для фурукумарина псоралена. В указанных работах рассматриваются способы аннелирования новых гетероциклов по положениям С-2,3 фуранового кольца либо по положениям С-5,6 лактонового. Для синтеза производных по фурановому циклу в качестве исходного соединения используется 8-метоксипсорален, взаимодействие которого с 3,6-дихлортетразином по реакции Дильса-Альдера приводит к пиридазинзамещенного псоралену с выходом 65%.

Предлагаемая нами трехстадийная методология синтеза 1,2-оксазинаннелированных фурукумаринов на основе доступного фурукумарина ореозелона с помощью Аи-катализируемой реакции циклоизомеризации является оригинальным и удобным способом направленной модификации фурукумаринов. В качестве исходного соединения мы использовали 2-тозилоксиореозелон **94**, проявивший высокую активность в реакциях кросс-сочетания (глава 4). Так, взаимодействие соединения **94** с фенилацетиленом **95a**, 4-фторфенилацетиленом **95l** и 2,3,4-триметоксифенилацетиленом **95d** в условиях, подобранных нами ранее для синтеза 2-алкинилзамещенных фурукумаринов, приводило к образованию производных **96a,d,h** с выходами 65-72% (схема 111). Реакция 2-алкинилореозелонов **96a,d,h** с избытком гидроксилamina в водно-спиртовом растворе [354] гладко приводила к соответствующим (Z,E)-3-(гидроксиимино)фурукумаринам **170a-c** с соотношением оксимов Z- и E-конфигурации (Z:E ~ 2:1, по данным спектра ЯМР ¹H), которые разделяли перекристаллизацией. Интересно отметить зависимость выхода и соотношения Z- и E-оксимов от условий проведения реакции. Так, взаимодействие соединений **96a,d,h** с солянокислым гидроксилamiном в присутствии пиридина (условия а), успешно используемое для получения оксимов ореозелона [349] приводило к низким выходам продуктов оксимирования **170a-c** (суммарный выход 26%). Проведение реакции в смеси ацетонитрил-вода в присутствии ацетата натрия (условия б) привело к сильному осмолению реакционной смеси и следовым количествам оксимов. Использование 20% водного раствора КОН и проведение реакции в водно-спиртовой смеси привело к образованию соединений **170a-c** с соотношением оксимов Z- и E-конфигурации (1:1). Только замена основания на 10% раствор NaOH позволила получить (Z,E)-3-(гидроксиимино)фурукумарины **170a-c** с преобладанием Z-изомера.

β,γ -ацетиленовые (*Z*)-оксими **170a-c** были выделены с выходом 45-51%. Для проведения стадии циклоизомеризации соединений **170a-c** в качестве катализатора был выбран AuCl_3 [407,408]. Первоначально реакцию проводили в мягких условиях, описанных в работе [409] в присутствии 1 мол.% AuCl_3 в хлористом метиле в течение 2 ч., однако по истечении времени реакции степень превращения исходного оксима оказалась нулевой. Увеличение времени реакции до 20 ч и количества катализатора с 1 до 5 мол.% позволило выделить продукт циклизации **171a** с выходом 7%. Замена растворителя на ацетонитрил привела к сокращению времени реакции до 6 ч и образованию замещенных оксазинов **171a-c** с выходами от 36 до 40%.

Схема 111



Реагенты и условия: а) TsCl, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, ТГФ, 60°C, 4ч, затем Et_3N , алкин, 60°C, 6ч; б) NH_2OH , HCl, Py, EtOH; в) NH_2OH , HCl, CH_3COONa , MeCN - H_2O , 80°C, 6ч; д) NH_2OH , HCl, 20% KOH, EtOH, 60°C, 8ч; е) NH_2OH , HCl, 10% NaOH, EtOH, 60°C, 8ч; ф) AuCl_3 , 1 мол.%, CH_2Cl_2 , 2ч; г) AuCl_3 , 5 мол.%, CH_2Cl_2 , 20 ч; h) AuCl_3 , 5 мол.%, MeCN, 6 ч.

При проведении реакции циклоизомеризации на смеси оксимов **170a** без разделения, только (*Z*)-изомер подвергался циклизации, а (*E*)-изомер превращался в (*E*)-3-(гидроксиимино)-2-(пропан-2-илиден)фурукумарин **172**.

Во всех случаях в качестве побочного продукта было зафиксировано образование соответствующих 1,4-дифенил-1,3-диенов, являющихся продуктами кросс-сшивки ацетиленовых фрагментов.

Структура синтезированных оксимов фурокумаринов **170a-c** и оксазин-аннелированных фурокумаринов **171a-c** подтверждена спектральными данными, данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Образование (*Z*)- и (*E*)-оксимов **170a-c** подтверждено данными ЯМР в сравнении с аналогичными данными для оксимов ореозелона [350]. Спектры ^1H и ^{13}C соединений **171a-c** содержат один набор характеристичных сигналов хроменофуурооксазина и соответствующего заместителя. Образование 1,2-оксазинового кольца подтверждается присутствием синглетного сигнала протона Н-4 в области 8.0 м.д. Таким образом, для синтеза новой гетероциклической системы - хромено[6',7':4,5]фуоро[3,2-с][1,2]оксазина на основе доступного фурокумарина ореозелона нами предлагается удобный и оригинальный трехстадийный метод, основанный на последовательности реакции кросс-сочетания Соногаширы, реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и Au(III)-катализируемой реакции циклоизомеризации. Предложенная схема является первым примером синтеза 2,3-оксазиноаннелированных фурокумаринов.

Глава 8. Реакции кросс-сочетания и азид-алкин циклоприсоединения в синтезе гибридных соединений на основе кумаринов и тритерпеноидов лупанового ряда и бикумаринов

Помимо разработки методов направленной модификации кумаринов и фурукумаринов, не менее интересным направлением является развитие синтетических методов введения фрагментов указанных соединений в различные органические молекулы. Так, кумариновый или фурукумариновый остов обнаруживается во многих соединениях, ценных как с фармакологической точки зрения, так и в плане построения гибридных молекул, сочетающих один, два или несколько фрагментов соединений одного или разных классов. В данной главе будут рассмотрены основные синтетические методы введения кумаринового или фурукумаринового фрагмента в тритерпеноид лупанового ряда – бетулоновую кислоту, а также пути синтеза различных кумарин-фурукумаринов гибридных структур.

8.1. Разработка методов введения кумаринового или фурукумаринового фрагмента в молекулу бетулоновой кислоты по положениям С-3 и С-28 тритерпенового остова

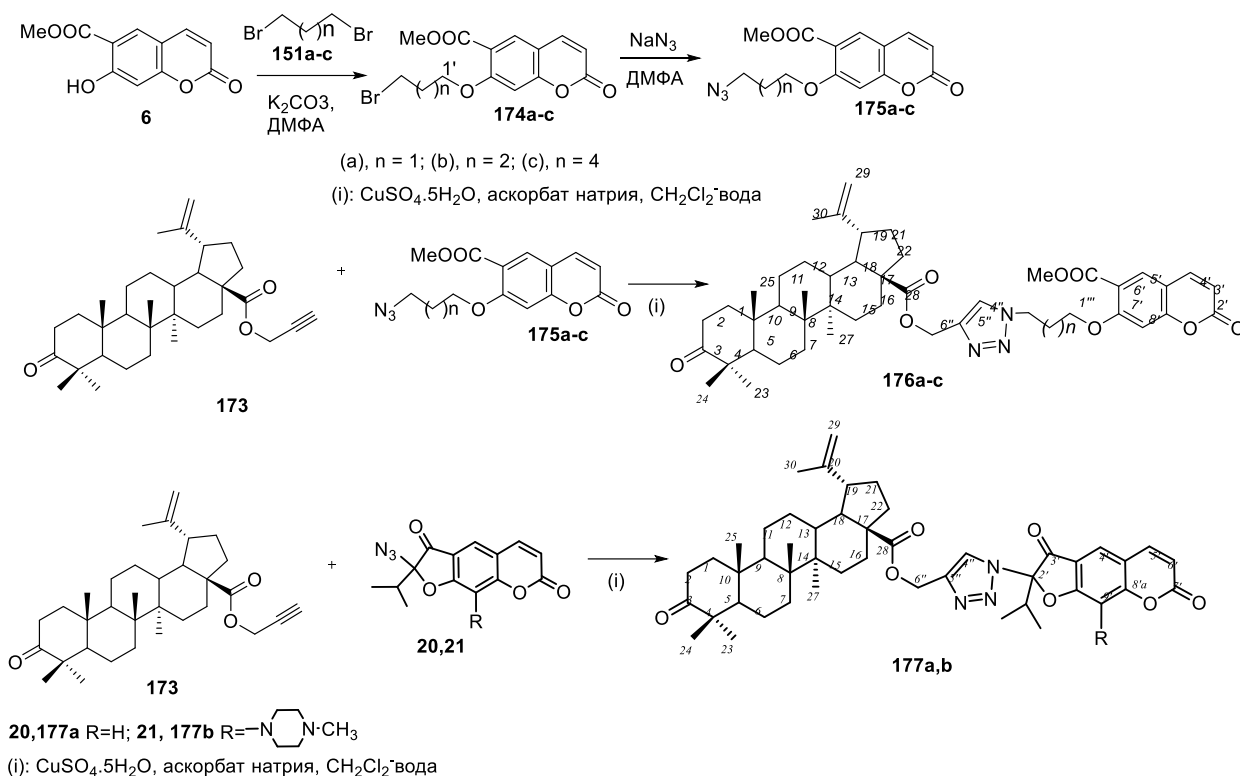
Бетулин и бетулоновая кислота, получаемая из бетулина, благодаря своему строению и наличию обширного комплекса разнообразных биологических свойств [410-411], являются интересными соединениями для различных модификаций. Так, химические модификации бетулина и бетулоновой кислоты по положениям С-28 и С-3 привели не только к получению большого числа разнообразных производных, но и позволили выявить ценные противовоспалительные, гепатопротекторные, антипаразитарные, противовирусные и противоопухолевые агенты [412-414]. Число указанных модификаций включает в себя синтез разнообразных гликозильных производных [415-416], реакции этерификации различными непредельными кислотами [417], синтез широкого круга N-ацилгетероциклических производных [418-419], исследование реакции Манниха для получения 3 α -пропаргиламинозамещенных производных [420] и многие другие. Однако существенный интерес вызывает не только различные модификации самой бетулоновой кислоты, но и синтез гибридных соединений, базирующийся на объединении в структуре двух или более фармакофорных субъединиц. Известны конъюгаты 3,28-диацилбетулинов с азидотимидином [421], а также производные бетулиновой кислоты с остатками аминов, аминокислот и полипептидов [422-423].

Среди разнообразных методов синтеза гибридных соединений ведущее место занимает реакция азид-алкин циклоприсоединения (CuAAC-реакция), потенциал которой с участием производных лупановых тритерпеноидов в качестве одного из фармакофорных фрагментов обсужден в обзоре [424]. Реакцией азид-алкин циклоприсоединения

алкинилами́дов бетулоновой кислоты с алифатическими и ароматическими азидами синтезированы производные, обладающие антиоксидантной и противовоспалительной активностью [425]. Описаны триазолы 28-О-пропаргилового эфира бетулина, для которых выявлена противоопухолевая и антимикробная активность [426-427].

Нами разработан подход к получению гибридных соединений, сочетающих фрагменты бетулоновой кислоты и кумаринов или фурукумаринов, соединенных триазольным линкером с дополнительной алифатической цепочкой, основанный на CuAAC-реакции соответствующих пропаргильных производных бетулоновой кислоты по положению C-28 и C-3.

В качестве исходного соединения для модификации по положению C-28 нами был использован пропаргильный эфир бетулоновой кислоты **173**, синтезированный по методике [428]. Новые производные кумаринов – 7-(ω-азидоалкилокси)-6-метоксиабрионилкумарины **175a-c** получали из пеурутеницина **6** [302]. Нами показано, что взаимодействие пеурутеницина **6** с дибромалканами **151a-c** в присутствии K_2CO_3 в ДМФА гладко приводит к соответствующим 7-(ω-бромалкилокси)кумари́нам **174a-c** (выход 75-92%), которые легко вступают в реакцию с азидом натрия с образованием соотвeтствующих азидов **175a-c** (выход 86-88%). Примечательно, что указанные азиды можно получить с помощью «прямой реакции» без выделения промежуточных бромидов, последовательно добавляя в реакционную смесь соответствующие реагенты (схема 112). Реакцию терминального алкина **173** с азидами **175a-c** проводили в присутствии $CuSO_4$ (5 моль. %) и аскорбата натрия (15 моль. %) в системе CH_2Cl_2 –вода, 1:1, условиях, применяемых нами ранее для синтеза разнообразных 1,2,3-триазолилзамещенных ореозелонов. После перекристаллизации были выделены соответствующие 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы **176a-c** с высокими выходами (72-75%), являющиеся первыми примерами гибридных соединений, сочетающих бетулиновый и кумариновый фрагменты.

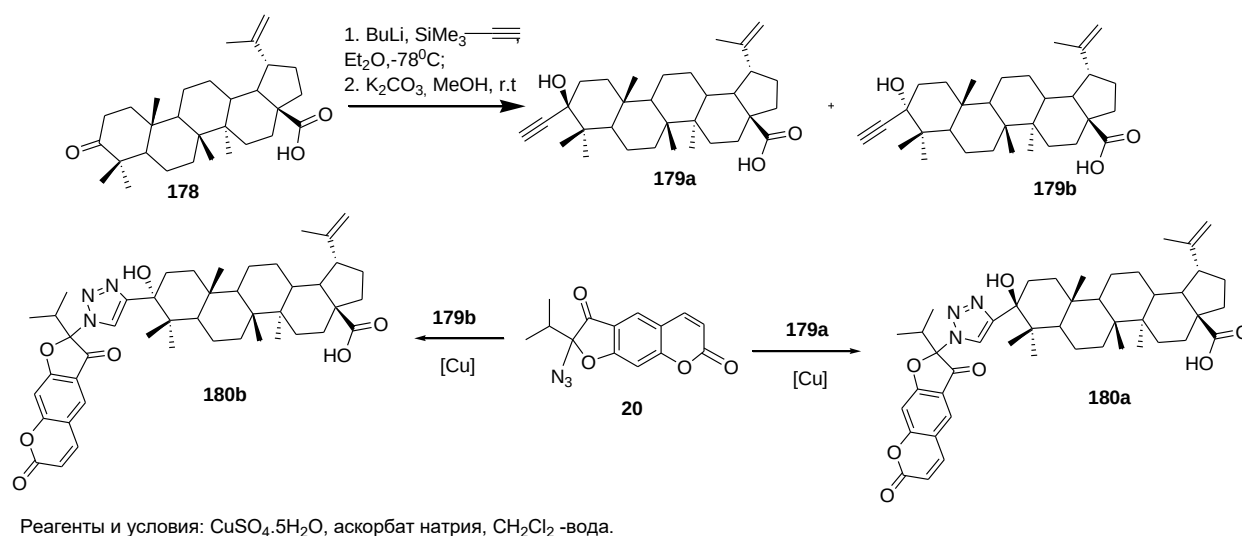


Используя аналогичный подход, нами были синтезированы гибриды бетулоновой кислоты с фурукумаринами **177a,b** (схема 112). Так, взаимодействие пропаргилового эфира бетулоновой кислоты **173** с 2-азидоорезеленом **20** и 2-азидо-9-(N-метилпиперазинометил)орезеленом **21**. Полная конверсия исходных соединений достигалась при проведении CuAAC-реакции при нагревании в течение 12 ч, что значительно превышает время проведения аналогичной реакции с азидами **175a-c**. Однако выход гибридных соединений **177a,b** составил 78-82%, что говорит о достаточно высокой активности азидоорезеленов в указанной реакции. Интересно отметить, что ранее, при изучении CuAAC-реакции азидов **20** и **21** отмечалось небольшое снижение выхода для азидов **21**, содержащего аминотетильный заместитель по положению C-9, тогда как в случае реакции с пропаргилового эфира бетулоновой кислоты увеличение времени потребовалось для обоих азидов, а выходы продуктов циклоприсоединения были практически одинаковы.

Для синтеза гибридных соединений с фрагментами кумарина или фурукумарина по положению C-3 бетулоновой кислоты **178**, на первой стадии нами синтезированы соответствующие производные бетулоновой кислоты, содержащие в положении C-3 терминальную ацетиленовую функцию. В литературе описан способ получения указанных соединений с использованием реакции этилмагнийбромид с бетулоновой кислотой **178** [429]. Нами предлагается способ синтеза соединений **179a,b** с использованием последовательности реакции Фаворского более доступного триметилсилилацетилена **62** с

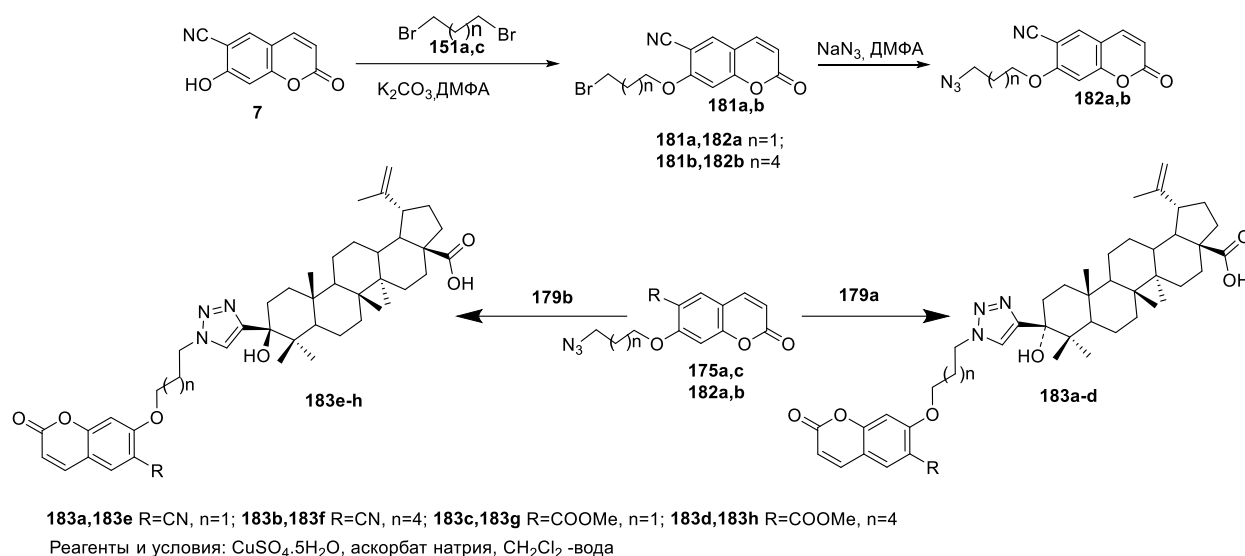
участием бутиллития в растворе абсолютного эфира (схема 113) и десилилирования триметилсилилэтинил-производных, легко протекающего в присутствии K_2CO_3 в метаноле. Последующее разделение смеси полученных диастереомеров колоночной хроматографией приводило к получению индивидуальных соединений **179a,b**, различающихся ориентацией гидроксильной группы, с выходами 76% (**179a**, основной изомер, аксиальная ориентация) и 15% (**179b**, минорный, экваториальная), соответственно. Стоит отметить, что соотношение полученных продуктов совпадает с описанным в работе [429].

Схема 113



Соединения **179a,b** активно реагировали с 2-азидоорезелоном **20** в условиях CuAAC-реакции, давая соответствующие продукты циклоприсоединения **180a,b** с выходами 70-72% (схема 103), которые являются первыми примерами гибридных соединений бетулиновой кислоты с фурукумарином орезелоном, соединенных посредством триазольного линкера по положению C-3 тритерпенового остова.

В качестве других азидов нами были выбраны 7-(ω-азидоалкилокси)-6-метоксиабронилкумарины **175a** и **175c**, а также 7-(ω-азидоалкилокси)-6-цианокумарины **182a,b**, синтезированные из 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** по методике, аналогичной для пеурутеницина **6** (схема 114). Указанные азиды легко реагировали с алкинами **179a,b**, приводя к образованию соединений с кумариновым и бетулиновым фрагментами, соединенными посредством триазольного линкера и алифатической цепочки.



Состав и строение новых соединений устанавливали по данным спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и элементного анализа. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных гибридных соединений **176a-c**, **177a,b**, **180a,b**, **183a-h** содержат характерный набор сигналов тритерпенового, кумаринового фрагментов и триазольного цикла. Протону 1,2,3-триазольного цикла в спектрах ЯМР ^1H отвечает синглет, расположенный в области 7.88–7.99 м. д. Атомам углерода этого гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C соответствуют сигналы при 122.26–125.49 (дублет атома C5 в спектрах записанных в режиме J-MOD) и 139.01–143.06 м. д. (синглет атома C4). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов в результате CuAAC-реакции. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **177a,b** является удвоение сигналов метильных групп изопропильной группы в положении C-2' фурукумаринового заместителя, что свидетельствует об образовании гибридных соединений в виде смеси 2(R)- и 2(S)-диастереомеров.

Таким образом, Cu(I)-катализируемой реакцией азид-алкин циклоприсоединения азидов кумаринов **20**, **21** к пропаргильному эфиру бетулоновой кислоты **173** и ее алкинильным производным **179a,b** были синтезированы гибридные соединения, сочетающие фрагменты бетулоновой кислоты и кумаринов или фурукумаринов, соединенные триазольным ланкером с дополнительной алифатической цепочкой.

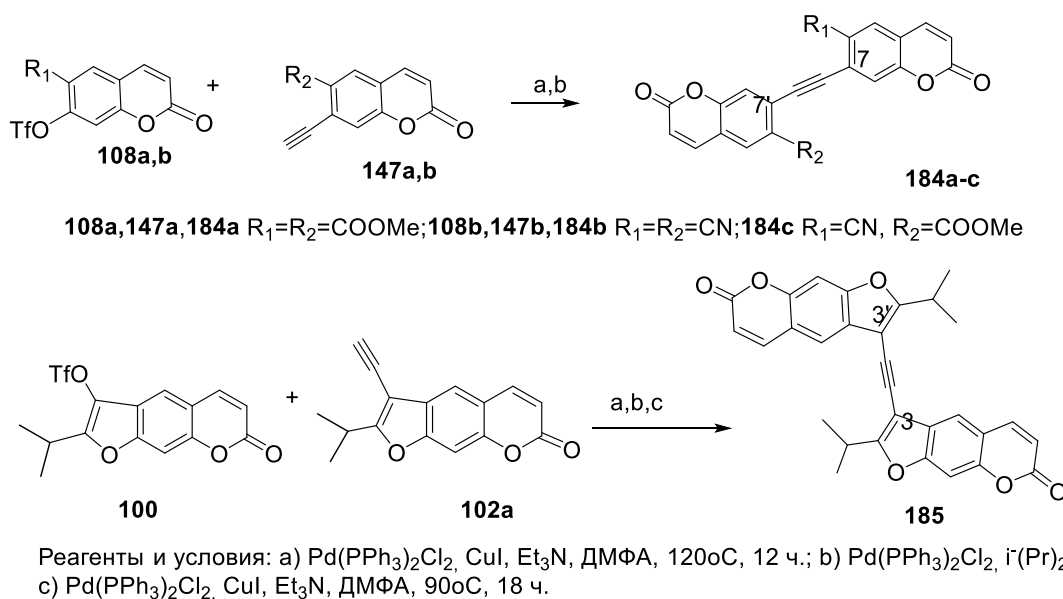
8.2. Реакции азид-алкин циклоприсоединения в синтезе кумарин-фурукумариновых гибридов с триазольным, алкильным или ацетиленовым линкером

Важной задачей является разработка методов синтеза гибридных соединений на основе самих кумаринов, димеры которых также являются важными для изучения их биологической активности. Хорошо известны антикоагулянтные свойства кумариновых гибридов. В частности, природный бикумарин евробетин способен полностью подавлять

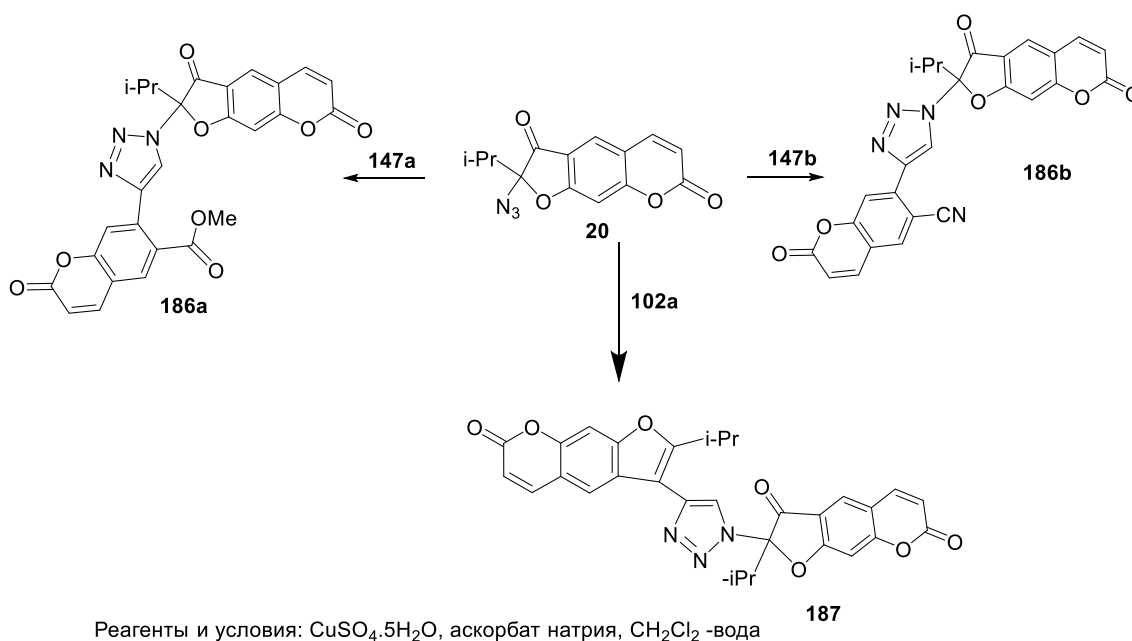
эпоксидредуктазу витамина К, предотвращая его превращение в гидрохинон, снижая тем самым антикоагулянтную активность, блокируя рециркуляцию витамина К [430].

В данной главе будут рассмотрены подходы к синтезу различных кумарин-кумариновых и кумарин-фурукумариновых гибридных соединений на основе доступного природного кумарина пеуцеданина **4**, пеурутеницина **6**, 7-гидрокси-6-цианокумарина **7**, соединенных различными способами, с помощью реакций кросс-сочетания и азид-алкин циклоприсоединения.

Нами осуществлен синтез ряда кумаринов, связанных через алкиновый мостик в положениях C7-C7', а также линейных бифурукумаринов, связанных через алкиновый мостик по положениям C3-C3', из легкодоступного линейного фурукумарина пеуцеданина **4** [300] с целью нахождения новых антикоагулянтов. В качестве исходных соединений были использованы трифлаты пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина **108a,b**, на основе которых были получены соответствующие 7-этинилзамещенные кумарины **147a,b**. Используя палладий-катализируемую реакцию Соногаширы соответствующих трифлатов и 7-этинилзамещенных кумаринов нами были получены симметричные и несимметричные бикумарины **184a-c** (схема 115). Данный подход был использован и для синтеза бифурукумарина **185**, полученного реакцией Соногаширы трифлата ореозелона **100** и 3-алкинилореозелона **102a**, получение которых было описано в гл.4. Стоит отметить, что реакции Соногаширы в указанных синтетических последовательностях протекали исключительно в каталитической системе Pd(PPh₃)₂Cl₂, в присутствии CuI, основания Et₃N в ДМФА при 120⁰С за 12 ч, попытка провести указанные реакции в отсутствие CuI успехом не увенчались. Бифурукумарин **185** был получен с выходом 58%, наблюдалось большое количество продуктов осмоления, тогда как реакции образования кумариновых гибридов **184a-c** протекали с высокими выходами от 65 до 84%. Попытка провести реакцию Соногаширы соединений **100** и **102a** в ДМФА при понижении температуры до 90⁰С удовлетворительных результатов не дала – выход продукта составил 40% при неполной конверсии исходного трифлата.



Синтез соединений, сочетающих структурные фрагменты кумарин-2,3-дигидрофурукумарин и фурукумарин-2,3-дигидрофурукумарин, связанных 1H-1,2,3-триазольным линкером, осуществлен с помощью CuAAC-реакции. Доступность 2-азидореозелона **20** обусловила его выбор в качестве субстрата в реакциях с 7-этинилкумарином **147a,b** и 3-алкинилореозелоном **102a**. Так, CuAAC-реакция между указанными соединениями с высокими выходами приводила к соответствующим бис-кумаринилтриазилам **186a,b** и соединению **187**, содержащему фурукумариновые фрагменты, соединенные по положениям C2-C-3 (схема 116).

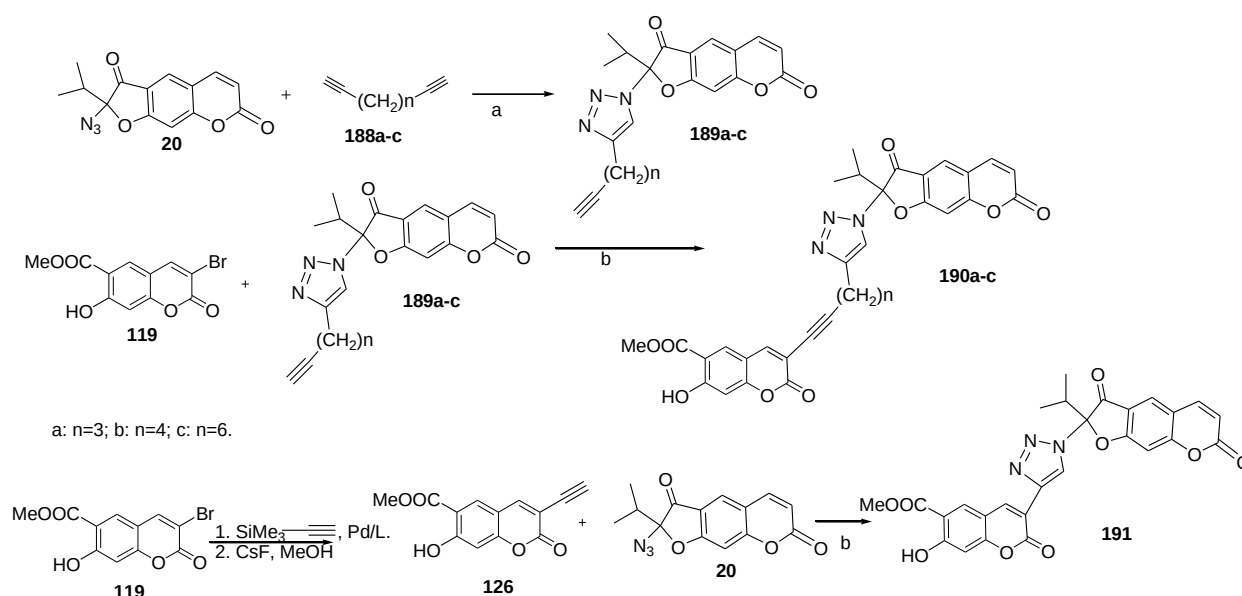


Таким образом, используя реакцию Соногаширы и CuAAC-реакцию нами впервые синтезированы различные кумарин-кумариновые (**184a-c**), кумарин-фурукумариновые

(**186a,b**) и фурукумарин-фурукумариновые (**185**, **187**) гибридные соединения с различным типом соединения фрагментов. Указанные соединения являются перспективными для исследования их антикоагулянтных свойств.

Доступность 3-бромпеурутеницина **119**, легко получаемого из кумарина пеурутеницина **6**, его высокая активность в реакциях кросс-сочетания с различными ацетиленами, а также возможность получения соответствующего 3-этинилпеурутеницина **126**, позволила использовать его в качестве удобного субстрата для разработки методов синтеза гибридных соединений, содержащих фрагменты кумарина пеурутеницина и фурукумарина ореозелона, соединенные не только посредством триазольного линкера и алифатической цепочки, но и имеющие ацетиленовую функцию. В качестве ацетиленовой компоненты были выбраны производные 2-азидореозелона **189a-c**, синтезированные по его реакции азид-алкин циклоприсоединения с различными линейными диацетиленами **188a-c**, с различной длиной алифатической цепи (схема 117).

Схема 117



Реагенты и условия: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия, CH_2Cl_2 -вода; б) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , бензол, 80°C , 14 ч.

Азид ореозелона **20**, легко реагируя с ацетиленами **188a-c** в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия, дает соответствующие 2-(1,2,3-триазилил)алкинилзамещенные дигидрофурукумарины **189a-c** с выходами 62-74%, которые реагируют далее в условиях реакции Соногаширы с соединением **119** с образованием гибридных соединения **190a-c**. Наиболее высокие выходы (для соединения **189c** – 74%, для соединения **190c** – 62%) наблюдались в обеих реакциях при использовании в качестве реагента соединения **188c**, содержащего самую длинную алифатическую цепь (n=6).

Используя легко получаемый из бромида **119** 3-этинилпеурутеницин **126**, мы показали возможность его успешного использования в синтезе соединения **191**, сочетающего

фрагмент фурукумарина ореозелона и пеурутеницина, соединенных по положению С-3-С-2 триазольным линкером, выход указанного продукта составил 70% (схема 117).

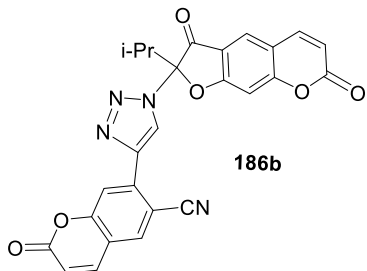
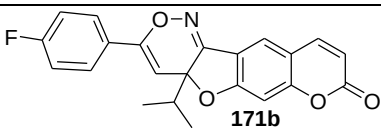
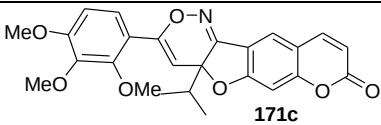
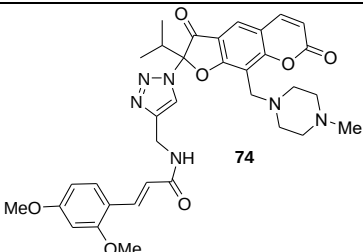
Строение синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектры соединений **184a-c** и **185** помимо характеристичных сигналов кумаринового и фурукумаринового остова содержат сигнал связи $\text{C}\equiv\text{C}$ на 96.1, 94.9 и 86.8 м.д. для симметричных бикумаринов **184a,b** и **185**, а также при 89.3 и 93.8 для несимметричного димера **184c**. Для триазольных производных **186a,b** и **187** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдаются сигналы триазольного цикла в виде синглетов в области 7.98 – 7.99 м.д. в протонных спектрах и сигналы соответствующих углеродов в спектрах ^{13}C в области 124.3 – 125.3 (C4'') и 142.9 – 146.3 (C5''). Для производных **190a-c** помимо сигналов триазольного кольца, характеристичных сигналов соответствующего кумарина и фурукумарина, в протонных и углеродных спектрах присутствуют сигналы алифатической цепи в виде интенсивных мультиплетов в области 1.23 – 2.65 м.д. (^1H) и 19.32 – 70.18 м.д. (^{13}C), число сигналов строго соответствует длине цепи. Помимо этого, в ^{13}C спектрах соединения **190a-c** наблюдаются сигналы $\text{C}\equiv\text{C}$ в области 85.82 – 88.55 (C1b) и 98.1 – 98.7 (C1a).

Таким образом, предлагаемая последовательность реакции азид-алкин циклоприсоединения и реакции кросс-сочетания Соногаширы является удобным методом синтеза разнообразных кумарин-фурукумариновых гибридов, соединенных по различным положениям остовов через триазольные, алифатические или алкинильные фрагменты, либо их совокупность.

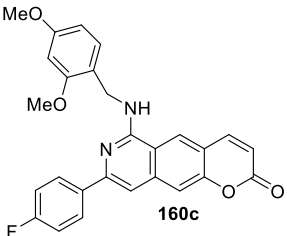
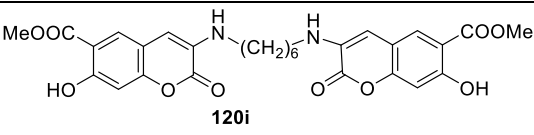
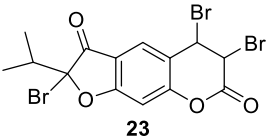
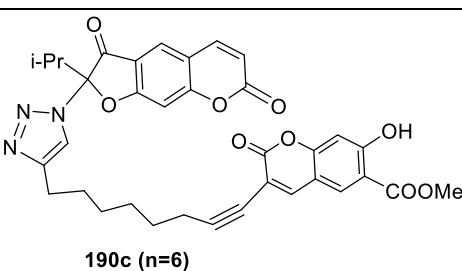
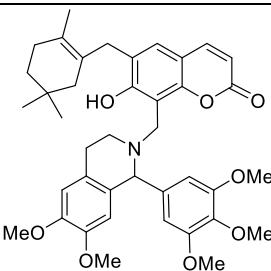
Глава 9. Результаты исследования биологической активности полученных соединений

Синтезированные производные растительных кумаринов и фурукумаринов являются важными и перспективными соединениями для изучения их биологической активности. Для некоторых новых производных кумаринов и фурукумаринов получены данные об антимикробной, антикоагулянтной, анальгетической, противовоспалительной, а также антиаритмической активности. Следует отметить, что проведенное исследование генотоксичности* ряда синтезированных производных фурукумаринов [431] показало отсутствие у исследованных соединений генотоксических и мутагенных свойств, что в совокупности с умеренной острой токсичностью (таб. 1) свидетельствует о перспективности использования различных производных кумаринов и фурукумаринов как фармацевтически перспективных агентов.

Таблица 1. Острая токсичность некоторых синтезированных производных фурукумаринов

Соединение	LD50, мг/кг
 186b	>3000
 171b	>2000
 171c	>2000
 74	>3000

* Исследование генотоксических свойств производных фурукумаринов проведено к.б.н., с.н.с. Лаборатории генной инженерии ИЦИГ СО РАН Голубевой Т.С.

 160c	>2500
 120i	>1200
 23	>1000
 190c (n=6)	>2500
 129f	>2500

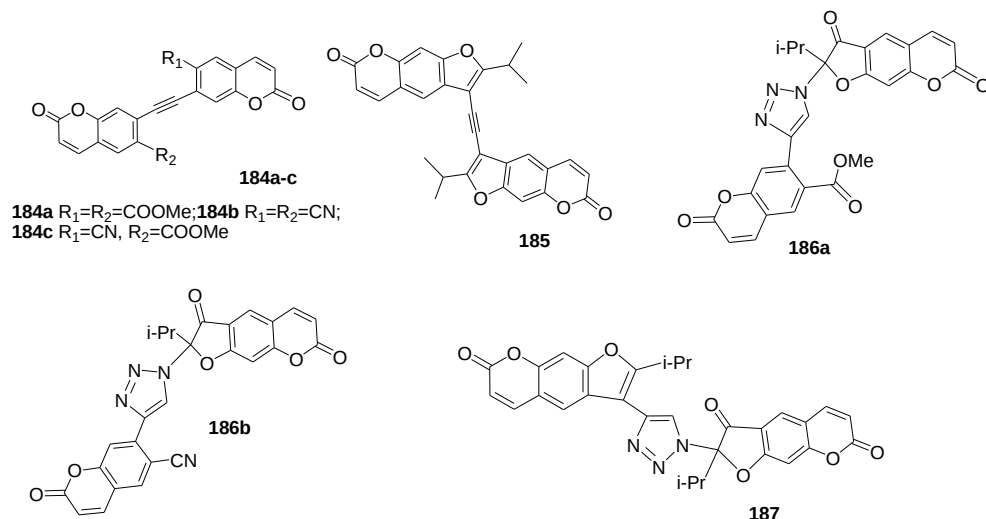
Найденные значения острой токсичности превышают максимально возможную для разового введения дозу и синтезированные производные относятся к 3-му классу умеренно токсичных соединений.

9.1. Антикоагулянтные свойства кумарин-фурокумариновых гибридов

Кумариновые антикоагулянты - варфарин, аценокумарол и дикумарол - широко используются в антикоагулянтной терапии [432]. Антикоагулянты на основе кумаринов являются антагонистами витамина К и могут проявлять некоторые побочные эффекты, включая синдром пурпурных пальцев, описанный для варфарина [433]. В связи с этим, поиск новых производных кумаринов, обладающих антикоагулянтными свойствами, является актуальной и важной задачей.

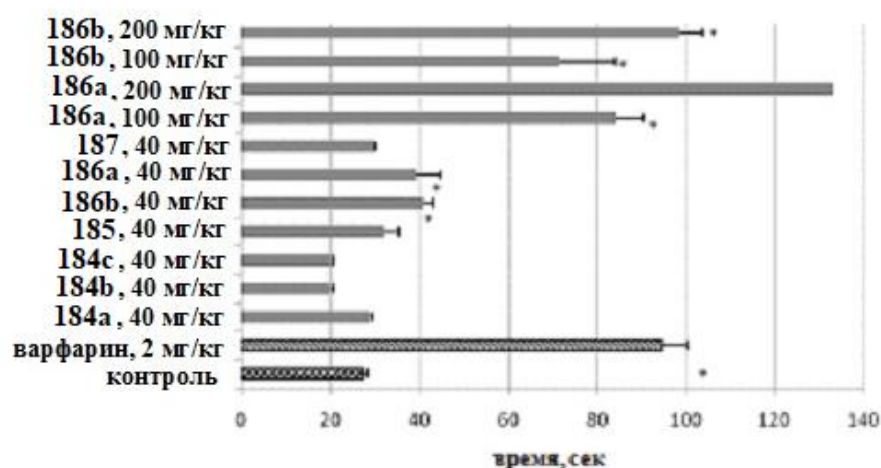
Были исследованы антикоагулянтные свойства** дикумаринов **184a-c**, соединенных тройной связью по положениям C-7-C-7', бифурокумарина **185**, имеющего этинильный фрагмент по положениям C-2-C3', и ряда кумарин-фурокумаринов с триазольным линкером **186a,b** и **187** (рис.8).

Рисунок 8



Антикоагулянтная активность оценивалась по значению протромбинового времени (ПВ), которое является инструментом мониторинга эффективности терапии пероральными антикоагулянтами [434]. В качестве первого этапа исследования соединения вводили внутривенно в дозе 40 мг/кг (рис. 9), которая была выбрана ранее в ходе предварительных экспериментов. Препарат сравнения варфарин использовали в эффективной дозе 2 мг/кг. ПВ измеряли через 24 ч после введения дозы. Было обнаружено, что два соединения - кумарин-дигидрофуокумарины **186a,b** с триазольным фрагментом по положениям C2-C7', обладают способностью значительно увеличивать значение ПВ по сравнению с контролем, но не так заметно, как варфарин. Далее соединения **186a,b** были взяты в более высоких дозах, чтобы установить необходимое количество исследуемых соединений для получения эффекта, сравнимого с варфарином в дозе 2 мг/кг. Желаемый результат был достигнут после введения соединений в дозе 100 и 200 мг/кг. Установлено, что соединения **186a,b** увеличивают ПВ в зависимости от дозы, а также отмечено, что после введения соединения **186a** в дозе 200 мг/кг кровь крысы практически не коагулировала.

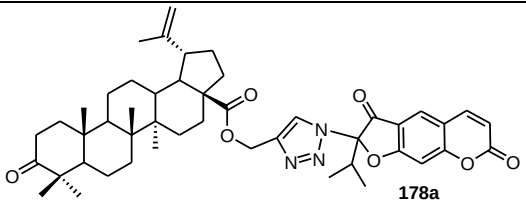
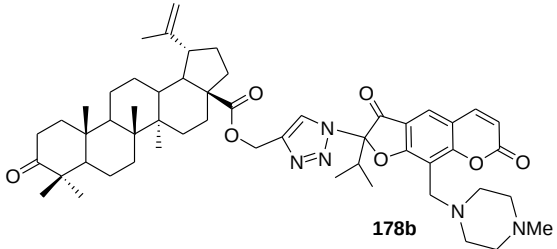
** Антикоагулянтные свойства были исследованы д.б.н., в.н.с. Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Хвостовым М.В.



На втором этапе была оценена выживаемость животных после многократного внутрижелудочного введения выбранных соединений, так как хорошо известно, что крысы достаточно терпимы к однократным пероральным дозам варфарина, однако повторное введение малых доз может быть смертельным. В связи с этим все дозы исследуемых соединений были снижены: варфарин до 1 мг/кг и **186a,b** 100 мг/кг, и было проведено 5 повторных введений: один раз в день в течение 5 дней. Через 24 ч после четвертого введения смертность в группе животных, получающих варфарин, составила 2/5 и в группе животных с соединением **186b** - 1/5. На следующий день после пятого введения смертность в группе варфарина составляла 2/3, в группе **186a** - 1/4 и для соединения **186b** - 1/5. Через 72 ч после пятого введения в группе, получающей соединение **186a** все оставшиеся животные погибли, а для соединения **186b** смертность составила 2/3. В группе, получающей варфарин, выжила только 1 крыса. Полученные данные могут указывать на различную биодоступность исследуемых соединений **186a,b** и варфарина, что, вероятно, связано со сложной химической структурой тестируемых соединений. По результатам проведенных экспериментов можно выделить соединение **186b**, которое, вероятно, обладает лучшей биодоступностью, чем варфарин и соединение **186a**, в соответствии с тем фактом, что 80% животных в его экспериментальной группе погибли одновременно после последнего введения. Структурное различие соединений **186a,b** состоит в разнице заместителя в положении С-6 кумаринового фрагмента, характер которого оказывает существенное влияние на антикоагулянтные свойства [435-437].

Антикоагулянтные свойства были изучены также для гибридных соединений **178a,b** и установлено, что соединение **178b** обладает достоверным, но слабовыраженным действием в дозе 200 мг/кг (таблица 1). Исследуемые соединения вводили однократно внутрижелудочно. Кровь забирали из сердца через 24 ч.

Таблица 2. Антикоагулянтная активность соединений 178a,b

Соединение (доза 200 мг/кг)	Время, сек.
 178a	23.20±0.27
 178b	29.60±0.29*
Контроль	22.80±0.93

* $p < 0,005$ по отношению к контролю

Помимо этого, было проведено исследование острой оральной токсичности (однократная доза) и было установлено, что LD₅₀ для варфарина - 2125 мг/кг и LD₁₀₀ - 3000 мг/кг. Для соединений **186a,b** LD₅₀ составляет >3000 мг/кг. Для указанных соединений также был проведен молекулярный докинг* в сайт связывания, который показал, что соединения **186a,b** способны связываться с трипсин-подобным фактором протеазы Ха (FXa), который играет ключевую роль в процессе свертывания крови и различных тромбоэмболических осложнениях (приложение 1) [438]. Таким образом, исследуемые соединения могут действовать как ингибиторы FXa, что может быть одним из возможных механизмов их антикоагулянтной активности.

9.2. Противовоспалительные и анальгетические свойства хромено[6',7':4,5]фуоро[3,2-с][1,2]оксазинов

Для новых хроменооксазинов **171a-c**, синтезированных с помощью реакции циклоизомеризации на основе фурокумарина ореозелона, были исследованы их противовоспалительные и анальгетические свойства**. Противовоспалительная активность определялась на модели гистаминового отека, а анальгетические свойства в тесте «уксусные корчи».

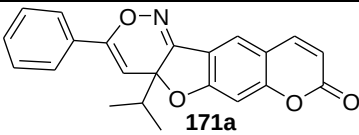
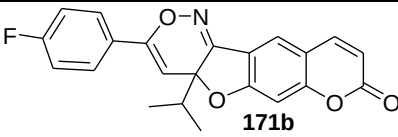
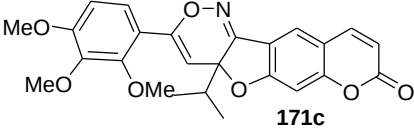
* Расчеты молекулярного докинга выполнены сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н., с.н.с. Басым Д.С.

** Исследование анальгетических и противовоспалительных свойств было выполнено сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Долгих М.П.

Установлено, что соединения **171a-c** в дозе 10 мг/кг проявляют высокую противовоспалительную активность, сравнимую с эффектом противовоспалительного препарата индометацина, используемого в дозе 20 мг/кг (таблица 3). Исследуемые соединения уменьшают воспаление до 51-61%.

Таблица 3.

Противовоспалительная активность соединений 171a-c на модели гистаминового отека лапы

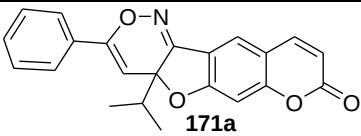
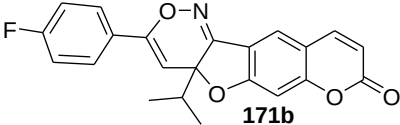
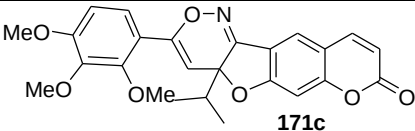
Соединение	Доза, мг/кг	Индекс воспаления, %	Размер отека по отношению к контролю, %	Противовоспалительный эффект, %
Пеуцеданин 4	50	20.5±2.1	38.0±3.5	60
 171a	10	20.6±2.2 ^a	43.2	57
 171b	10	18.4±2.7 ^a	38.7	61
 171c	10	23.5±3.2 ^b	49.2	51
Контроль (вода+гистамин)	-	47.7±2.7	100	0
Индометацин	20	22.4±3.7 ^c	47.0	53

^a $P < 0.001$; ^b $P < 0.05$ относ. препарата сравнения индометацин; ^c $P < 0.05$ к контролю. Индекс воспаления представляет собой процент воспаления и приведен в таблице. Процент воспаления рассчитывают по уравнению: % воспаления = $100 \times [(M_{ip} - M_{nip}) / M_{nip}]$, где M_{ip} - масса воспаленной лапы, а M_{nip} - масса невоспаленной лапы [439,440].

Анальгетическая активность соединений **171a-c** в дозах 10 и 50 мг/кг (пероральное введение) была изучена в тесте «уксусные корчи» (0.75% уксусной кислоты, 0.1 мл на одно животное, внутрибрюшинно). Диклофенак-натрий использовали в качестве препарата сравнения. Полученные данные об анальгетической активности хроменооксазинов приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Анальгетическая активность соединений 171a-с и диклофенак-натрий

Соединение	Доза, мг/кг	«Уксусные корчи»		
		Контроль	Количество корчей	Уменьшение болевой реакции, %
 171a	10	6.4±0.6	3.5±0.7 ^a	45
	50	5.6±0.9	2.2±0.7 ^a	61
 171b	10	6.4±0.6	2.0±0.1 ^b	68
	50	5.6±0.9	0.9±0.2 ^b	84
 171c	10	6.4±0.6	1.45±0.3 ^a	77
	50	5.6±0.9	0.7±0.1 ^b	87
Диклофенак-натрий	10	7.6±0.9	4.1±0.4 ^a	62

^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.001$ к контролю.

Уменьшение болевой реакции рассчитывали по следующему уравнению: % ингибирования = $100 - (A - B) / A$, где A - среднее число корчей в контрольной группе, а B - среднее число корчей в тестовой группе.

Как видно из приведенных результатов, соединения **171a-с** проявляют дозозависимый анальгетический эффект в тесте «уксусные корчи», причем соединения **171b** и **171c** продемонстрировали повышенную анальгетическую активность, что, по-видимому, связано с характером заместителей в ароматическом кольце (наличие метокси-групп или фтора). Интересно отметить, что в тесте «горячая пластинка» на модели термической боли соединения **171a-с** не проявили достоверного анальгетического эффекта. Испытания на острую токсичность у белых беспородных мышей при однократном внутрижелудочном введении по методу Кербера показали, что исследуемые вещества являются умеренно токсичными веществами, и их LD₅₀ превышает 2000 мг/кг [441].

Осуществлен молекулярный докинг* новых хроменооксазинов в сайт связывания, который показал, что они способны ингибировать белок PDE-4B (приложение 2). Таким образом, возможность варьирования заместителей в ароматическом цикле позволяет

* Расчеты молекулярного докинга выполнены сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н., с.н.с. Басвым Д.С.

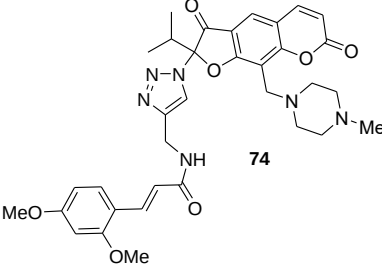
использовать указанные структурные фрагменты для создания эффективных противовоспалительных и анальгетических агентов.

9.2.1 Анальгетическая активность 2-(1,2,3-триазалил)-9-аминометилзамещенного ореозелона 74

Для соединения **74**, легко синтезируемого реакцией азид-алкин циклоприсоединения 2-азидо-9-аминометилореозелона **21** и (E)-3-(2,4-диметоксифенил)-N-(проп-2-инил)акриламида **39**, были получены данные о его значительной анальгетической активности в тесте «уксусные корчи»*. В качестве препарата сравнения использовался препарат “Диклофенак-натрий”, результаты исследований приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Анальгетическая активность соединения **74** в тесте «уксусные корчи»

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность		
		Количество корчей за 3 минуты	контроль Количество корчей	Уменьшение болевой реакции %
 74	50	1.1±0.4*	7.6±1.1	85.6
	10	1.9±0.3*	9.1±1.8	79.8
пеucedанин 4	50	7.4±2.9*	7.6±1.1	3.6
диклофенак-натрий	10	2.0±0.7*	7.6±1.1	73.2
диклофенак-натрий	10	2.5±1.2*	9.1±1.8	73.0

$P < 0.05$ к контролю

Уменьшение болевой реакции рассчитывали по следующему уравнению: % ингибирования = $100 - (A - B) / A$, где A - среднее число корчей в контрольной группе, а B - среднее число корчей в тестовой группе.

Из приведенных данных видно, что соединение **74** достоверно уменьшает болевую реакцию и снижает количество корчей в 4-6 раз при введении в дозах 50 и 10 мг/кг. В дозе 10 мг/кг анальгетические свойства исследуемого соединения превосходят показатели для препарата сравнения. Данные расчета молекулярного докинга соединения **74** приведены в приложении 3. Таким образом, модификация фурукумаринового остова с введением триазольного цикла с ароматическим фрагментом и амидной функцией по положению C-2

* Исследование анальгетической активности было выполнено сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Долгих М.П.

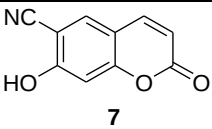
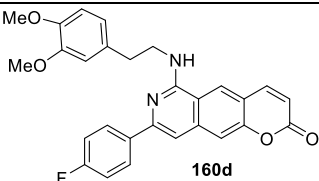
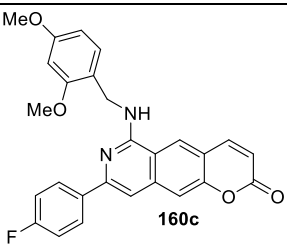
и наличие аминотильного заместителя по положению С-9, является перспективной в плане создания новых обезболивающих препаратов [442].

9.2.2. Анальгетическая активность 6-амино-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-2-онов 160с-d

Для синтезированных на основе 7-гидрокси-6-цианокумарина 6-амино-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-2-онов **160с-е** были исследованы анальгетические свойства. Для соединения 160с были выявлены значимые анальгетические свойства в тесте «уксусные корчи»* в дозе 10 мг/кг (таблица 6).

Таблица 6

Анальгетическая активность 6-амино-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-2-онов 160с-d

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность		
		Количество корчей за 3 минуты	контроль кол-во корчей за 3 минуты	Уменьшение болевой реакции %
 7	10	5.6±0.6	10.4 ± 0.9	-
 160d	10	5.7±0.6	10.4 ± 0.9	-
 160с	10	2.7±0.026*	10.4 ± 0.9	71.5
Диклофенак-натрий	10	2.5 ± 0.82*	10.4 ± 0.9	68.6

$\% \text{ УБР} = 100 - (A - B)/A$, где *A* — среднее число корчей в контрольной группе и *B* — среднее число корчей в группе животных, получавших тестируемый агент

Из приведенных данных видно, что соединение **160с** достоверно уменьшает болевую реакцию и снижает количество корчей при введении в дозе 10 мг/кг, анальгетические свойства исследуемого соединения сравнимы с показателем для препарата сравнения диклофенак-натрий. Таким образом, модификация 7-гидрокси-6-цианокумарина с

* Исследование анальгетической активности было выполнено сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Долгих М.П.

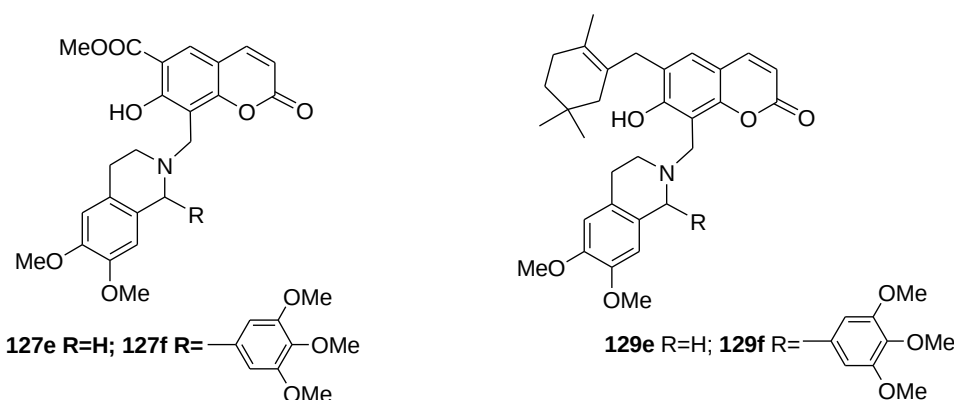
использованием реакции внутримолекулярной гетероциклизации является перспективной для создания нетоксичных обезболивающих препаратов (острая токсичность соединения (LD₅₀) **160с** составляет более 2500 мг/кг).

9.3. Антиаритмическая активность новых С-8-аминометилзамещенных кумаринов

Производные кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола, синтезированные с помощью реакции аминотилирования, были исследованы в качестве новых антиаритмических агентов. Аритмия была индуцирована однократной внутривенной инъекцией 10% CaCl₂ в дозе 250 мг/кг либо эпинифрином в дозе 0.3 мг/кг, которая является летальной дозой (LD₁₀₀) для крыс [443]. Было использовано две экспериментальных модели введения исследуемого вещества за 1 мин до инъекции инициатора аритмии, далее были записаны электрокардиограммы* (приложение 4).

Была оценена антиаритмическая активность кумарин-тетрагидроизохинолиновых гибридов **127e-f**, **129e-f** и исходных кумаринов пеурутеницина **6** и пеуценола **107** в двух указанных моделях индуцированной аритмии [444] (рис. 10).

Рисунок 10



Результаты этого исследования представлены в таблице 7 и на рис. 8, 9 в приложении 3. Из приведенных данных следует, что соединение **127с**, содержащее (анабазин-1-ил)метильный заместителем в положении С-8, показало только слабый антиаритмический эффект в модели аритмии, вызванной хлоридом кальция. Коэффициент выживаемости зависел от дозы. Только соединение **129f**, которое объединяет фрагменты пеуценола и (6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)тетрагидроизохинолинил), продемонстрировало сильный и селективный антиаритмический эффект в модели аритмии, вызванной адреналином, в дозах 0.5 и 0.05 мг/кг. Характерно, что выживаемость не зависела от дозы (0.5 или 0.05 мг/кг), а также в модели аритмии, вызванной хлоридом кальция, соединение

* Исследование антиаритмической активности выполнено сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н., с.н.с. Брызгаловым А.О.

129f эффекта не показало. Оставшиеся соединения антиаритмического действия не проявили ни в одной из указанных моделей.

Исследование острой оральной токсичности (однократная доза) для соединения **129f** показало, что LD₅₀ данного соединения составляет 2500 мг/кг.

Таблица 7. Данные ЭКГ для соединения 129f (in vivo)

Доза Агент	RR	PQ	QRS	QT	P	P _{amp}	T _{amp}	R _{amp}
До введения	151.5±19.5	40.97±1.63	24.26±3.27	53.29±6.24	15.31±1.51	0.92±0.13	1.01±0.17	5.20
148f 0.5 мг/кг эпинефрин	863.25±27.78	-	62.0±2.62	74.28±5.3	14.71±1.09	3.02±0.04	2.95±0.20	8.651
Восстановление	152.31±22.82	47.74±6.55	26.05±1.30	54.49±5.81	19.08±4.06	0.83±0.27	1.21	4.520
До введения	167.83±9.45	44.00±4.65	24.06±3.25	62.05±10.96	20.28±1.51	1.06±0.23	0.995	5.421
129f 0.5 мг/кг эпинефрин	781.16±14.12	-	55.06±2.57	62.65±13.12	20.48±2.59	4.15±0.42	3.019	7.2268
Восстановление	184.94±14.80	48.32±7.46	25.06±1.30	58.86±9.75	20.06±3.02	1.11±0.32	1.060	5.472

Таким образом, производное кумарина пеуценола, содержащее 8-(1-(3,4,5-триметоксифенил)тетрагидраизохинолинил)метильный заместитель может рассматриваться как основа для создания перспективных антиаритмических агентов.

9.4. Цитотоксичность пеуцеданина, пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и их производных

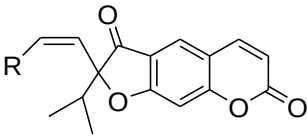
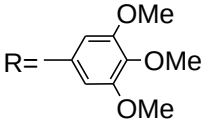
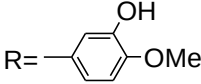
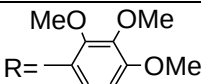
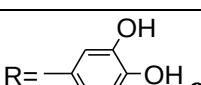
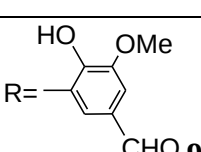
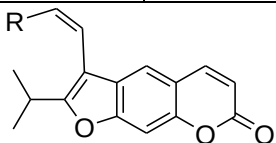
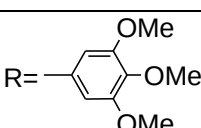
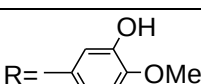
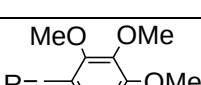
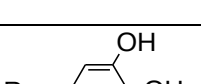
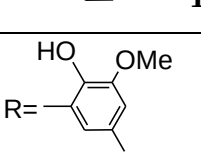
Для новых гетероциклических аналогов комбретастина **97a-g**, **104a-k** синтезированных на основе фурукумарина пеуцеданина, были исследована цитотоксичность на линиях опухолевых клеток СЕМ-13, МТ-4, U-937 с использованием стандартного МТТ теста (таблица 8)*.

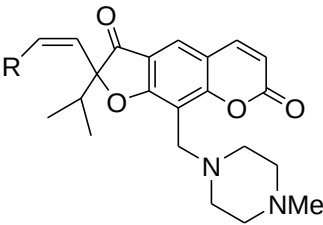
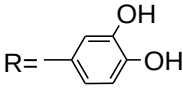
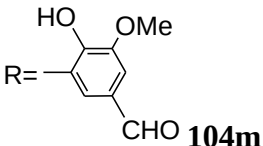
Таблица 8.

Ингибирование роста опухолевых клеток гетероциклических аналогов комбретастина **97a-g**, **104a-k**

Соединение	Цитотоксичность против опухолевых линий, GI 50 , μM		
	СЕМ-13	МТ-4	U-937

* Исследование цитотоксических свойств проведено сотрудником медицинского факультета НГУ Покровским М.А.

			
 97c	4.9 ± 0.2	13.4 ± 4.5	12.1 ± 2.0
 97e	5.1 ± 0.9	10.1 ± 2.1	18.0 ± 2.9
 97d	14.1 ± 1.6	12.1 ± 3.2	13.3 ± 2.1
 97f	29.0 ± 3.2	36.1 ± 4.6	32.1 ± 3.5
 97g	95.0 ± 3.4	24.5 ± 3.2	>100
			
	CEM-13	MT-4	U-937
 104c	22.1 ± 2.3	28.6 ± 3.7	33.1 ± 3.9
 104e	9.3 ± 2.6	9.2 ± 0.5	12.0 ± 0.8
 104d	49.1 ± 4.5	13 ± 2.8	29.0 ± 3.1
 104f	28.6 ± 2.1	22.4 ± 2.6	41.3 ± 6.8
 104g	26.7 ± 2.9	45.1 ± 1.9	28.0 ± 4.2

			
 104l	20.2 ± 1.6	5.2 ± 0.8	9.1 ± 1.2
 104m	9.0 ± 2.6	8.1 ± 0.7	12.1 ± 2.3
Ореозелон 5	>100	70.9 ± 3.6	65.2 ± 3.9
Комбретаостатин А-4	0.8 ± 0.03	0.1 ± 0.012	>100

GI_{50} - концентрация, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток человека на 50%

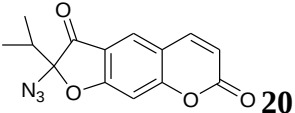
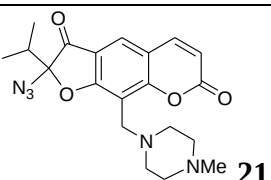
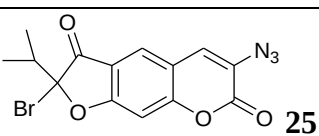
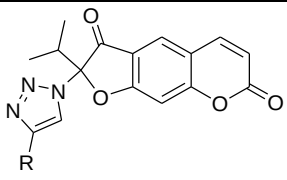
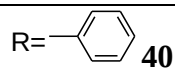
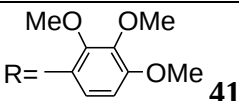
Все синтезированные соединения проявили цитотоксическую активность в отношении модельных линий опухолевых клеток и были более эффективными, чем исходный фурукумарин ореозелон **5**. Фурукумарины **104c-g**, в которых (Z)-стирильный заместитель был расположен в С-3 в положении, продемонстрировали снижение цитотоксической активности по сравнению с 2-(Z)-стирил-3-оксодигидрофурукумарином **97c-g**. Соединения **97c**, **97e** оказались наиболее активны отношении клеток лимфобластных лейкозов СЕМ-13. Очевидно, что характер заместителей в ароматической кольце (Z) - стирильного фрагмента играет важную роль для соединений подобного класса; так, наличие 3,4-дигидроксифенильного фрагмента в соединениях **97f**, **104f**, **104l** привело к повышению активности против клеточных линий МТ-4. Соединения, имеющие 2,3,4-триметоксифенильный фрагмент (соединения **97d**, **104d**) проявляют умеренную цитотоксическую активность, в то время как производные, содержащие 3,4,5-триметоксифенильный остаток (соединения **97c**, **104c**), показывают большую активность. Указанный эффект хорошо согласуется с литературными данными, согласно которым замена А-кольца в комбретаостатинах [445-446] и фенстатине [447] оказывает существенное влияние на активность соединений. В 3,9-дизамещенных фурукумарилах **104l**, **104m** заместители в ароматическом кольце, по всей видимости, не оказывают значительного влияния на цитотоксичность, тогда как наличие аминотетильного заместителя в положении С-9 фурукумаринового остова, по-видимому, оказывает существенное влияние, что можно проследить при сравнении соединений **97f** и **104l**, **97g** и **104m**, особенно, на клеточных линиях моноцитов U-937. Активность всех синтезированных соединений на лимфобластоидные клеточные линии были ниже, чем

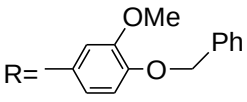
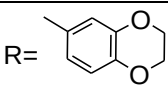
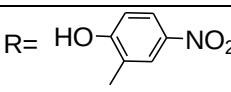
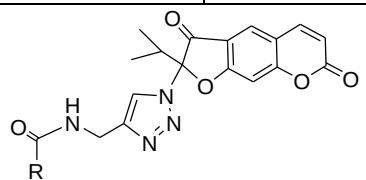
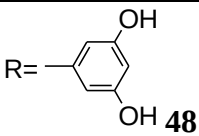
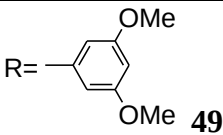
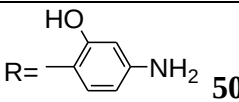
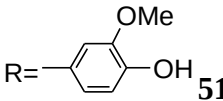
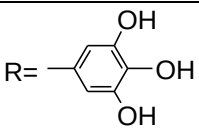
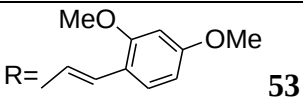
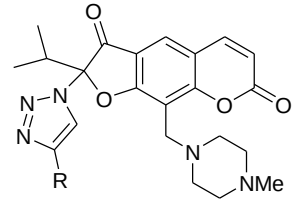
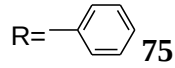
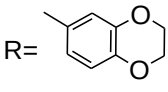
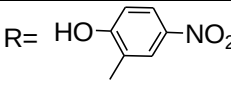
активность самого комбретастина СА-4, однако соединения **97c-f** и **104l,m** показали значительную цитотоксическую активность в отношении линий человеческих моноцитов U-937, в которых СА-4 был не активен.

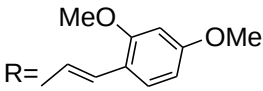
Как известно из литературных данных, 4 - [(1,2,3-триазол-1-ил) метил] кумарины [308] и 7-[(1,2,3-триазол-1-ил)метиламино]-4-метилкумарин [309] продемонстрировали противораковую активность, вызывающую апоптоз клеточных линий. 4-(1,2,3-Триазол-1-ил) кумарины [448] показывают противоопухолевую активность, задерживая клеточный цикл G2/M и вызывая апоптоз опухолевых клеток. Для синтезированных нами триазилильных производных фурукумаринов также были изучены цитотоксические свойства на клеточных линиях СЕМ-13, МТ-4, U-937. Были протестированы производные, полученные на основе азидов **20**, **21** и **25** с различными ароматическими ацетиленами. Результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9.

Ингибирование роста опухолевых клеток триазилиль-дигидрофурукумаринов 40-43, 47, 48-53, 74-77, 2-азидоорезелон 20, 21, 6-азидоорезелона 25 и растительного фурукумарина пеуцеданина 4

Соединение	Цитотоксичность против опухолевых линий, GI 50 , μM		
	СЕМ-13	МТ-4	U-937
 20	49 ± 2.2	50 ± 6.3	53 ± 6.1
 21	58 ± 4.8	62 ± 4.6	45 ± 1.2
 25	41.18 ± 3.08	45.18 ± 2.81	38.52 ± 2.48
			
 40	51 ± 6.9	70 ± 4.5	31 ± 2.4
 41	32 ± 5.5	27 ± 1.8	45 ± 3.7

 42	25 ± 2.8	28 ± 3.1	28 ± 3.8
 43	15 ± 2.1	11 ± 2.6	8 ± 2.1
 47	21 ± 3.6	11 ± 2.8	20 ± 5.4
			
 48	16 ± 1.3	22 ± 1.8	23 ± 2.7
 49	18 ± 1.6	19 ± 3.2	45 ± 7.8
 50	17 ± 5.6	13 ± 1.4	24 ± 2.3
 51	9 ± 2.4	10 ± 2.2	8 ± 1.6
 52	11 ± 2.8	12 ± 2.0	20 ± 4.9
 53	30 ± 2.2	22 ± 3.4	25 ± 4.5
			
 75	32 ± 3.8	33 ± 2.6	25 ± 2.2
 76	10 ± 3.8	13 ± 2.6	10 ± 2.0
 77	11 ± 1.6	11 ± 1.3	17 ± 2.1

 74	16 ± 2.3	13 ± 1.2	16 ± 3.3
пеуцеданин 4	81 ± 6.8	67 ± 8.2	58 ± 6.1
доксорубицин	7.4 ± 2.1	3.4 ± 1.2	0.2 ± 0.06

GI 50 - концентрация, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток человека на 50%

Из таблицы видно, что все триазолил-модифицированные ореозелоны проявляли цитотоксическую активность в отношении линий опухолевых клеток и были более эффективными, чем фурукумарин пеуцеданин и исходные азидореозелоны **20**, **21**, **25**. Соединение **51** обладает большей цитотоксичностью на всех протестированных клеточных линиях. Здесь также прослеживается влияние наличия и характера заместителей в ароматическом фрагменте, так, например, наличие 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинового заместителя в соединениях **53** и **76** привело к повышению цитотоксической активности против клеточных линий моноцитов человека U-937. Соединения, имеющие 2,3,4-триметоксифенильный или 3-метокси-4-бензилокси заместитель в ароматическом кольце (соединения **40**, **41** и **75**), проявляют умеренную цитотоксичность, тогда как производные, содержащие 2-гидрокси-5-нитрофенильный заместитель в 4-м положении триазольного кольца (соединения **47** и **77**) показывают лучшие результаты, особенно в отношении клеток Т-клеточных лейкозов человека МТ-4. В бензамидометилзамещенных триазолдигидрофурукумарилах (**48-53** и **74**) по-видимому, также, как и для аналогов комбретастина, ароматический заместитель не оказывает значительного влияния на цитотоксичность, однако введение пиперазин-1-илметильного заместителя по положению С-9 фурукумаринового остова приводит к увеличению цитотоксических свойств (например, для соединений **53** и **74**). Соединения **51**, **52**, **76** и **77** против клеток СЕМ-13 проявили цитотоксический эффект, сопоставимый с эффектом доксорубина.

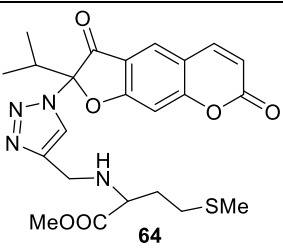
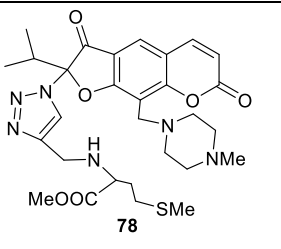
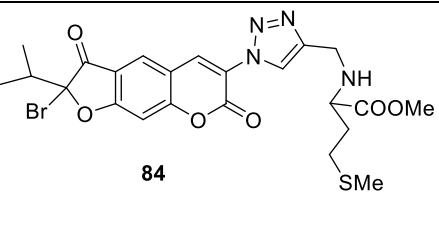
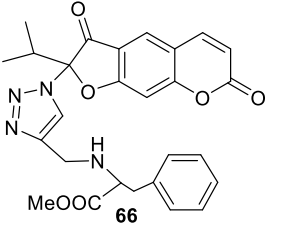
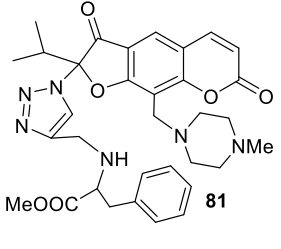
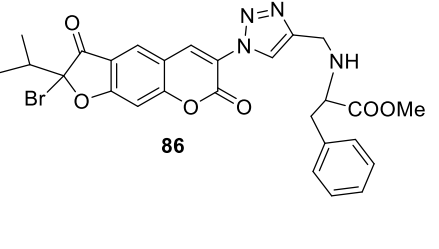
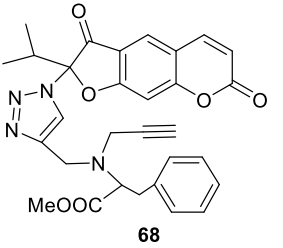
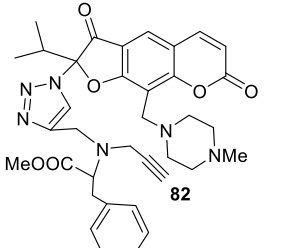
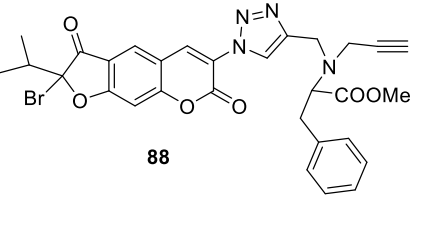
Молекулярный докинг* в сайт связывания белка PDE-4 для триазолил-модифицированных фурукумаринов показали, что соединения **40-43**, **47**, **48-53**, **74-77** могут ингибировать белок. Наиболее активное соединение **51** показало активное связывание с аминокислотными остатками белка PDE4B (рис. 5 и 6, приложение 4).

Помимо этого, была исследована цитотоксичность триазолил-замещенных фурукумаринов, содержащих триазольный цикл с фрагментами линейных и ароматических аминокислот, а также со свободной ацетиленовой функцией заместителя в положениях С-2 и С-6 фурукумаринового остова (таблица 10).

* Расчеты молекулярного докинга выполнены сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н., с.н.с. Басвым Д.С.

Таблица 10

**Ингибирование роста опухолевых клеток триазолил-дигидрофурокумаринов 64, 66,
68, 78, 81-82, 84, 86, 88**

Цитотоксичность (GI 50 , μM) против клеточных линий	Соединение		
	 64	 78	 84
U-937	24.12 $\pm$ 2.4	6.48 $\pm$ 0.19	65.76 $\pm$ 14.27
CEM-13	40.03 $\pm$ 0.16	10.79 $\pm$ 0.6	30.95 $\pm$ 2.7
MDA-MB-231	65.07 $\pm$ 14.2	25.18 $\pm$ 2.7	>200
MEL 8	>200	24.57 $\pm$ 1.58	87.04 $\pm$ 3.95
U-87	24.56 $\pm$ 6.18	12.50 $\pm$ 0.8	>200
MT-4	22.34 $\pm$ 0.16	16.28 $\pm$ 0.88	54.66 $\pm$ 1.98
Цитотоксичность (GI 50 , μM) против клеточных линий	Соединение		
	 66	 81	 86
U-937	64.74 $\pm$ 4.31	68.48 $\pm$ 2.66	58.62 $\pm$ 2.88
CEM-13	122.89 $\pm$ 0.9	110.24 $\pm$ 5.16	42.19 $\pm$ 3.7
MDA-MB-231	>200	85.68 $\pm$ 0.7	>200
MEL 8	86.65 $\pm$ 5.86	54.29 $\pm$ 1.2	>200
U-87	147.41 $\pm$ 5.08	126.14 $\pm$ 0.9	>200
MT-4	35.42 $\pm$ 1.76	98.28 $\pm$ 2.44	36.68 $\pm$ 1.15
Цитотоксичность (GI 50 , μM) против клеточных линий	Соединение		
	 68	 82	 88
U-937	24.26 $\pm$ 1.18	36.75 $\pm$ 1.36	67.96 $\pm$ 2.31
CEM-13	45.12 $\pm$ 12.04	17.55 $\pm$ 1.09	36.81 $\pm$ 0.8

MDA-MB-231	60.15±0.8	29.02±1.56	>200
MEL 8	68.14±3.09	21.49±0.57	72.82±3.49
U-87	52.89±0.7	53.79±1.66	>200
MT-4	35.12±1.56	19.12±1.16	31.32±1.45

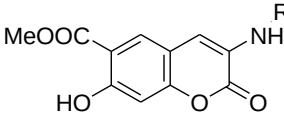
GI 50 - концентрация, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток человека на 50%

Как следует из приведенных данных, наибольшую цитотоксичность проявляют триазолил-замещенные фурукумарины, содержащие триазольный фрагмент в положении С-2. Наличие аминотетильного заместителя в положении С-9 в случае триазолилзамещенных фурукумаринов **64** и **78** приводит к появлению значимых цитотоксических свойств соединения **78** по отношению почти всех линий опухолевых клеток (значения GI 50 составили от 6.48 для линии U-937 до 25.18 для клеток MDA-MB-231). Соединения, содержащие триазольный цикл по положению С-6 фурукумаринового остова цитотоксических свойств практически не показали, что позволяет сделать вывод о целесообразности введения указанного линкера по положению С-2. Наличие терминальной тройной связи (соединения **68**, **82** и **88**) существенного влияния на цитотоксичность исследуемых соединений не оказало, независимо от положения триазольного цикла с соответствующим заместителем.

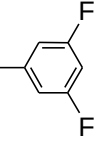
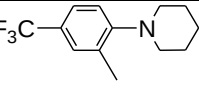
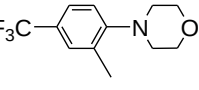
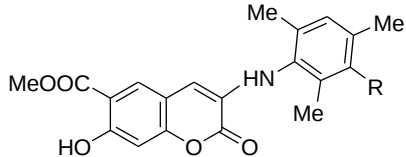
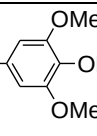
Были исследованы цитотоксические свойства новых С-3 арил(гетарил)замещенных кумаринов, синтезированных на основе кумарина пеурутеницина^{**}. Свойства соединений оценивались с помощью измерения концентрации гибели 50% опухолевых клеток (GI50), которая определялась стандартным МТТ-тестом [449]. Результаты исследований приведены в таблице 11.

Таблица 11.

Ингибирование роста опухолевых клеток 3-(N-замещенных)аминокумаринов 120a-f,h, 124a-c

Соединение	Цитотоксичность (GI 50 , μM) против клеточных линий					
	CEM-13	MT-4	U-937	MDA-MB-231	MCF-7	MEL-8
пеурутеницин 6	82.6±3.5	52.2±3.8	>200	62.8±4.35	96.2±6.1	>200
						

^{**} Исследование цитотоксических свойств проведено сотрудником медицинского факультета НГУ Покровским М.А.

R=  120a	39.2±2.2	34.6±1.3	186.4±17,6	35.1±4.2	18.6±1.3	176.6±21.8
R=  120h	47.3±4.9	35.1±1.64	43.6±3.5	30.5±2.3	38.3±2.5	>200
R=  120b	67.8±2.6	46.4±1.6	102.6±4.4	59.4±2.7	55.3±3.2	NT
R=  120c	71.2±6.9	31.2±1.8	82.4±6.7	42.5±1.6	46.2±1.6	>200
R=  120d	42.6±4.5	48.6±1.6	68.2±3.5	56.4±1.8	38.5±1.4	>200
R=  120e	34.7±0.8	25.3±1.3	75.8±11.0	25.0±1.3	19.3±1.0	18.7±1.6
R=  120f	>200	80.1±5.2	93.8±15.0	18.4±0.9	20.4±1.6	45.2±4.2
						
R=  124a	70.5±7.6	14.6±1.2	86.2±10.2	33.4±2.5	11.3±0.9	25.7±2.1
R=  124b	21.7±1.4	19.6±1.1	37.3±2.7	24.8±1.6	13.4±1.0	14.9±1.4
R=  124c	29.3±0.7	12.6±0.9	56.6±6.8	11.8±1.1	10.5±1.2	26.1±3.3
Доксорибуцин	3.4±1.1	2.8±0.6	1.2±0.06	7.9±0.5	9.6±0.7	5.1±0.54

GI 50 - концентрация, ингибирующая жизнеспособность опухолевых клеток человека на 50%.

Из приведенных данных можно сделать следующие выводы. Аминокумарины **120a-f,h** и анилино-модифицированные производные **124a-c** с N-метилпиперазиновым, изохинолин-5-иновым, арильным, диарильным, фенил-фурановым и фенилхинолиновым заместителями проявляют более значительные цитотоксические свойства по сравнению с исходным кумарином пеурутеницином. Можно также проследить влияние заместителей в ароматическом кольце на цитотоксические свойства, так, среди 3-фениламинокумаринов **120a-f,h** соединение **120e** с 2-пиперидинильным фрагментом в ароматическом кольце более активно против клеток CEM-13, MT-4 и U-937, а также на клетках меланомы MEL-

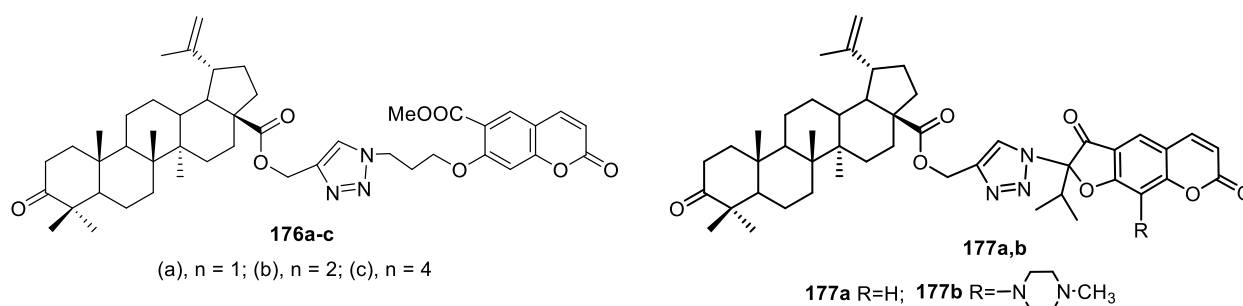
8, нежели соединение **120f**, имеющее в ароматическом цикле морфолиновый фрагмент. Подобные примеры изменение цитотоксической активности в зависимости от природы заместителя хорошо известны для кумарин-3-N-арилкарбоксамидов [450]. Соединения **120a**, **120h**, **120f** и биарилзамещенное производное **124b** демонстрируют селективное действие против клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7. Значимое увеличение активности наблюдалось для соединений **124a** и **124c**, имеющих гетарильный заместитель в 3-(аминофенил)замещенном пеурутеницине. Так, 3-N-(аминофенил-фуранил)кумарин **124b** показал увеличение цитотоксического действия на всех тестируемых линиях опухолевых клеток, а соединение **124c**, с 2-фторхинолиновым фрагментом проявило селективное действие на линии MEL-8 и увеличило селективность на линиях MDA-MB-231 и MCF-7.

Таким образом, объединение в одной молекуле структур кумарина, аминифенильных и гетероциклических фрагментов является удобной стратегией для поиска новых биологически ценных соединений.

9.5. Противовоспалительная активность гибридных соединений на основе кумаринов и бетулоновой кислоты

Изучение противовоспалительной активности гибридных соединений соединений **176a-c**, **177a,b**, бетулоновой кислоты и кумарина пеурутеницина **6** (рис. 11) проводили на белых беспородных мышах массой 18-20 г (56 особей обоего пола) на гистаминовой модели воспаления, в качестве препарата сравнения использовали индометацин*. Результаты исследования приведены в таблице 12.

Рисунок 11



* Исследование противовоспалительной активности было выполнено сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Долгих М.П.

Таблица 13.

Сравнительная противовоспалительная активность соединений 176а-с, 177а,в, бетулоновой кислоты и пеурутеницина 6 и препарата индометацина

Соединение	Доза (мг/кг)	Индекс отека (%)	Размер отека относительно контроля (%)	ПВ активность относит. контроля (%)
Контроль (H ₂ O+гистамин)	-	37.9±0.27	100	0
Бетулоновая кислота 179	50	32.1±0.12	84	16
Пеурутеницин 6	50	31.8±0.08 ^a	83	17
176а	50	31.4±0.05 ^a	82	18
176б	50	36.8±0.28	97	3
176с	50	35.7±0.12	94	6
177а	50	24.5±0.013 ^{a,b}	64	36
177б	50	35.9±0.67	95	5
Индометацин	20	22.4±0.72 ^c	59	41

^a P < 0.05; ^b P < 0.005 относительно препарата сравнения; ^c P < 0.05 относительно контроля.

Индекс воспаления представляет собой процент воспаления и приведен в таблице. Процент воспаления рассчитывают по уравнению: % воспаления = $100 \times [(Mip - Mnip) / Mnip]$, где Mip - масса воспаленной лапы, а Mnip - масса невоспаленной лапы

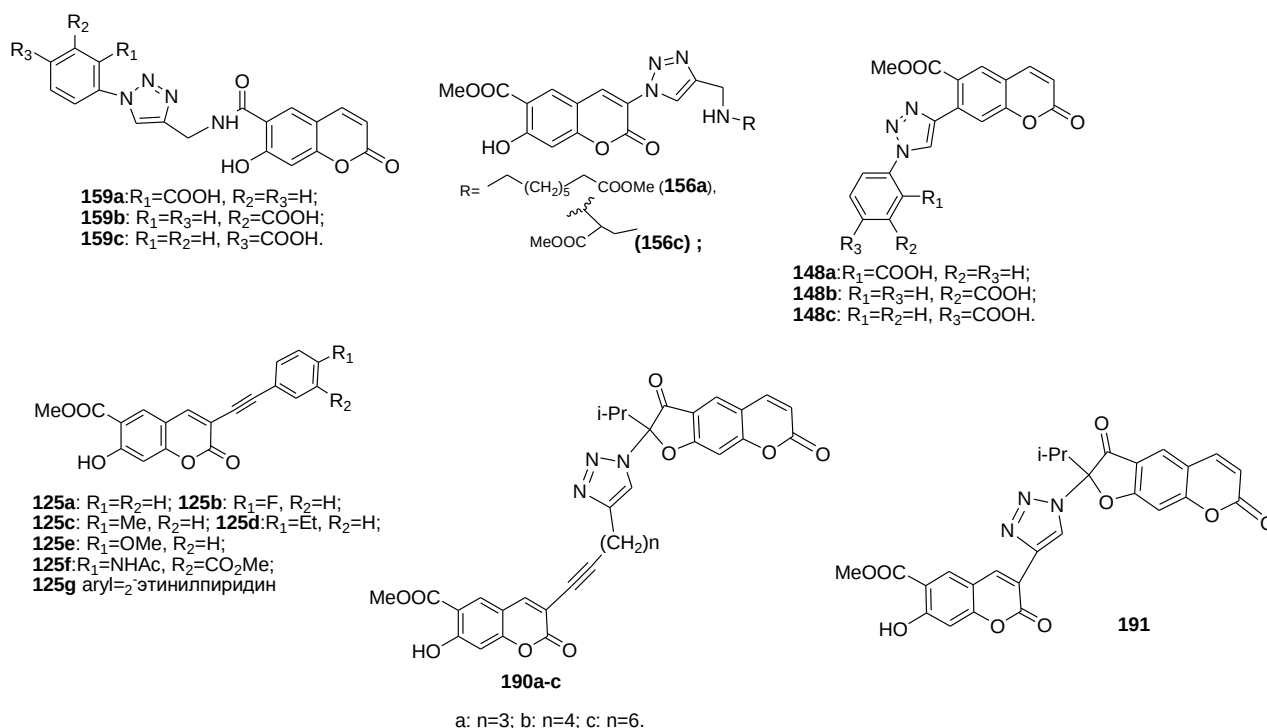
Из приведенных данных следует, что значительной противовоспалительной активностью обладает соединение **177а** – конъюгат лупанового тритерпеноида с фурокумарином ореозелоном. Указанное соединение статистически значимо снижало отек лапы, вызванный введением гистамина. Интересно отметить, что введение дополнительного заместителя в положение С-9 фурокумарина ореозелона приводило к потере противовоспалительной активности [соединение **177б**], тогда как его наличие в других производных фурокумарина ореозелона (триазиольных, алкенильных) приводило к увеличению цитотоксических свойств. Из гибридов бетулоной кислоты с кумарином пеурутеницином противовоспалительный эффект проявило также соединение **176а**, содержащее линкерный алкилтриазиольный фрагмент, с короткой трехзвенной алкильной цепочкой. Это соединение статистически значимо снижало отек, вызванный гистамином; его эффект был вдвое меньше эффекта конъюгата **177а**. Удлинение алкильной цепи линкера приводило к потере противовоспалительной активности (соединения **176б,с**) [451].

9.6. Антибактериальная активность новых производных кумаринов с триазольным линкером

Различные природные и синтетические кумарины активны в отношении многочисленных бактериальных штаммов, в том числе тех, у которых развилась множественная лекарственная устойчивость [452]. В последнее время в качестве перспективных антибактериальных агентов активно изучаются природные кумарины и фурукумарины. Так, для ряда кумаринов, выделенных из плодов *Peucedanum luxurians*, были найдены перспективные антибактериальные свойства против грамм-положительных и грамм-отрицательных бактериальных линий [453]. Не менее важное место занимают гибриды кумаринов с различными фрагментами, соединенные через триазольный линкер [454-455]. Изучение антимикробной активности гибридных соединений этого типа привело к выявлению значительного массива данных по взаимосвязи структура-активность. Так, установлено, что как длина спейсера (n), так и природа заместителя (H, OH, OMe) в положениях 6 и 8 кумаринового остова изменяли липофильность гибридов, что, в свою очередь, влияло на антибактериальную активность. Антибактериальная активность коррелировала с длиной спейсера (n), и порядок вклада заместителей был следующим: H > OMe > OH.

Была исследована антимикробная активность* против бактериальных штаммов золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), кишечной палочки (*Bacillus subtilis*), *Actinomyces viscosus* и сенной палочки (*Escherichia coli*) для шести типов синтезированных производных (рис.12): соединения **159a-c**, синтезированные на основе умбелиферон-6-карбоновой кислоты и пропаргиламина с последующей CuAAC-реакцией с азидобензойными кислотами; соединения **156a** и **156c** с триазольным линкером и фрагментом метилового эфира аминокислот по положению C-3; соединения **148a-c**, содержащие триазольный фрагмент и остаток бензойной кислоты в положении C-7; 3-арилэтинилзамещенные кумарины **125a-g**; кумарин-фурукумариновые гибриды **190a-c** с дополнительной алифатической цепочкой и гибрид **191**.

* Исследование антибактериальных свойств проводилось сотрудниками кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Новосибирского медицинского университета к.м.н. Буровой Л.Г., Широких И.В.



Антибактериальную активность изучали методом серийных разведений в жидкой питательной среде [456]. Были определены минимальные концентрации ингибирования (МИК) тестируемых культур. Наиболее перспективными являются вещества с показателями МИК = 100 мкг / мл и менее. В таблице 14 показано, что производные кумарино-1,2,3-триазола **159c** и **148c** и 3-арилэтинилпеурутеницин **125f** продемонстрировали антибактериальную активность со значениями МИК в диапазоне от 0.16 до 0.41 мкг/мл по отношению к тестируемому микроорганизму, что значительно превышало показатели эталонных препаратов - цефтриаксона (0.97 мкг/мл) и стрептомицина (1.89 мкг/мл).

Таблица 14.

Антибактериальная активность in vitro соединений 159a-c, 156a, 156c, 148a-c, 125a-g, 190a-c, 191 и исходных кумаринов против бактерий *S. aureus* 209p ATCC6538P.

Соединение	<i>S. aureus</i> 209p, МИК мкг/мл	Соединение	<i>S. aureus</i> 209p, МИК мкг/мл
пеucedанин 4	800 ± 28.87	125g	162.5±23.94
пеурутеницин 6	>1000	190a	250 ± 20.41
Умбелиферон-6- карбоксикислота 133	933.3 ± 66.67	190b	425±47.87
3-бромопеурутеницин 119	92.5 ± 4.79	190c	51.25±3.15

159a	>1000	148a	>1000
159b	416.7 ± 60.09	148b	>1000
159c	0.16 ± 0.08	148c	0.31 ± 0.23
125c	412.5 ± 42.7	Цефтриаксон	0.97±0.02
125f	0.43±0.13	Стрептомицин	1.89±0.08

Гибридное соединение **190c**, с гексаметилен-1-инильной алифатической цепочкой, показало наиболее сильные антимикробные свойства против указанного штамма бактерий в сравнении с соединениями **190a,b** с алифатическими линкерами меньшей длины. Соединение **190c** демонстрирует хорошую активность при МИК 51.25 мг/мл, тогда как исходные соединения пеуцеданин и пеурутеницин антибактериальной активности не проявляют.

В серии гибридных соединений кумарина с бензойными кислотами **159a-c** и **148a-c** с различным расположением карбоксильной группы в бензольном кольце, наиболее активными оказались соединения, где карбоксильная группа, которая способна эффективно связываться с активной стороной рецептора, находится в положении С-4.

Значительные различия в антибактериальных свойствах 3-бромпеурутеницина **119** и 3-(арилэтинил)кумаринов **125c**, **125f**, **125g** свидетельствуют о влиянии природы заместителей в положении С-3 кумарина на биологическую активность. Так, соединение **125f**, содержащее остаток метилового эфира антраниловой кислоты, показывает высокую антимикробную активность по сравнению с 4-толил или пиридиновыми заместителями при тройной связи 3-замещенных кумаринов.

Для наиболее перспективных соединений **159c**, **125f**, **190c** и **148c** были проведены исследования на других штаммах *Staphylococcus aureus* и *Actinomyces viscosus* U-18, представленные в таблице 15.

Таблица 15.

Антибактериальная активность in vitro соединений 159c, 125f, 190c и 148c против *S. Aureus* и *A. viscosus* U-18

Соединение	<i>S. aureus</i> C-18 МИК, µг/мл	<i>S. aureus</i> “Viotko” МИК, µг/мл	<i>A. viscosus</i> U-18 МИК, µг/мл
159c	0.65 ± 0.22	3.75 ± 1.73	15.1 ± 1.56
125f	1.78 ± 1.10	2.0 ± 1.01	75.2 ± 14.43
190c	68.75 ± 11.97	68.8 ± 18.75	-
148c	6.28 ± 2.37	0.21 ± 0.08	166.7 ± 44.1

Цефтриаксон	6.50 ± 1.29	1.03 ± 0.32	933.3 ± 33.33

Как видно из данных таблицы 15, последующее изучение соединений **159c**, **125f**, **190c** и **148c** на различных типах бактерий *S. aureus* подтвердило их высокую активность.

Соединение **158c** (остаток карбоксамиidotриазолилбензойной кислоты, соединенный с кумариновым остовом по положению С-6) показало хорошую активность против *A. viscosus* по сравнению с соединением **148c**, проявившим в данном тесте умеренные антибактериальные свойства. Характерно, что соединение **148c** с триазолильным заместителем в положении С-7, показало лучшие результаты в тесте на линии *S. aureus* “Viotko”. 3-этинилкумарин **125f** показал многообещающие антимикробные свойства против всех трех тестируемых линий. Это соединение может быть использовано далее как фрагмент для структурной оптимизации в разработке новых перспективных антимикробных агентов.

Кумарин-фурукумариновые гибриды **190a-c** и **191** также были исследованы в экспериментах против штаммов бактерий *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* (JM 109)*. Только димерное соединение **190c** с 1,2,3-триазолилокт-1-инильным линкером показало значительные антибактериальные свойства против указанных линий, тогда как соединения **190a,b** и **191** с меньшей длиной алифатической цепочки либо ее отсутствием антибактериальных свойств в данном тесте не проявили (МИК составили >1000 мг/мл) (таблица 16).

Таблица 16.

Антибактериальная активность кумарин-фурукумариновых гибридов 190a-c, 191 и исходных соединений против *B. subtilis* и *E. coli* бактериальных линий.

Соединение	МИК $\pm$ SEM, μ г/мл	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i> (JM 109)
Пеуцеданин 4	>1000	>1000
Пеурутеницин 6	>1000	>1000
190a	>1000	>1000
190b	>1000	>1000
190c	0.02 ± 0.003 *	0.15 ± 0.04 *
191	>1000	>1000
Стрептомицин	2.0 ± 0.68	1.0 ± 0.35

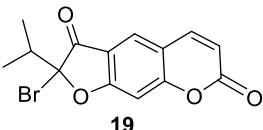
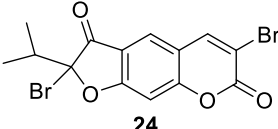
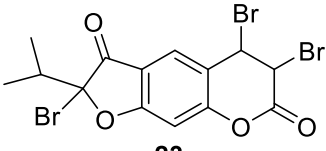
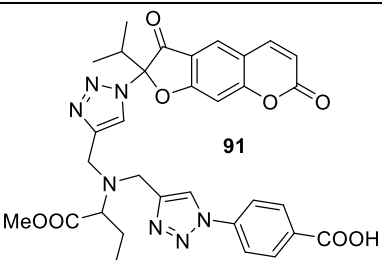
* Исследование проводилось сотрудником Лаборатории генной инженерии ИЦИГ СО РАН к.б.н., с.н.с. Голубевой Т.С.

Для соединения **190с** проведены расчеты молекулярного докинга для белка MurB* (приложение 5), который является белком-мишенью при бактериальных инфекционных заболеваниях и является незаменимым ферментом и участвует в метаболизме [320,321]. Полученные данные хорошо сочетаются с наблюдаемыми результатами антибактериальной активности в тестах *in vitro*. Для соединения **190с** была исследована острая токсичность и установлено, что его LD₅₀ составляет более 2500 мг/кг, соединение относится к малотоксичным.

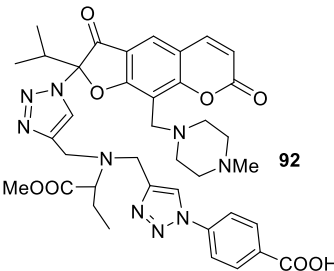
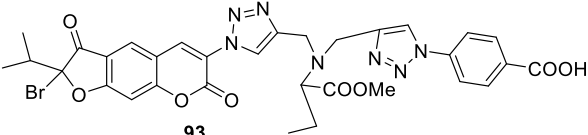
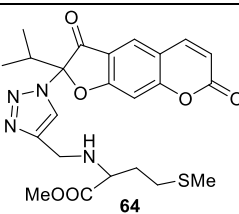
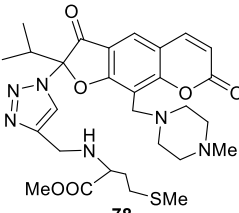
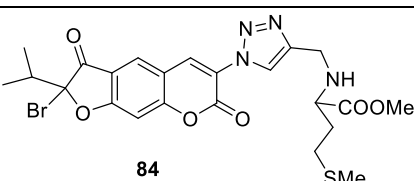
Также были исследованы антимикробные свойства серии бромпроизводных ореозелона - бромореозелона **19**, 2,6-дибромореозелона **24** и 2,5,6 – трибромореозелона **23** и полученных на их основе триазилильных производных с различными заместителями в триазольном цикле **64**, **78**, **84** и дитриазилил-замещенных фурукумаринов **91-93** в отношении *S. Aureus* ATCC 6538P FDA 209P (таблица 17).

Таблица 17.

Антибактериальная активность бром- и триазилильных производных фурукумарина ореозелона в отношении *S. Aureus* ATCC 6538P FDA 209P

Соединение	МИК, мкг/мл
 19	233.3±16.67
 24	15.2±2.89
 23	2.75±3.75
 91	6.87±0.93

* Расчеты молекулярного докинга выполнены к.б.н., с.н.с Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Басвым Д.С.

 92	Не активен
 93	58.33±4.17
 64	29.17±2.06
 78	Не активен
 84	783.3±16.67

*внесен $1168 \pm 174.5 \text{ КОЕ} = 10^3$

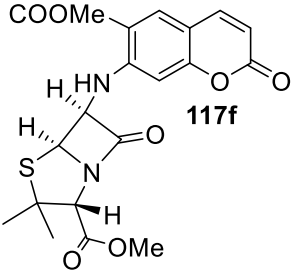
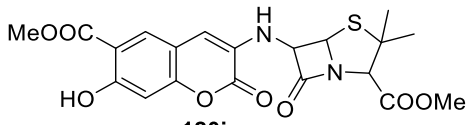
Из приведенных данных следует, что наибольшие антибактериальные свойства проявляет 2,5,6-трибромпроизводное ореозелона **23**, менее активен 2,6-дибромзамещенный ореозелон **24**, а 2-бромореозелон значимых антимикробных свойств не показал. Среди производных **64**, **78** и **84**, содержащих триазольный линкер с остатком метилового эфира метионина в положениях С-2 и С-6 фурукумаринового остова наиболее перспективным является соединение **64**, МИК которого составила 29.17 ± 2.06 мкг/мл. Наличие аминотильного заместителя по положению С-9 влияния на антимикробные свойства в случае указанных соединений не оказывает. Для дитриазолильных гибридных производных **91-93** наблюдается схожая картина – значимые антибактериальные свойства демонстрирует соединение **91**, содержащее триазольные линкеры и остаток 4-аминобензойной кислоты по положению С-2, производные **92** с аминотильным заместителем в С-9 положении, и **93**, где дитриазольный линкер расположен в положении С-6, антибактериальных свойств не показали. Полученные данные позволяют заключить, что наиболее перспективной для получения антибактериальных агентов является модификация фурукумаринового остова по положению С-2 без заместителя в положении

С-9, а введение остатка бензойной кислоты и второго триазольного кольца приводит к появлению значительных антибактериальных свойств. Благодаря доступности указанных производных полученные данные могут быть использованы в дальнейшей разработке лекарственных препаратов на их основе.

Антибактериальные свойства были также изучены для кумаринопеницилланов, содержащих фрагмент 6-аминопенициллановой кислоты в положениях С-7 и С-3-кумаринового остова в отношении *S. Aureus* ATCC 6538P FDA 209P (таблица 18).

Таблица 18.

**Антибактериальная активность кумаринопеницилланов 117f и 120jв отношении
S. Aureus ATCC 6538P FDA 209P**

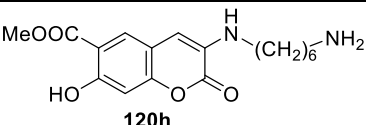
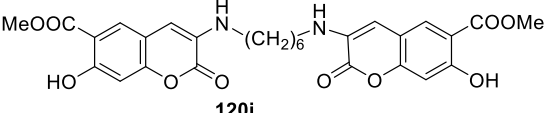
Соединение	МИК, мкг/мл
 117f	208.3±22.05
 120j	7.6±1.45

Из таблицы видно, что введение фрагмента 6-аминопенициллановой кислоты в положение С-3 приводит к появлению значимой антимикробной активности по отношению к *S.Aureus*, положение С-7 оказывается менее выигрышным для создания перспективных противомикробных агентов.

Кумариновые димеры проявляют не только ценные антикоагулянтные свойства, Как было показано в гл. 9.1, но и антибактериальную активность. Нами было проведено исследование антибактериальной активности по отношению к *S. Aureus* ATCC 6538P FDA 209P для полностью симметричного кумаринового димера **120i**, синтезированного на основе доступного 3-бромопеурутеницина **119** последовательностью реакций каталитического аминирования, и моноаминопроизводного **120h** (таблица 19).

Таблица 19.

Антибактериальная активность аминокумаринов 120h и 120i в отношении *S. Aureus* ATCC 6538P FDA 209P

Соединение	МИК, мкг/мл
 120h	Не активен
 120i	3.5±1.26

Для проявившего высокую антибактериальную активность димерного кумарина **120i** были дополнительно исследованы его свойства по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 FDA 209P, *Staphylococcus aureus* 12, *Staphylococcus aureus* 209 K-20, *Staphylococcus aureus* «Виотко», *Staphylococcus aureus* 209 P-20, *Staphylococcus epidermidis* K-20, *Bacillus cereus* ATCC 10702 и к грамотрицательному штамму *Escherichia coli* ATCC 25922, также было изучено ингибирование образования биопленки (таблица 20).

Таблица 20.

Антибактериальная активность соединения 120i в отношении культур условнопатогенных бактерий, внесенных в дозе 10^{2.5} КОЕ

Культуры условно-патогенных бактерий	Антибактериальная активность		Подавление пленкообразования	
	МИК, мкг/мл		МИК, мкг/мл	
	Соединение 120i	Цефтриаксон	Соединение 120i	Цефтриаксон
<i>Staphylococcus epidermidis</i> K-20	8.33±2.08	3.33±0.83	3.5±0.76	1.02±0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 FDA 209P	3.5±1.26	2.8±0.83	1.67±0.33	0.92±0.08
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702	2.08±0.51	6.67±1.67	1.42±0.30	6.67±0.83
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	8.33±1.67	0.83±0.17	6.67±1.67	0.53±0.26
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 K-20	4.79±0.91	5.83±0.44	Не определялось	
<i>Staphylococcus aureus</i> «Виотко»	2.93±1.67	3.01±1.15	Не определялось	
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P-20	2.03±0.34	5.73±0.73	Не определялось	
<i>Staphylococcus aureus</i> клинический изолят 12	1.71±0.15	2.49±0.30	Не определялось	

Из данных таблицы видно, что соединение **120i** обладает значительной антибактериальной активностью по отношению к шести штаммам стафилококка с минимальной ингибирующей концентрацией в пределах 1.71-8.33 мкг/мл. Его активность, в основном находится на уровне используемого в медицине препарата цефтриаксона, а в некоторых случаях, например, для клинического изолята *S. aureus* МИК исследуемого соединения в 1.5 раза превышает значение для цефтриаксона. В дозе 2 мкг/мл димер **120i** подавляет рост *Bacillus cereus*, а в дозе 8 мкг/мл подавляет рост *E. coli*. Помимо этого, соединение **120i** активно подавляет пленкообразование бактерий *Staphylococcus epidermidis* K-20, *S. aureus* ATCC 6538 FDA 209P, *B. cereus* ATCC 10702 и *E. coli* ATCC 25922 в дозах 1.42-6.67 мкг/мл. Исследование LD₅₀ соединения **120i** показало, что его острая токсичность составляет > 1200 мг/кг и указанное соединение относится к 3-ему классу умеренно токсичных соединений.

Таким образом, в синтезированной нами серии замещенных кумаринов и фурукумаринов были найдены перспективные антимикробные агенты. Соединения **159c** и **148c** с 4-(карбоксифенил)триазиольным заместителем по положениям С-6 или С-7 кумаринового остова показали значительные антибактериальные свойства против бактериальной линии *S. aureus*, с МИК от 0.16–3.75 мкг/мл и 0.21–6.28 мкг/мл соответственно. Также значительные антимикробные свойства проявили соединения **119**, **125f** и **125g** с бромом или арил(гетарил)заместителем по положению С-3, их МИК составили от 0.41 до 2.0 мкг/мл, в связи с этим С-3-замещенные кумарины могут рассматриваться как ключевые соединения для дальнейшего синтеза потенциальных антимикробных агентов. Кумарин-фурукумариновый гибрид **190c** селективно ингибировал рост бактерий *B. subtilis* и *E. coli* с МИК от 0.02 до 0.15 мкг/мл. Симметричный кумарин-кумариновый димер **120i** показал значимую антибактериальную активность на различных штаммах грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, помимо этого, он эффективно подавлял пленкообразование в дозах 1.42-6.67 мкг/мл. Приведенные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения отобранных на данном этапе соединений.

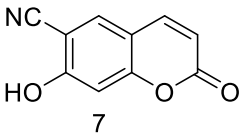
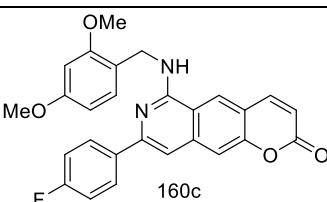
Таким образом, основными видами биологической активности, проявляемой синтезированными производными фурукумаринов, являются антибактериальная, анальгетическая и противовоспалительная. Среди кумарин-фурукумариновых гибридов, а также различных кумарин-триазолов найдены перспективные антимикробные агенты, получены патенты РФ на анальгетическую активность триазиольмодифицированного фурукумарина **74**, а также на анальгетические и противовоспалительные свойства новых оксазин-аннелированных фурукумаринов **164a-c**.

Глава 10. Исследование фото-физических свойств некоторых производных 7-цианоумбеллиферона

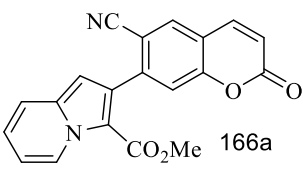
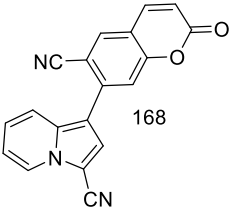
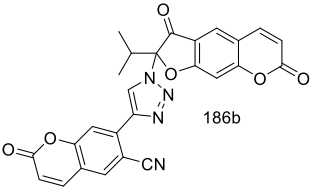
Для соединений **7**, **160с**, **166а**, **168** и **186b** с помощью регистрации соответствующих спектров в ДМСО и ацетонитриле в низких концентрациях дополнительно были изучены абсорбционные и эмиссионные свойства (приложение 6)*. Соединение **7** показывает максимум абсорбции при длине волны 342 нм с молярным коэффициентом экстинкции $29239 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Для соединения **160с** эти показатели соответственно равны 410 нм и $24390 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Наличие дополнительного индолизинового заместителя в молекуле соединения **160с** приводит к снижению абсолютного значения квантового выхода по сравнению с 7-гидрокси-6-цианокумарином **7** как для твердого образца, так и в растворах ДМСО (таблица 1). Так, для растворов соединений **7** и **160с** в ДМСО значения квантового выхода составили 73.92% (соединение **7**) и 4.8% (**160с**), тогда как для растворов указанных соединений в ацетонитриле значения квантового выхода составили 0.45% (**7**) и 10% (**160с**).

Таблица 1. Некоторые фото-физические свойства синтезированных производных

Образец		λ_{abs} (nm) ($\epsilon_{\text{abs}} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	Φ_F , %	Стоксов сдвиг, cm^{-1}
 7	Твердый	355 (28169)	450	21.58	5947
	ДМСО	355 (28169)	445	73.92	5698
	Ацетонитрил	342 (29239)	450	0.45	7017
 160с	Твердый	450 (22222)	350	18.65	6349
	ДМСО	440 (22727)	375	4.84	3939
	Ацетонитрил	410 (24390)	310	10.40	7868

* Запись спектров флуоресценции, расчеты квантового выхода и построения диаграмм цветности выполнялись к.ф.-м.н., с.н.с. Рядун А. А., Лаборатория 554 Физико-химических методов исследования газовых сред, ИХХ СО РАН

 166a	Твердый	-	-	-	-
	ДМСО	410 (24390)	450	4.98	2167
	Ацетонитрил	410 (24390)	555	8.07	6371
 168	Твердый	355 (28169)	450	22.54	5947
	ДМСО	360 (27777)	450	4.10	5555
	Ацетонитрил	360 (27777)	480	4.84	6944
 186b	Твердый	-	-	-	-
	ДМСО	440 (22727)	385	6.76	3247
	Ацетонитрил	440 (22727)	380	1.22	3588

Помимо этого, при переходе от ДМСО к ацетонитрилу наблюдается изменение величины Стоксова сдвига, для соединения **7** наблюдается увеличение от 5698 (ДМСО) до 7017 см⁻¹ (ацетонитрил), для соединения **160с** наблюдается обратная картина, при переходе от ДМСО к ацетонитрилу Стоксов сдвиг значительно возрастает (от 3939 в ДМСО до 7868 см⁻¹ для ацетонитрила).

Введение дополнительной цианогруппы в молекулу 7-индолизинзамещенного кумарина не привело к увеличению КВ, так, соединения **166a** и **168**, полученные из 7-этинил-6-цианокумарина и соответствующих илидов пиридиния, показывают сопоставимые значения КВ в ДМСО (4.98% для соединения **166a** и 4.10% для **168**).

Для димерного производного **186b** значения КВ также составили от 1.22 (ацетонитрил) до 6.76% (ДМСО). Полученные экспериментальные данные позволяют заключить, что введение дополнительных гетероциклических заместителей в положение С-7 7-гидрокси-6-цианокумарина приводит к уменьшению КВ и тушению флуоресценции.

Дополнительно с помощью кривой затухания люминисценции определялось время жизни указанных соединений, примечательно, что для соединения **7** время жизни составляет 0.00708 мс и выражено одноэкспоненциальной кривой, тогда как для всех производных кривая становится двухэкспоненциальной, из чего можно предположить, что для соединений **160с**, **166a**, **168** и **186b** возможны два энергетических состояния – первое,

соответствующее высокой энергии с малым временем жизни, и второе, которое обладает меньшей энергией, чем первое, но более длительным временем жизни, переход из первого состояния во второе сопровождается излучением и далее следует переход молекулы в основное (невозбужденное) состояние, соответствующие времена жизни указанных состояний, например, для соединения **160с**, составляют 0.2 и 0.0099 мс соответственно.

Для всех исследованных соединений были построены диаграммы цветности, из которых следует, что все соединения излучают в широком диапазоне, особенно примечательно соединение **166а**, излучающее почти во всей видимой области, что приводит к белому цвету флуоресценции (приложение 5).

Таким образом, первичное исследование флуоресцентных свойств 6-цианоумбеллиферона, 6,7-пиридианоаннелированных кумаринов и бикумаринов с триазольным линкером показало, что введение заместителей приводит к уменьшению КВ и гашению флуоресценции.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР растворов соединений в CDCl_3 или в смеси $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ (5:1) записывали на спектрометрах Bruker AV-300 [300.13 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)], AV-400 [400.13 (^1H) и 100.78 МГц (^{13}C)] и AV-600 [600.30 (^1H) и 150.96 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C измеряли относительно внутреннего стандарта ТМС. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли при записи спектров в режиме J модуляции.

Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 270-300°C).

Рентгеноструктурный эксперимент соединений **20**, **119** и кристаллосольвата соединения **133** проводили на дифрактометре Bruker KAPPA APEX-II (CCD детектор, графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha)$ 0.71073 Å, температура 297 К, φ, ω -сканирование). Поглощение учитывали эмпирическим методом по программе SADABS. Структуру расшифровали прямым методом и уточнили по комплексу программ SHELXTL. Уточнение провели в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Величины удельного вращения определены на спектрометре PolAAR 3005 (Великобритания) для растворов веществ в хлороформе. Удельное вращение выражено в (град•мл)•(г•дм)⁻¹, концентрация раствора (г)•(100мл)⁻¹.

Температура плавления определена на термосистеме Mettler Toledo FP900 (США). ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. УФ спектры поглощения получены на спектрометре HP 8453 UV-Vis в растворе EtOH. Элементный анализ проведен на приборе Elemental Analyzer EA3000 (Германия).

Молекулярную массу соединений определяли на парофазном осмометре Knauer.

Анализ чистоты веществ **177a,b** проведен методом ВЭЖХ на приборе NexeraX2 (неподвижная фаза – сорбент Nucleosil 100-C18, 3 мкм, длина колонки 250 мм, внутренний диаметр – 2.1 мм; детекция пиков с помощью диодно-матричного детектора с диапазоном 190-700 нм).

Контроль протекания реакций и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с использованием систем: хлороформ, хлороформ – этанол (50:1). Проявление пятен производили в УФ свете.

Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (фирмы Acros, 0.035-0.070 мм), элюент – хлороформ, хлороформ-этанол (50:3) или перекристаллизацией из соответствующего растворителя.

Пеucedанин **4** и пеуценол **107** выделяли в хим. цехе НИОХ экстракцией сухих корней горичника Морисона (3-4 кг) кипящим трет-бутиловым эфиром, экстракт содержал основную массу пеucedанина. Последующую чистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле и перекристаллизацией из диэтилового эфира. Т.пл. 85-870С (ср.лит [300]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 1.28 (д, 6H, Me_2CH , $J=6.8$); 3.18 (с, 1H, Me_2CH), 3.88 (с, 3H, OMe), 6.28 (д, 1H, H6, $J=9.6$), 7.22 (с, 1H, H9), 7,51 (с, 1H, H4), 7,72 (д, 1H, H5, $J=9.6$).

Растворители (диоксан, толуол, ДМФА, ацетонитрил, ТГФ, диэтиловый эфир, хлористый метилен), а также Et_3N , диизопропиламин, 5-винил-2-метилпиридин, 2-винилпиридин, стирол и метилакрилат перегоняли в токе аргона непосредственно перед проведением реакций. L- и D-Валинол, метиловый эфир L-фенилаланина, 2-аминобутановую кислоту, 2-пиперидиноанилин, 4-фторанилин, 3,4,5-триметоксианилин, арилборные кислоты и гетероарилборные кислоты (фирмы Alfa Aesar), морфолин, спермин (Aldrich), N-метилпиперазин (Acros) использовали без дополнительной очистки. Бетулоновая кислота [457], пропаргиловый эфир бетулоновой кислоты [428], пеурутеницин **6** [302] и 7-цианоумбеллиферон **7** [350] синтезированы по известным методикам. Используемые в работе реагенты: аскорбат натрия, дибромалканы, азид натрия, медный купорос приобретены у фирмы Alfa Aesar.

Терминальные ацетилены **34-39** синтезировали из соответствующих карбоновых кислот по следующей методике: смесь соответствующей кислоты (2 ммоль) и N-гидроксibenзотриазола (1 ммоль) растворили в ДМФА при комнатной температуре. Прибавили к раствору пропаргиламин (2.1 ммоль) и триэтиламин (2 ммоль) и оставили раствор при перемешивании на 5 минут. Затем добавили N,N-диизопропилкарбодиимид (2.4 ммоль) и оставили смесь при перемешивании на 18 часов. После добавили 20 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4*5 мл) и оставили раствор на ночь.

Выпавший осадок отфильтровали, раствор высушили и упарили, получив соответствующие терминальные ацетилены.

Ацетилены **27, 28, 29, 33** получали из соответствующих ароматических альдегидов фирмы Alfa Aesar по методике работы [458].

Ацетилены **54-56, 57-59** получали взаимодействием соответствующих метиловых эфиров аминокислот с пропаргилбромидом в ДМФА [319].

Азиды бензойных кислот **90a-c** получали из соответствующих аминобензойных кислот по известной методике [320].

Использовали арилацетилены **95a-g** фирмы Alfa Aesar и Aldrich без дополнительной очистки.

Арилборные кислоты **15, 98a,b, 109a-e** фирмы Alfa Aesar и Aldrich использовали без дополнительной очистки.

Олефины **111a-e** фирмы Alfa Aesar использовали без дополнительной очистки.

Амины **18, 116a-m** фирмы Alfa Aesar и Aldrich использовали без дополнительной очистки

Замещенные тетрагидрохинолины **116r,s** синтезировали по методике работы [459].

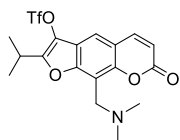
Дицианометилид пиридиния **167** синтезировали по методике работы [404].

Используемые в реакциях алкалоиды выделены из растительного сырья: (-)-анабазин [(2S)-3-(2-пиперидинил)-пиридин] **116o** {т.кип. 104-105°C (2 Торр), лит.: n_{20D} 1.5430; $[\alpha]_{23578} -62$ (с 5, C_6H_6)}, из надземной части *Anabasis aphylla* L. (ежовник безлистный) методом [460]

$Pd(OAc)_2$ синтезировали по методике [461]. $Pd(dba)_2$ получали по методике [462] и использовали без перекристаллизации. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ получали по методу [462]. В работе использовали $Pd_2(dba)_3$, а также лиганды (o-Tol) $_3P$, (R)-(+)-BINAP и Xantphos фирмы Alfa Aesar. $AuCl_3$ получали по известной методике [463].

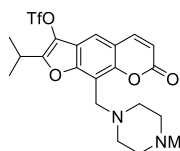
Синтез 9-аминометилзамещенных производных фурукумарина ореозелона с помощью реакции Манниха. Общая методика получения соединений 10,11. К раствору 0.8 ммоль соответствующего 9-аминометилзамещенного ореозелона **8, 9** в 3 мл абсолютного пиридина при охлаждении (0°C) в токе аргона прикапывали 0.67 мл (2.4

ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем довели температуру до комнатной и оставили в токе аргона при перемешивании на 24 ч. По окончании реакции реакционную смесь разложили добавлением 3 мл воды, продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (5x10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2x10 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток дополнительно высушили азеотропной отгонкой с бензолом, перекристаллизацией из этанола выделяли трифлаты **10,11**.



9-[(Диметиламино)метил]-2-изопропил-3-трифтометансульфонилокси-7-оксо-7H-фуоро[3,2-g]хромен 10. Выход 74% (0.25 г). Желтый осадок.

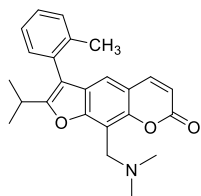
Т.пл. 101-102°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 2970, 2941, 2879, 2798, 2495, 1699, 1625, 1462, 1427, 1342, 1292, 1247, 1218, 1139, 1049, 1031, 1002, 846, 767, 640, 609. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц) δ , м.д. (J, Гц): 0.95 (3H, д, (CH_3) , J 7.0), 1.12 (3H, д, (CH_3) , J 7.0), 1.70 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.15 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$), 2.85 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 6.29 (1H, д, H6, J 9.4), 7.67 (1H, д, H5, J 9.4), 7.74 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.23 (2x CH_3), 25.86 (CH), 30.84, 32.02 (CH_3), 46.23 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 100.44 (C9), 115.50 (C6), 115.98 (C4a), 120.16 (C4), 122.12 (CF_3), 126.13 (C3a), 141.33 (C3), 143.52 (C5), 152.17 (C8a), 152.98 (C2), 156.88 (C9a), 172.31 (C7). Найдено, %: C 49.60; H 4.11; N 3.09; F 14.00; S 7.86. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: 49.88; H 4.19; N 3.23; F 13.15; S 7.40.



2-Изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-

трифтометансульфонил-окси-7-оксо-7H-фуоро[3,2-g]хромен 11. Выход

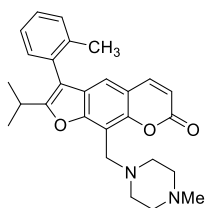
67%. Желтый осадок. Т.пл. 107-108°C (из эфира). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 2992, 2913, 2818, 2814, 1726, 1645, 1630, 1570, 1489, 1462, 1414, 1308, 1303, 1244, 1213, 1187, 1140, 1100, 1030, 970, 944, 855, 823, 741, 604. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.28 (6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7.0), 1.88 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.16 (4H, м, H3',5' и 2H H2',6'), 2.33 (3H, с, CH_3), 3.09 (2H, м, H2',6'), 4.00 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.19 (1H, д, H6, J 9.4), 7.47 (1H, с, H4), 7.60 (1H, д, H5, J 9.4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.23 (2x CH_3), 25.86 (CH), 46.37 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 45.02 к (N- CH_3), 49.18, 51.32 оба т ($\text{CH}_2\text{3',5'}$ и $\text{CH}_2\text{2',6'}$), 100.44 с (C9), 115.50 д (C6), 115.98 (C4a), , 120.16 (C4), 122.22 (CF_3), 126.13 (C3a), 141.33 (C3), 143.52 (C5), 152.17 (C8a), 152.98 (C2), 156.88 (C9a), 160.31 (C7). Найдено, %: C 51.68; H 3.81; N 5.69; F 11.70; S 6.84. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: 52.06; H 3.95; N 5.78; F 11.77; S 6.62.



9-[(Диметиламино)метил]-2-изопропил-3-(о-толил)-7Н-фууро[3,2-

g]хромен-7-он 13. К раствору 0.2 г (0.46 ммоль) трифлата **10** в 3 мл ацетонитрила в токе аргона при перемешивании добавили 0.081 г (0.6 ммоль, 1.3 экв.) о-толилборной кислоты **12**, 0.016 г (0.025 ммоль, 0.05 экв.) PdCl₂(dppf), 0.19 г (1.38 моль 3 экв.) K₂CO₃ и 0.011 г (10 мол %) Bu₄NBr.

Реакционную смесь перемешивали 4.5 ч при температуре 80°C (контроль ТСХ), затем охладили и добавили 3 мл воды. Продукты реакции экстрагировали CH₂Cl₂ (4x5 мл), объединенные органические фазы промывали водой (2x10 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2). Фракцию, содержащую продукт, кристаллизовали из эфира, получили 0.13 г (76%) соединения **13**, желтый осадок. Т.пл. 97-98°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3429, 3062, 3051, 2966, 2927, 1720, 1625, 1600, 1570, 1483, 1442, 1344, 1299, 1278, 1199, 1132, 1095, 1066, 1041, 987, 897, 734, 688, 601. УФ спектр (EtOH), λ_{макс}, нм (lgε): 203 (4.51), 251 (4.05), 298 (3.63), 309 (3.64), 342 (3.75), 352 (3.75). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.22 (6H, д, (CH₃)₂CH), 2.21 (6H, с, 2xMe), 2.81 (3H, с, CH₃ при C2'), 3.12 (1H, м, (CH₃)₂CH), 3.52 (2H, д, CH₂-N), 6.33 (1H, д, H₆, J 9.4), 7.29 (2H, м, H3',4'), 7.44 (2H, м, H5',6'), 7.76 (1H, с, H₄), 8.19 (1H, д, H₅, J 9.4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 23.30 (CH₃)₂CH), 26.10 (CH-(CH₃)₂), 41.52 (CH₃ при C2'), 45.21, 48.32 (N-CH₃), 49.47 (CH₂-N), 109.91 (C₉), 112.40 (C₆), 113.95 (C_{4a}), 117.37 (C_{6'}), 119.51 (C₄), 123.73 (C_{3a}), 125.18 (C_{3'}), 127.26 (C_{4'}), 129.01 (C_{5'}), 130.56 (C_{2'}), 137.21 (C_{1'}), 140.45 (C₃), 143.46 (C₅), 149.14 (C_{8a}), 152.86 (C₂), 154.94 (C_{9a}), 161.57 (C₇). Найдено, %: С 73.45; Н 6.35; N 3.55. C₂₄H₂₅NO₃*H₂O Вычислено, %: С 73.26; Н 6.92; N 3.56.



2-Изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(о-толил)-7Н-

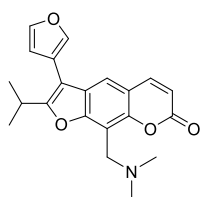
фууро[3,2-г]хромен-7-он 14. а) К раствору 0.2 г (0.4 ммоль) трифлата **11** в 3 мл ацетонитрила в токе аргона при перемешивании добавили 0.072 г (0.52 ммоль, 1.3 экв.) о-толилборной кислоты **12**, 0.011 г (0.05 экв.) PdCl₂(dppf), 0.12 г (3 экв.) K₂CO₃ и 0.01 г (10 мол %) Bu₄NBr. Реакционную смесь

перемешивали 5 ч при 80°C (контроль ТСХ), по охлаждении добавили 3 мл воды. Продукты реакции экстрагировали CH₂Cl₂ (4x5 мл), объединенные органические фазы промывали водой (2x5 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2) из эфира выделили 0.137 г (80%) соединения **14**.

б) К раствору 0.2 г (0.4 ммоль) трифлата **11** в 3 мл абсолютного диоксана в токе аргона прибавили 0.072 г (0.52 ммоль, 1.3 экв.) о-толилборной кислоты **12**, 0.014 г (0.025 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.2 г (1.5 ммоль) K_2CO_3 и 0.011 г (10 мол%) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$. Реакционную смесь перемешивали при 100°C 6 ч до исчезновения пятна исходного соединения (контроль ТСХ), по охлаждении добавили 3 мл воды, продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (4'3 мл), объединенные вытяжки, экстрагировали CH_2Cl_2 (4x5 мл), объединенные вытяжки промыли водой, сушили сульфатом магния и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле из эфира выделили 0.085 г (50%) соединения **14**.

в) К раствору 0.2 г (0.4 ммоль) трифлата **11** в 3 мл ацетонитрила в токе аргона прибавили 0.072 г (0.52 ммоль, 1.3 экв.) о-толилборной кислоты **12**, 0.018 г (0.025 ммоль, 0.05 экв.) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ и 0.318 г (1.5 ммоль, 3 экв.) K_3PO_4 . Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C 6 ч до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ), по охлаждении добавили 3 мл воды, продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (4x3 мл), объединенные вытяжки сушили сульфатом магния и упарили. После колоночной хроматографии остатка на силикагеле из гексана выделили 0.03 г (18%) соединения **14** и большое количество продуктов осмоления.

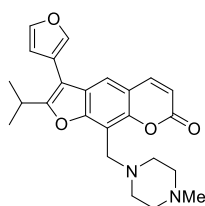
Соединение **14**, белый осадок. Т. пл. 100-101°C (из эфира). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3417, 3066, 2970, 2937, 2877, 2842, 2802, 2742, 1726, 1637, 1577, 1458, 1415, 1388, 1363, 1286, 1217, 1168, 1141, 1120, 1097, 1037, 1008, 979, 875, 821, 781, 734. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 220 (4.01), 224 (4.02), 257 (4.32), 297 (3.89), 342 (3.32). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.17 (6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7.0), 2.07 (3H, с, NCH_3), 2.22, 2.32 (8H, оба м, H 2'', 3'', 4'', 5''), 2.71 (3H, с, CH_3 при C2'), 3.12 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5.02 (2H, д, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.15 (1H, д, H6, J 9.4), 6.92 (3H, м, H3', 4', 5'), 7.10 (1H, д, H6'), 7.38 (1H, с, H4), 7.60 (1H, д, H5, J 9.4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д.: 20.36 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 25.63 ($\text{CH-(CH}_3)_2$), 29.21(CH_3), 45.45 (N-CH_3), 48.78 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 50.05, 53.47 (C2'', 3'', 5'', 6''), 109.24 (C9), 113.92 (C6), 114.29 (C4a), 116.24 (C4), 120.51 (C6'), 121.21 (C3a), 124.00 (C3'), 128.54 (C4'), 129.09 (C5'), 130.62 (C3''), 135.87 (C1'), 143.65 (C3), 145.78 (C5), 151.15 (C8a), 152.15 (C2), 153.16 (C9a), 160.44 (C7). Найдено, %: C 75.13; H 6.79; N 6.44 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.32; H 7.02; N 6.51.



9-[(Диметиламино)метил]-2-изопропил-3-(фуран-3-ил)-7H-фуро[3,2-g]хромен-7-он **16.**

К раствору 0.2 г (0.46 ммоль) трифлата **10** и 0.07 г (0.6 ммоль) 3-фуранборной кислоты **15** в 3 мл ацетонитрила в токе аргона при

перемешивании добавили 0.016 г (0.025 ммоль, 0.05 экв.) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 0.18 г K_2CO_3 и 0.011 г (10 мол %) Bu_4NBr . Реакционную смесь перемешивали 4.5 ч при температуре 80°C (контроль ТСХ), затем охладили и добавили 3 мл воды. Продукты реакции экстрагировали CH_2Cl_2 (4x5 мл), объединенные органические фазы промывали водой (2x10 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2). Получили 0.1 г (65%) маслообразного соединения **16**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3271, 2968, 2881, 2777, 2132, 2075, 1745, 1722, 1622, 1566, 1502, 1485, 1390, 1353, 1332, 1288, 1226, 1137, 1099, 1066, 1020, 995, 933, 877, 825, 744, 690, 603. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.81 (3H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7.0), 0.95 (3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7.0), 1.21 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.13 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 3.85 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 6.53 (2H, с, H_4'), 6.29 (1H, с, H_6 , J 9.4), 7.39 (1H, с, H_5'), 7.68 (1H, с, H_2'), 7.77 (1H, д, H_5 , J 9.4), 7.79 (1H, с, H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 21.86 ($\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 32.40, 33.14 (N-CH_3), 46.87 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 99.48 (C9), 109.44 (C4a), 113.40 (C6), 119.60 (C3a), 123.17 (C4), 124.75 (C2'), 124.07 (C3'), 138.91 (C3), 140.64 (C2'), 142.42 (C5'), 142.96 (C5), 145.53 (C8a), 158.97 (C2), 160.15 (C9a), 172.60 (C7). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, %: C 71.78; H 6.02; N 3.99 найдено, %: C 71.12; H 5.94; N 3.78.

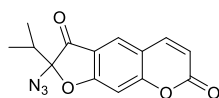


2-Изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(фуран-3-ил)-7H-

фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он **17**. При взаимодействии 0.15 г (0.30 ммоль) трифлата **11** и 0.043 г (0.6 ммоль) 3-фуранборной кислоты **15** в 3 мл ацетонитрила в присутствии 0.011 г $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 0.12 г K_2CO_3 и 0.01 г Bu_4NBr в вышеописанных условиях получили 0.07 г (57%) маслообразного соединения

17. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 3062, 2979, 2879, 2814, 1732, 1635, 1579, 1500, 1429, 1388, 1284, 1249, 1211, 1199, 1139, 1114, 1049, 871, 819, 601. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.16 (6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7.0), 1.42 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.23 (3H, с, NCH_3), 2.71 (8H, м, $\text{H}_2', 3', 4', 5'$), 5.03 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 6.20 (1H, д, H_6 , J 9.4), 6.38 (1H, с, H_4''), 7.16 (1H, с, H_5''), 7.44 (1H, с, H_2''), 7.52 (1H, с, H_4), 7.69 (1H, д, H_5 , J 9.4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.32 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 25.68 ($\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 46.09 (N-CH_3), 47.20 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 50.73, 54.82 т ($\text{C}_2', 3', 4', 5'$), 99.14 (C9), 112.86 (C4), 113.85 (C6), 116.32 (C4), 121.40 (C3a), 123.97 (C3'), 124.86 (C4a), 135.94 (C2'), 142.11 (C3), 142.78 (C5'), 144.12 (C5), 149.20 (C8a), 151.19 (C2), 153.42 (C9a), 161.30 (C7). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 71.63; H 5.51; N 6.96 найдено, %: C 71.16; H 5.11; N 6.68.

Синтез 2-, 3-, 6-азидореозелонов и изучение их реакций азид-алкин циклоприсоединения.



2-Азидо-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 20. К раствору 0.5 г (1.6 ммоль) 2-бромореозелона **19** в 10 мл ДМФА добавляют 0.11 г (1.7 ммоль) NaN₃ и перемешивают при 40°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (4x5 мл). Экстракт сушат над MgSO₄, растворитель удаляют в вакууме, полученное масло подвергают лиофильной сушке в вакууме масляного насоса. Выход 0.37 г (81%), желтый порошок, т. пл. 86–87 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3049, 2974, 2941, 2120, 1742, 1726, 1626, 1574, 1481, 1389, 1352, 1288, 1263, 1225, 1204, 1153, 1138, 1121, 1103, 1074, 1022, 921, 829, 742, 688, 638. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 199 (4.38), 205 (4.12), 253 (4.08), 305 (3.79). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.78 (3H, д, J = 6.8, CH₃); 0.80 (3H, д, J = 6.8, CH₃); 2.14-2.23 (1H, м, CH(CH₃)₂); 6.28 (1H, д, J = 9.7, H-6); 7.02 (1H, с, H-9); 7.95 (1H, д, J = 9.7, H-5); 7.99 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.4 (CH₃); 15.8 (CH₃); 33.7 (CH(CH₃)₂); 98.6 (C-2); 101.1 (C-9); 115.3 (C-4a); 116.5 (C-6); 126.5 (C-3a); 127.1 (C 4); 143.3 (C-5); 158.8 (C-9a); 159.7 (C-8a); 171.6 (C-7); 192.6 (C-3). Вычислено для C₁₄H₁₁N₃O₄, %: C 58.95; H 3.89; N 14.73 найдено, %: C 58.74; H 4.00; N 14.66.

Рентгено-структурное исследование соединения **20**. Результирующая структура молекулы и кристаллическая упаковка показаны на рисунках 1, 2 соответственно. Выбранные параметры водородной связи представлены в таблице 1.

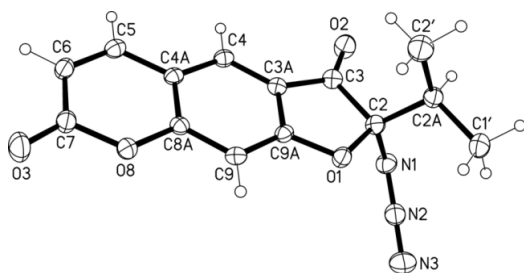
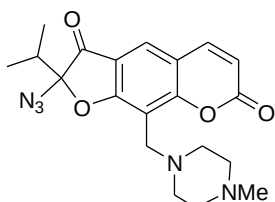


Рисунок 2. Кристаллическая упаковка соединения **20**.

Длины связей и углы связей такие же, как при статистических измерениях [30]. По данным дифракции рентгеновских лучей 1,3-дигидрофурохромен-3,7-дионовое ядро молекулы **16** является совершенно плоским в кристалле. Стандартные отклонения от средней плоскости 0,026 Å. В кристаллической упаковке молекулы **20** образуют стопки из-за $\pi\cdots\pi$ -взаимодействия фрагментов фухромена, примыкающих к соседним молекулам (рис. 2) с расстоянием между центроидами кольца Cg ... Cg 3.632 (1), 3.630 (1) Å и плоскость 3.453 (1) Å. В дополнение к $\pi\cdots\pi$ -взаимодействию наблюдается взаимодействие связи C7-O3 одной молекулы с фенильным кольцом другой, расстояние между атомами и плоскостями составляет 3.552 (2) Å. Латеральная межмолекулярная Н-связь C-H... O и C-H... N с параметрами в Таблице 1 привела к образованию двумерных сетей.

Таблица 1. Параметры латеральной межмолекулярной Н-связи для 2-азидоорезелона **20**.

H-bond	D – H, E	H...A, E	D...A, E	D - H...A, °
C2A-H2AA...O3	1.00	2.27	3.271(2)	127
C5-H5...O2	0.95	2.50	3.305(2)	143
C4 -H4...N1	0.95	2.59	3.472(2)	155



2-азидо-2-изопропил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-2H-фуоро[3,2-

g]хромен-3,7-дион 21. К горячему раствору (55-60°C) 2-азидоорезелона **20** (1 г, 3.5 ммоль) и 4-метилпиперазина **18** (1.4 г, 14 ммоль) в 5 мл метанола добавили 30% раствор формальдегида (0.52

мл, 14 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 10 ч. После охлаждения смесь разбавили водой (10 мл), проэкстрагировали хлористым метилом (4x10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) получали соединение **21** с выходом 65% (0.9 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2962, 2935, 2877,

2837, 2792, 2120, 1753, 1730, 1680, 1614, 1456, 1415, 1365, 1355, 1286, 1168, 1146, 1126, 1095, 1053, 1010, 939, 920, 821, 783. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 258 (3.99), 308 (3.63), 353 (3.83). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86 (6H, д, J 7 Гц, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.95 (3H, с, NCH_3), 2.10 (4H, м, H-12,13,15,16), 2.37 (4H, м, H-12,13,15,16), 3.18 (1H, м, CH-i-Pr), 3.72 (2H, с, H-10), 6.16 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 7.52 (1H, с, H-4), 7.55 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.81, 16.05 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 29.67 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 30.87 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 45.85 (N-CH_3), 51.11, 52.45 ($(\text{CH}_2)_4\text{N}$), 96.62 (C2), 110.81 (C9), 115.06 (C6), 115.23 (C3a), 116.14 (C4a), 124.17 (C4), 143.44 (C5), 158.81 (C9a), 161.02 (C8a), 171.22 (C=O). 193.44 (C3). M/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$: 397.1745, найдено: 397.1743. Вычислено, %: C 60.44, H 5.83, N 17.62, найдено: C 59.98, H 5.70, N 17.88.

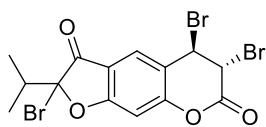
Бромирование ореозелона в присутствии оксона. Метод а) К раствору 0.3 г (0.0012 моль) ореозелона **5** в 10 мл раствора ацетонитрил-вода (1/1) добавили 0.12 г (0.0013 моль, 1.1 экв.) бромистого аммония и 0.4 г (0.0013 моль, 1.1 экв.) оксона. Реакционную смесь нагревали при 800С в течение 10 часов. После перекристаллизации остатка из диэтилового эфира получили 2-бромореозелон **19** (75%) и производное **22** (18%).

Метод б) К раствору 0.3 г (0.0012 моль) ореозелона **5** в 5 мл ДМФА добавили 0.12 г (0.0013 моль, 1.1 экв.) бромистого аммония и 0.4 г (0.0013 моль, 1.1 экв.) оксона. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. По окончании времени реакции реакцию смесь вылили на чашку Петри для свободного испарения. После перекристаллизации остатка из диэтилового эфира получили 2-бромореозелон **19** (45%), 2,6-дибромо-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион **24** (40%) и производное **22** (11%).

Метод с) К 0.3 г (0.0012 моль) ореозелона **5** добавили 0.74 г (0.0072 моль, 6 экв.) бромистого натрия и 0.73 г (0.0024 моль, 2 экв.) оксона. Реакционную смесь нагревали в реакторе Monowave 50 Anton Paar в течение 2 ч при 80⁰С, после охлаждения обработали смесь этилацетатом, осадок неорганических солей отфильтровали, раствор упарили. После обработки остатка диэтиловым эфиром получили 2,5,6-трибромо-2-изопропил-5,6-дигидро-7H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7(2H)-дион **23** (выход 94%).

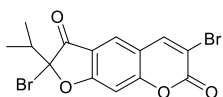
Метод d) К раствору 0.5 г (2 ммоль) ореозелона **5** и 0.75 г (2.4 ммоль) оксона в перегнанном CH_2Cl_2 (80 мл) прикапали раствор 0.2 мл (4 ммоль) Br_2 в 20 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь далее перемешивали 40⁰С в течение 8 ч, охлаждали и упаривали растворитель. После колоночной хроматографии (элюент-

хлороформ) получили **2,5,6-трибromo-2-изопропил-5,6-дигидро-7H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7(2H)-дион 23** с выходом 46% (0.31 г) и **2,6-дибromo-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 24** с выходом 38% (0.3 г).



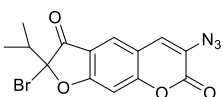
2,5,6-трибromo-2-изопропил-5,6-дигидро-7H-фуоро[3,2-*g*]хромен-

3,7(2H)-дион 23. Бесцветный осадок. Т.пл. 122-123⁰С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400, 3114, 3079, 3010, 2973, 2933, 2877, 2854, 1783, 1733, 1629, 1477, 1461, 1390, 1344, 1280, 1151, 1128, 1112, 1079, 993, 925, 860, 840. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 340(3.67), 310(3.8), 255(4.11), 230(4.05). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.98, 1.36 (6H, д, 2xCH₃), 2.52 (1H, м, CH), 4.98 (1H, д, H-5), 5.39 (1H, д, H-6), 6.93 (1H, с, H9), 7.81 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 29.12 (2xCH₃), 30.44 (CH), 63.17 (C6), 63.81 (C5), 96.18 (C2), 101.75 (C9), 115.66 (C4a), 115.99 (C3a), 126.18 (C4), 158.85 (C8a), 161.27 (C9a), 168.96 (C7), 190.04 (C3). Вычислено для C₁₄H₁₁Br₃O₄, % С, 34.82; Н, 2.30; Br, 49.63 найдено С, 34.09; Н, 2.22; Br, 50.18.



2,6-дибromo-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 24. Желтый

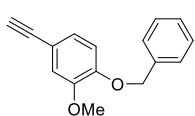
осадок. Т.пл. 186-187⁰С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454, 3103, 3083, 2973, 2935, 2877, 2850, 1735, 1619, 1573, 1473, 1353, 1251, 1159, 1126, 1118, 1078, 1002, 970, 935, 916, 748. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 353(3.98), 318(4.13), 307(4.16), 264(4.39), 227(4.15). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.97, 1.37 (6H, д, 2*CH₃), 3.45 (1H, м, CH), 7.07 (1H, с, H9), 7.90 (1H, с, H5), 8.11 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.55, 19.13 (2*CH₃), 28.70 (CH), 95.61 (C2), 101.32 (C9), 114.77 (C6), 115.24 (C4a), 115.50 (C3a), 125.76 (C4), 142.59 (C5), 158.43 (C8a), 160.85 (C9a), 168.54 (C7), 189.59 (C3). M/z вычислено 399.8940 (C₁₄H₁₀Br₂O₄), найдено 398.8856 Вычислено, % С, 41.82; Н, 2.51; Br, 39.75 найдено С, 42.12; Н, 2.01; Br, 40.14.



6-азидо-2-бromo-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 25. К

раствору соединения **23** (0.5 г, 1.5 ммоль) в метаноле (30 мл) добавили NaN₃ (0.19 г, 3 ммоль) и NH₄Cl (0.08 г, 1.5 моль). Раствор нагревали при 50⁰С в течение 32 ч (контроль ТСХ). После охлаждения растворитель был упарен в вакууме, остаток обработали смесью CH₂Cl₂ (10 мл) - H₂O (5 мл), органический слой отделили, высушили над MgSO₄ и упарили. После перекристаллизации из диэтилового эфира получили соединение **25** с выходом 85% (0.48 г). Желтый осадок. Т.пл. 162-163⁰С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 2958, 2917, 2860, 2852, 2105, 1737, 1629, 1577, 1483, 1465, 1388, 1355, 1292, 1214, 1133, 991, 929, 908, 825. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 350(3.66),

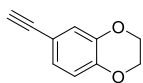
304(3.98), 262(4.13), 228(3.86). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.77, 1.01 (6H, д, 2*CH₃), 2.20 (1H, м, CH), 6.96 (1H, с, H₉), 7.77 (1H, с, H₅), 8.08 (1H, с, H₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.29, 15.50 (2*CH₃), 33.34 (CH), 95.83 (C₂), 100.82 (C₉), 109.97 (C₆), 115.73 (C_{4a}), 117.16 (C_{3a}), 124.67 (C₄), 144.10 (C₅), 153.68 (C_{8a}), 160.33 (C_{9a}), 171.64 (C₇), 194.49 (C₃). M/z вычислено: 362.9849 (C₁₄H₁₀BrN₃O₄), найдено 362.9919. Вычислено, % C, 46.18; H, 2.77; Br, 21.94; N, 11.54 найдено C, 45.97; H, 2.72; Br, 22.24, N 11.55.



1-(бензилокси)-4-этинил-2-метоксибензен 28. Продукт получен в виде

масла с выходом 70%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3479, 3086, 3064, 3032, 2935, 2871, 2835, 2104, 1720, 1676, 1693, 1512, 1463, 1454, 1419, 1382, 1334,

1263, 1228, 1137, 1029, 916, 852, 808, 736, 698, 642. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 310(), 279(), 229(), 201(). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 3.02 (1H, с, CH), 3.84 (3H, с, OMe), 5.14 (2H, с, CH₂), 6.75 (1H, д, H₄), 6.90 (1H, д, H₇), 6.97 (1H, д, H₈), 7.31 (5H, м, H₁₂₋₁₆). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 65.86 (OMe), 71.01 (OCH₃), 75.71 (C₂), 81.18 (C₁), 112.26 (C_{3'}), 113.85 (C_{5'}), 119.23 (C_{8'}), 125.93 (C_{4'}), 127.16 (C_{12'}, C_{16'}), 127.75 (C_{14'}), 128.46 (C_{13'}, C_{15'}), 137.05 (C_{11'}), 147.70 (C_{6'}), 149.71 (C_{7'}). Вычислено C₁₆H₁₄O₂ C 80.65 H 5.92 Найдено C 79.85 H 4.90.

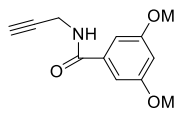


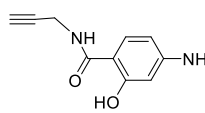
6-этинил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан 29. Продукт получен в виде масла с выходом 66%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3469, 3284, 3059, 2981, 2933, 2879, 1734,

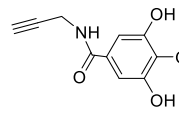
1204, 1687, 1604, 1579, 1504, 1460, 1436, 1394, 1303, 1288, 1259, 1244, 1207, 1145, 1066, 1049, 916, 887, 815, 657, 640, 611. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 314(3.17), 301(3.35), 281(3.47), 257(3.65), 232(3.73), 207(4.24). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 2.96 (1H, с, CH), 4.25 (4H, м, H_{6,7}), 6.75, 6.93 (по 1H, оба д, H₉, H₁₀), 6.97 (1H, с, H₄). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 63.89, 64.30 (C_{8,9}), 75.58 (C₂), 83.36 (C₁), 114.73 (C₁₂), 117.19 (C₄), 117.69 (C₁₀), 124.07 (C₃), 133.14 (C₆), 149.10 (C₁₁). Вычислено для C₁₀H₈O₂, % C 74.99 H 5.03 найдено C 74.15 H 4.95

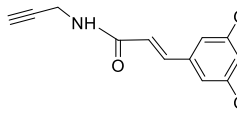
Общая методика синтеза алкинов 34-39. Смесь соответствующей кислоты (3 ммоль) и N-гидроксibenзотриазола (1.5 ммоль) растворили в ДМФА (8 мл) при комнатной температуре. Прибавили к раствору пропаргиламин (3.1 ммоль) и триэтиламин (3 ммоль) и оставили раствор при перемешивании на 5 минут. Затем добавили N,N-диизопропилкарбодиимид (3.7 ммоль) и оставили смесь при перемешивании на 18 ч. После добавили 20 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x5 мл) и

оставили раствор на ночь. После выпавший осадок отфильтровали, раствор высушили и упарили.

 **3,5-диметокси-N-(проп-2-инил)бензамид 35.** Белый осадок. Выход 88% (0.58 г). Т.пл. 85-86°C (из эфира). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3398, 3222, 2970, 2947, 2842, 2135, 1639, 1614, 1523, 1496, 1461, 1311, 1292, 1261, 1209, 1168, 1114, 1029, 921, 825, 761, 547. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 291(3.73), 285(3.74), 254(4.11), 209(4.40). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.84 (1H, с, CH), 3.11, 3.23 (2x6H, оба с, 2xOMe), 4.77 (2H, с, CH₂), 5.82 (1H, т, H4'), 7.30 (2H, д, H2', H5', J 8.3), 7.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 28.86 (CH₂), 55.11, 55.58 (OMe), 70.79 (C2), 80.00 (C1), 98.05 (C9), 105.09 (C7, C11), 133.43 (C6), 163.28 (C8, C10), 164.49 (C=O). M/z вычислено 219.0890 (C₁₂H₁₃NO₃), найдено: 219.0892.

 **4-амино-2-гидрокси- N-(проп-2-инил)акриламид 36.** Выход 55% (0.31 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 2965, 2920, 2850, 2121, 1618, 1577, 1496, 1163, 1366, 1353, 1280, 1247, 1170, 1128, 1095, 1031, 866, 827, 792, 750, 638, 619. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 285(3.27), 255(3.5), 218(3.75), 204(3.91). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 2.09 (1H, с, CH), 3.88 (2H, с, CH₂), 5.89 (1H, с, H1), 5.93, 7.19 (2H, оба д, H2, H3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 36.38 (CH₂), 70.74 (C2), 80.38 (C1), 101.48 (C8), 107.23 (C6), 109.48 (C10), 132.54 (C11), 150.07 (C9), 158.86 (C7), 159.33 (C=O). Вычислено для C₁₀H₁₀N₂O₂, % C 63.15 H 5.30 N 14.73 найдено C 64.05 H 4.99 N 15.01.

 **3,4,5-тригидрокси- N-(проп-2-инил)акриламид 38.** Выход 62% (0.38 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 3066, 2970, 2929, 2875, 2115, 1640, 1571, 1390, 1352, 1288, 1232, 1137, 1120, 1097, 1074, 1033, 914, 827, 742. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 291(3.84), 285(3.85), 254(4.22), 209(4.51). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.66 (1H, с, CH), 3.70 (2H, д, CH₂), 7.09 (2H, с, H7, H11). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 33.25 (CH₂), 70.25 (C2), 79.95 (C1), 110 (C7, C11), 132.28 (C6), 138.80 (C9), 145.64 (C8, C11), 161.60 (C=O). Вычислено для C₁₀H₉NO₄, % C 57.97 H 4.38 N 6.76 найдено C 56.59 H 4.30 N 6.01.

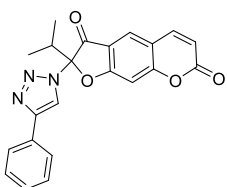
 **(E)-3-(3,5-диметоксифенил-N-(проп-2-инил)акриламид 39.** Бесцветный осадок. Выход 90% (0.66 г). Т.пл. 88-89°C (из эфира). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 3066, 2970, 2875, 2115, 1743, 1730, 1620, 1571, 1477, 1390, 1352, 1288, 1233, 1170, 1137, 1120, 1097, 914, 827, 742, 509. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$):

350(4.11), 306(4.02), 294(4.08), 255(4.58), 222(4.17). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.67 (1H, с, CH), 3.06, 3.10 (2x3H, оба с, 2xOMe), 3.39 (2H, д, CH₂), 5.99 (1H, д, H₆, J 16 Гц), 6.18, 6.37 (2H, дд, H₁₂, H₁₃, J 8.1), 6.26 (1H, т, H₁₀), 7.14 (1H, д, H₇, J 16 Гц), 7.62 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 34.81 (CH₂), 54.86, 55.05 (OMe), 70.12 (C₂), 80.56 (C₁), 98.96 (C₉), 105.73 (C₁₁), 114.14 (C₅), 117.83 (C₇), 129.27 (C₁₂), 142.52 (C₆), 161.07 (C₈), 161.48 (C₁₀), 164.18 (C=O). M/z вычислено для C₁₄H₁₅NO₃: 245.1046, найдено 245.1045.

Общая методика взаимодействия азидоорезелонов 20, 21, 25 с терминальными ацетиленами

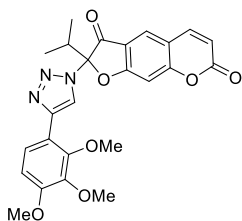
Метод а) К раствору (1.7 ммоль) соответствующего азида в 10 мл CH₂Cl₂ прибавили раствор 50 мг (15 мол. %, 0.255 ммоль) аскорбата натрия и 20 мг (5 мол. %, 0.085 ммоль) CuSO₄•5H₂O в 10 мл H₂O и затем 1.7 ммоль соответствующего ацетилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и 1 ч при нагревании 40 °С. По охлаждении смесь разбавили 10 мл H₂O, проэкстрагировали CH₂Cl₂ (4x5 мл), объединенные экстракты высушили над MgSO₄ и растворитель упарили в вакууме. После перекристаллизации остатка получали соответствующие триазилил-фурокумарины **40-47**, **48-53**, **64-69**, **74-77**, **78-83**, а также указанный метод использовали для синтеза гибридных соединений **91-93**.

Метод б) К раствору (1.7 ммоль) соответствующего азида в 10 мл смеси MeCN–H₂O (1:2) добавили последовательно 0.15 г (2.7 ммоль) соответствующего ацетилена, 3.8 мг (10 моль. %) CuI, 0.21 мл (1.1 экв.) Et₃N и оставили смесь при перемешивании при комнатной температуре на 12 ч. По окончании реакции смесь промыли водой, проэкстрагировали CH₂Cl₂ (4x5 мл), высушили и упарили. Продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl₃). Данный метод использовали в синтезе триазилил-замещенные фурукумаринов **70-73**, **78-83**, **84-89**.

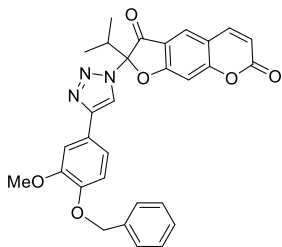


2-азидо-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 40. Получен по методу а) с выходом 66% (0.43 г). Желтый осадок. Т. пл. 123–124 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3084, 3062, 2974, 2925, 2854, 1735, 1666, 1627, 1581, 1481, 1411, 1388, 1353, 1286, 1257, 1139, 1122, 1093, 1026, 974, 947, 864, 825, 763, 696, 663. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 206 (4.42), 229 (4.09), 256 (4.48), 305 (3.81), 349 (3.91). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.94 (3H, д, J = 7.0, CH₃); 0.96 (3H, д, J = 6.8, CH₃); 3.11-3.17 (1H, м, CH(CH₃)₂); 6.25 (1H, д, J = 9.7, H-6); 6.99 (1H, с, H-9); 7.15-7.18 (1H,

м, H-4"); 7.21-7.24 (2H, м, H-3",5"); 7.65-7.67 (2H, м, H-2",6"); 7.68 (1H, д, J = 9.7, H-5); 7.81 (1H, с, H-5'); 7.96 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.3 (CH_3); 15.7 (CH_3); 33.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 98.4 (C-2); 101.0 (C-9); 115.2 (C-4a); 115.8 (C-6); 116.4 (C-3a); 117.9 (C-4); 125.6 (C-2",6"); 125.9 (C-1"); 128.4 (C-5'); 128.7 (C-3",5"); 129.7 (C-4"); 143.2 (C-5); 147.4 (C-4'); 158.7 (C-9a); 161.7 (C-8a); 171.6 (C-7); 191.7 (C-3). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д. (J, Гц): – 137.3 (д, $^2\text{JN-1',H-5'} = 4.8$, N-1'); –36.5 (д, $^3\text{J} = 2.0$, N-3'); –26.7 (N-2'). M/z вычислено 387.3954 ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$) найдено 387.3912 Вычислено, %: C 66.18; H 4.59; N 10.07. Найдено, %: C 66.39; H 4.38; N 10.15.

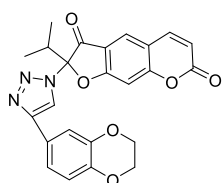


2-изопропил-2-(4-(2,3,4-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 41. Получен по методу а) Выход 88% (0.71 г). Желтый осадок. т.пл. 107-108°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3080, 3062, 2979, 2945, 2881, 1741, 1726, 1681, 1629, 1591, 1500, 1467, 1390, 1290, 1261, 1203, 1145, 1095, 1016, 935, 837, 800, 723, 700. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 229 (4.1), 262 (3.7), 279 (4.0), 346 (3.35). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.06 (3H, д, J 7.0 Гц, CH_3), 1.09 (3H, д, J 7.0 Гц, CH_3), 3.21 (1H, м, CH-i-Pr), 3.84, 3.86, 3.89 (3H, все с, $3 \times \text{OCH}_3$), 6.38 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.75 (1H, д, J 8.0 Гц, H-5"), 7.11 (1H, с, H-9), 7.71 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.86 (1H, д, J 8.0 Гц, H-6"), 7.89 (1H, с, H-4), 8.11 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.3, 15.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 33.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 55.9, 60.8, 61.1 (OMe), 98.4 (C2), 101.1 (C9), 107.8 (C10'), 115.3 (C6), 115.6 (C3a), 116.7 (C4a), 119.6 (C6'), 122.3 (C11'), 125.9 (C4), 127.7 (C5'), 141.4 (C8'), 142.8 (C4'), 143.0 (C5), 150.5 (C7'), 153.8 (C9a), 158.7 (C9'), 161.7 (C8a), 169.4 (C=O), 191.8 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д. (J, Гц, 60.84 МГц): δ -137.34 (N-1', d, $\text{JN1',H-5} = 4.6$ Гц, N-1'), -35.54 (d, J 2.0 Гц, N-3'), -25.72 (s, N-2'); M/z вычислено 477.1534 ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$), найдено: 477.1532. Вычислено, %: C 62.89, H 4.86, N 8.80, найдено C 62.70, H 4.61, N 8.62.



2-(4-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 42. Получен по методу а), выход 80% (0.71 г). Желтый осадок, Т.пл. 109-110°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3078, 3062, 2991, 2978, 2947, 2918, 1726, 1676, 1629, 1600, 1584, 1506, 1465, 1425, 1392, 1353, 1263, 1159, 1136, 1101, 1032, 1018, 993, 964, 918, 858, 837, 812, 800, 748, 725, 698; УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 229 (3.88), 262 (4.13), 276 (4.00), 306 (3.64), 351 (3.19); Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.95 (3H, д, J 7.0 Гц, CH_3), 1.35 (3H, д, J 7.0 Гц, CH_3), 2.52 (1H, м, CH-i-Pr), 3.89 (3H, с, CH_3), 5.20 (2H, с, CH_2), 6.36 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.96 (1H, д, J 8.2 Гц, H-5"), 7.00 (1H, с, H-

9), 7.27 (1H, м, H-4'''), 7.34 (2H, м, H-3''', 5'''), 7.34 (1H, д, J 1.8 Гц, H-2''), 7.36 (1H, дд, J 8.2, 1.8 Гц, H-6''), 7.39 (2H, м, H-2''', 6'''), 7.41 (1H, с, H-4), 7.71 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.90 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.6, 17.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 36.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 55.9 (OMe), 70.7 (C12'), 98.8 (C2), 101.5 (C9), 109.2 (C7'), 112.2 (C10'), 115.3 (C6), 115.6 (C3a), 115.7 (C4a), 125.9 (C11'), 126.4 (C14', C18'), 127.1 (C4), 128.3 (C16'), 128.5 (C15', C17'), 129.4 (C5'), 130.1 (C6'), 135.8 (C13'), 140.2 (C4'), 143.0 (C5), 149.8 (C8'), 153.4 (C9'), 158.8 (C8a), 161.1 (C9a), 169.6 (C=O), 192.7 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$, %: С 68.82, Н 4.81, N 8.03, найдено: С 68.91, Н 4.67, N 8.35.

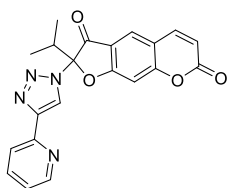


2-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-

изопропил-2H-фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 43. Получен по методу а),

выход 86% (0.65 г), коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3467, 3062, 2976, 2937, 2879, 2734, 1732, 1683, 1625, 1581, 1504, 1481, 1390, 1353, 1288,

1257, 1122, 1066, 1047, 947, 920, 889, 825, 740, 684. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 350(3.58), 307(3.72), 256(4.15), 225(4.01), 206(3.74). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 1.02, 1.23 (6H, оба д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7), 2.43 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4.34 м (4H, H10', H11'), 6.47 дд (1H, H8'), 7.02 д (1H, H6, J 9.4), 7.16 с (1H, H9), 7.39 дд (1H, H7'), 7.41 с (1H, H13'), 8.02 д (1H, H5, J 9.4), 8.15 с (1H, H4), 8.40 с (1H, H5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 15.31, 15.51 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 36.11 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 63.37, 64.37 (C10', C11'), 100.16 (C2), 100.58 (C9), 114.39 (C6), 114.68 (C3a), 114.86 (C4a), 115.08 (C13'), 117.40 (C7'), 117.84 (C8'), 123.84 (C6'), 125.24 (C4), 130.27 (C5'), 136.64 (C8a'), 143.05 (C5), 143.59 (C4'), 148.92 (C12a'), 161.37 (C9a), 162.16 (C8a), 171.57 (C=O), 190.34 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$, %: С 64.72 Н 4.30 N 9.43 Найдено С 64.01 Н 4.00 N 9.14



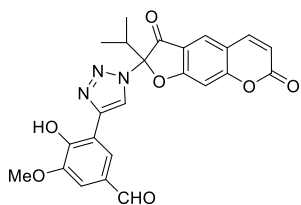
2-Изопропил-2-[4-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2H-

фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 44. Получен по методу а). Выход 68%

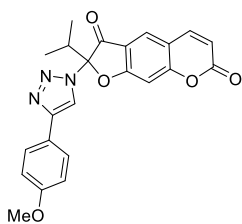
(0.46 г), темно-коричневый порошок, т. пл. 93–94°C (Et_2O). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3269, 3057, 2974, 2927, 2879, 1735, 1625, 1581, 1472, 1436, 1408,

1388, 1353, 1286, 1142, 1123, 1093, 1026, 995, 949, 910, 864, 825, 783, 738, 667. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 202 (4.54), 228 (4.34), 239 (4.38), 255 (4.55), 273 (4.36), 305 (3.91), 349 (3.98). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.94 (3H, д, J = 7.0, CH_3); 0.97 (3H, д, J = 7.0, CH_3); 3.06-3.12 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.29 (1H, д, J = 9.7, H-6); 6.98 (1H, с, H-9); 7.32-7.34 (1H, м, H-4''); 7.51-7.53 (1H, м, H-5''); 7.68 (1H, д, J = 9.7, H-5); 7.83 (1H, с, H-4); 8.02 (1H, д, д, J = 7.6, J = 2.0, H-6''); 8.26 (1H, с, H-5'); 8.42 (1H, д, д, J = 8.2, J = 1.8, H-3''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.15 (CH_3); 15.45 (CH_3); 33.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 98.3 (C-2); 100.9 (C-

9); 115.2 (C-4a); 115.8 (C-6); 116.0 (C-3a); 120.1 (C-4"); 122.9 (C-4); 123.4 (C-6"); 125.7 (C-4'); 127.0 (C-5'); 135.7 (C-5"); 142.3 (C-5); 147.9 (C-3"); 149.8 (C-1"); 158.4 (C-9a); 161.4 (C-8a); 171.3 (C-7); 191.2 (C-3). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д. (J, Гц): -130.1 (д, $^2\text{JN-1',H-5'} = 4.4$, N-1'); -29.4 (уш. с, N-3'); -19.9 (N-2'). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$, %: C 64.94; H 4.15; N 14.43 найдено, %: C 64.54, H 4.08, N 14.89.

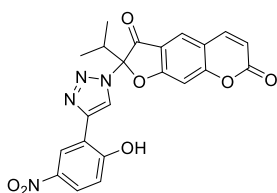


2-[4-(2-Гидрокси-3-метокси-5-формилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2-изо-пропил-2H-фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 45. Получен по методу а). Выход 63% (0.49 г), желтый порошок, т. пл. 109–110 °С (Et_2O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3467, 3350, 3082, 2974, 2937, 2879, 2850, 1730, 1689, 1624, 1579, 1481, 1436, 1390, 1352, 1286, 1255, 1188, 1136, 1120, 1097, 1076, 943, 921, 827, 742, 732, 668. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 235 (4.11), 238 (4.12), 257 (4.30), 294 (3.66), 305 (3.56), 340 (3.73), 348 (3.75). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.84 (3H, д, $J = 7.0$) и 1.05 (3H, д, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.24–2.30 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.96 (3H, с, OCH_3); 6.30 (1H, д, $J = 9.7$, H-6); 6.77–6.80 (1H, м, H-4"); 6.95 (1H, с, H-9); 7.53–7.55 (1H, м, H-6"); 7.68 (1H, д, $J = 9.7$, H-5); 7.80 (1H, с, H-5"); 7.97 (1H, с, H-4); 9.89 (2H, с, CHO, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.5 (CH_3); 15.7 (CH_3); 29.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 56.0 (OCH_3); 100.4 (C-2); 100.8 (C-9); 107.5 (C-4"); 114.5 (C-4a); 115.1 (C-6); 115.5 (C-3a); 119.3 (C-4); 125.2 (C-6"); 128.9 (C-5"); 129.5 (C-1"); 133.2 (C-5"); 143.1 (C-5); 146.4 (C-2"); 148.0 (C-4'); 152.9 (C-3"); 158.7 (C-9a); 161.5 (C-8a); 171.8 (C-7); 191.4 (C-3); 194.1 (CHO). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$, %: C 62.47; H 4.15; N 9.11. Найдено, %: C 62.19; H 4.18; N 9.55.



2-Изопропил-2-[4-(4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2H-фуру[3,2-g]-хромен-3,7-дион 46. Получен по методу а). Выход 68% (0.46 г), коричневый порошок., т. пл. 112–113 °С (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3284, 3145, 3064, 2974, 2931, 2861, 2854, 2839, 1728, 1625, 1579, 1496, 1481, 1390, 1350, 1288, 1249, 1141, 1074, 1031, 974, 866, 835, 821, 736, 663. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 204 (4.53), 227 (4.08), 256 (4.65), 306 (3.96), 349 (4.03). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.03 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3); 1.05 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3); 3.20–3.26 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.73 (3H, с, OCH_3); 6.28 (1H, д, $J = 9.6$, H-6); 6.75 (2H, д, $J = 7.6$, H-3",5"); 7.03 (1H, с, H-9); 7.32 (2H, д, $J = 7.6$, H-2",6"); 7.70 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 7.83 (1H, с, H-5"); 8.04 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.2 (CH_3); 15.6 (CH_3); 33.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 55.0 (OCH_3); 98.2 (C-2); 100.8 (C-9); 115.1 (C-4a); 115.8 (C-3a); 116.3 (C-6); 122.2 (C-4); 125.3 (C-3",5"); 125.6 (C-1"); 126.8 (C-2",6"); 128.2 (C-5"); 143.1 (C-5); 147.5 (C-4'); 158.5 (C-9a); 159.5 (C-

8a); 161.5 (C-4"); 171.4 (C-7); 191.5 (C 3). M/z вычислено 417.4215 (C₂₃H₁₉N₃O₅) найдено, 417.4213. Вычислено %: C 66.39; H 4.38; N 10.15. Найдено %: C 66.18; H 4.59; N 10.07.



2-(4-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-

изопропил-2H-фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 47. Получен по методу

а). Выход 80% (0.6 г). Зеленый осадок. Т.пл. 95-96⁰С (из эфира). ИК

спектр, ν , см⁻¹ : 3068, 3051, 2976, 2943, 2881, 1741, 1726, 1660, 1625,

1579, 1512, 1475, 1390, 1350, 1288, 1226, 1195, 1137, 1120, 1095, 1074, 1022, 972, 923, 866,

829, 752, 717, 634. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 393(4.0), 351(4.27), 306(4.07),

294(4.08), 254(4.55), 227(4.39), 203(4.47). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.91,

1.13 [по 3H, оба д, (CH₃)₂CH, J 7], 2.33 (1H, м, (CH₃)₂CH), 6.37 (1H, д, H6, J 9.4), 7.03 (1H,

с, H9), 7.12 (1H, д, H8'), 7.70 (1H, д, H5, J 9.4), 7.85 (1H, с, H4), 7.96 (1H, с, H5'), 8.38 (1H,

дд, H9'), 8.55 (1H, д, H11'), 9.12 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.62,

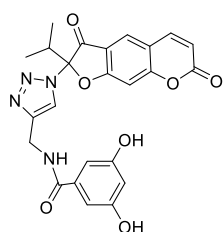
15.82 ((CH₃)₂CH), 33.52 ((CH₃)₂CH), 100.94 (C2), 101.01 (C9), 114.93 (C6), 115.31 (C3a),

115.70 (C4a), 118.96 (C8'), 124.14 (C9'), 125.32 (C4), 126.10 (C5'), 129.70 (C6'), 131.62

(C11'), 139.53 (C10'), 141.12 (C4'), 143.08(C5), 160.19 (C9a), 161.42 (C8a), 164.25 (C7'),

171.85 (C=O), 195.47 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₆N₄O₇, %: C 58.93 H 3.60 N 12.50

Найдено C 59.01 H 3.79 N 13.00.



2-{4-[(3,5-дигидроксибензамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2-

изопропил-3,7-дигидро-2H-фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 48. Получен

по методу а). Выход 62% (0.48 г). Зеленый осадок. Т.пл. 91-92⁰С (из

эфира). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 3340, 2970, 2875, 1743, 1730, 1620, 1571,

1477, 1390, 1352, 1288, 1232, 1170, 1137, 1120, 1097, 1074, 1033, 914,

827, 754, 742, 707, 642, 509. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 350(4.44), 306(4.36),

287(4.47), 255(4.91). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.87, 1.10 [по 3H, оба д,

(CH₃)₂CH, J 7], 2.90 (1H, м, (CH₃)₂CH), 4.43 (2H, с, CH₂, J 5.3], 6.35 (1H, д, H6, J 9.4), 6.53,

6.69 (по 1H, оба д, H10', H14'), 7.03 (1H, с, H9), 7.55 (1H, с, H12'), 7.71 (1H, д, H5, J 9.4),

7.84 (1H, с, H4), 7.97 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.19, 15.39

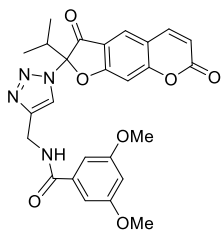
((CH₃)₂CH), 19.51 ((CH₃)₂CH), 33.08 (C6'), 99.08 с (C2), 100.51 (C9), 109.36 (C12'), 112.86

(C6), 114.53 с (C3a), 114.79 с (C4a), 126.82 д (C10', C14'), 127.82 д (C4), 128.44 с (C5'),

142.97 д (C5), 152.60 (C4'), 159.65 (C9a), 161.22 (C8a), 162.40 (C11', C13'), 165.96 (C8'=O),

171.47 (C=O), 193.89 (C=O). Вычислено для C₂₄H₂₀N₄O₇, %: C 60.50 H 4.23 N 11.76

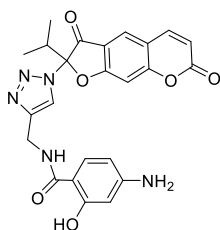
Найдено C 60.11 H 3.97 N 11.44.



2-{4-[(3,5-диметоксибензамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2-

изопропил-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 49. Получен по методу а). Выход 85% (0.73 г). Т.пл. 97-98⁰С (из эфира). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 3396, 3340, 3140, 2974, 2939, 2848, 1733, 1672, 1625, 1581, 1498, 1481, 1390, 1353, 1263, 1211, 1168, 1126, 1095, 1031, 968, 948, 866, 827, 758, 742, 633, 514.

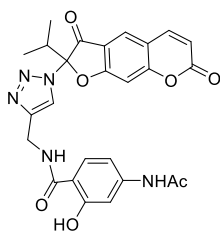
УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 350(4.11), 316(3.8), 307(4.00), 292(4.2). 255(4.69), 206(4.65). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.81, 1.04 [по 3H, оба д, (CH₃)₂CH, J 7], 2.22 (1H, м, (CH₃)₂CH), 3.70, 3.77 (6H, оба с, 2xOMe), 4.58 (2H, д, CH₂, J 5.3], 6.28 (1H, д, H₆, J 9.4), 6.33 (1H, с, H12'), 6.97 (1H, с, H₉), 7.67 (1H, д, H₅, J 9.4), 7.74 (1H, с, H₄), 7.79, 7.85 (2H, д, H10', H14'). 7.89 (1H, с, H5'), 8.29 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.19, 15.39 ((CH₃)₂CH), 21.12 ((CH₃)₂CH), 33.08 (C6'), 55.64 (OMe), 100.04 (C2), 100.51 (C9), 105.73 (C10', C14'), 107.50 (C12'), 112.88 (C6), 114.79 (C3a), 114.90 (C4a), 127.82 (C4), 128.44 (C5'), 134.18 (C9'), 142.79 (C5), 152.60 (C4'), 158.50 (C9a), 159.38 (C8a), 161.21 (C11', C13'), 165.54 (C8'=O), 171.47 (C=O), 193.89 (C=O). Вычислено для C₂₆H₂₄N₄O₇, %: C 61.90, H 4.80, N 11.11, найдено C 61.67, H 4.77, N 11.36.



2-{4-[(4-амино-2-гидроксibenзамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-

2-изопропил-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 50. Получен по методу а), выход 48% (0.38 г), в виде желтого масла. ИК спектр, ν , см⁻¹ : 3340, 2966, 2920, 2850, 1733, 1618, 1577, 149, 1463, 1388, 1363, 1280, 1247, 1170, 1128, 1095, 1031, 942, 830. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм

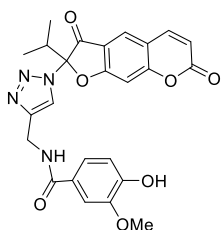
(lg ϵ): 335(3.3), 285(3.57), 255(3.81), 204(4.21). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 1.05, 1.27 [по 3H, оба д, (CH₃)₂CH, J 7], 2.46 (1H, м, (CH₃)₂CH), 4.74 (2H, д, CH₂, J 5.6], 6.18 (1H, д, J 2.2 Гц, H-3"), 6.27 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.51 (1H, дд, J 8.2, 2.2 Гц, H-5"), 7.12 (1H, с, H₉), 7.32 (2H, уш. с, NH₂), 7.60 (1H, д, H₅, J 9.4), 8.02 (1H, с, H₄), 8.07 (1H, д, H6''), 8.12 (1H, с, H5'), 8.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.31, 15.52 ((CH₃)₂CH), 23.83 ((CH₃)₂CH), 36.53 (C6'), 100.16 (C13'), 100.64 (C2), 100.83 (C9), 107.30 (C9'), 109.74 (C11'), 113.05 (C6), 114.91 (C3a), 115.03 (C4a), 127.94 (C4), 129.16 (C5'), 135.37 (C10'), 142.91 (C5), 146.49 (C4'), 150.19 (C12'), 157.14 (C14'), 158.63 (C9a), 161.35 (C8a), 162.53 (C8'=O), 171.60 (C=O), 194.02 (C=O). Вычислено для C₂₄H₂₁N₅O₆, %: C 60.63 H 4.45 N 14.73 Найдено C 60.99 H 3.97 N 15.04



2-{4-[(4-ацетиламино-2-гидроксibenзамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-

2-изопропил-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 50a.

Уксусный ангидрид (0.75 мл, 8 ммоль) добавили к раствору соединения **50** (250 мг, 0.53 ммоль) в 3 мл пиридина. После перемешивания в течение 3 часов раствор встряхнули с 3% раствором аммиака до pH 8 и проэкстрагировали смесь хлористым метиленом (4x5мл). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄ и упарили в вакууме. Перекристаллизацией из диэтилового эфира получили 65% (180 мг) соединения **50a**, желтый осадок. Т.пл. 149-150°C (диэтиловый эфир); ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460, 3427, 3080, 3062, 3049, 2979, 2920, 2850, 1741, 1726, 1629, 1581, 1481, 1392, 1353, 1282, 1182, 1145, 1101, 1076, 1016, 933, 918, 837, 798, 723; УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 224 (4.34), 257 (4.35), 297 (4.21), 348 (4.05). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.95, 1.18 (6H, д, J 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.01 (3H, с, CH₃), 2.39 (1H, м, CH-i-Pr), 4.42 (2H, с, H-6'), 6.22 (1H, д, J 2.2 Гц, H-3''), 6.33 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.71 (1H, дд, J 8.2, 2.2 Гц, H-5''), 6.99 (1H, с, H-9), 7.03 (1H, уш.с., NH), 7.69 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.92 (1H, с, H-4), 7.95 (1H, д, J 8.2 Гц, H-6''), 8.08 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.52, 15.72 ((CH₃)₂CH), 23.30 (Ac), 23.52 ((CH₃)₂CH), 36.42 (C6'), 98.41 (C13'), 100.45 (C2), 100.87 (C9), 115.11 (C6), 115.24 (C3a), 115.40 (C4a), 115.78 (C9'), 116.30 (C11'), 125.33 (C4), 125.79 (C5'), 135.47 (C10'), 143.17 (C5), 146.61 (C4'), 150.64 (C12'), 158.73 (C14'), 158.92 (C9a), 161.54 (C8a), 162.47 (C8'=O), 170.42 (C=O из Ac), 171.48 (C=O), 191.54 (C=O). Вычислено для C₂₆H₂₃N₅O₇, %: C 60.34 H 4.48 N 13.53 Найдено C 59.89 H 4.13 N 13.50.



2-{4-[(4-гидрокси-3-метоксибензамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2-

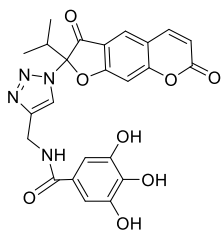
изопропил-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион **51.** Получен по

методу а) с выходом 72% (0.60 г), желтый осадок. Т.пл. 75-78°C (эфир). ИК

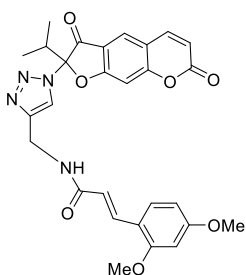
спектр, ν , см⁻¹: 3341, 3105, 2968, 2935, 2876, 1732, 1655, 1616, 1574, 1522, 1463, 1384, 1362, 1326, 1280, 1249, 1170, 1130, 1099, 1030, 954, 866, 787, 765,

705. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 256 (4.18), 290 (3.61), 348 (3.42). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 0.89, 1.19 (6H, оба д, J 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.92 (1H, м, CH-i-Pr), 3.72 (2H, с, CH₃), 4.40 (2H, с, H-6'), 6.33 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.75 (1H, уш.с, NH), 7.01 (1H, с, H-9), 7.16 (1H, д, J 8.0 Гц, H-5''), 7.38 (1H, дд, J 8.0, 2.0 Гц, H-6''), 7.46 (1H, д, J 2.0 Гц, H-2''), 7.75 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.81 (1H, с, H-4), 7.97 (1H, с, H-5'), 8.20 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 14.83, 15.04 ((CH₃)₂CH), 22.66 ((CH₃)₂CH), 37.72 (C6'), 54.97 (OMe), 99.68 (C2), 100.16 (C9), 112.52 (C6), 114.43 (C3a), 114.55 (C4a), 117.28 (C9'), 119.25 (C11'), 123.03 (C14'), 124.24 (C10'), 127.46 (C4), 128.09 (C5'), 142.43 (C5), 147.52 (C13'), 148.34 (C12'), 149.64 (C4'), 158.15 (C9a), 160.86 (C8a), 165.18 (C8'=O), 171.12

(C=O), 193.53 (C=O). Вычислено для C₂₅H₂₂N₄O₇, %: С 61.22 Н 4.52 N 11.42 Найдено С 61.00 Н 4.69 N 11.55

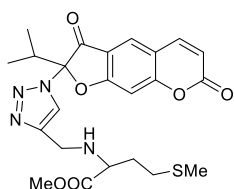


2-{4-[(3,4,5-тригидроксибензамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2-изопропил-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 52. Получен по методу а) выход 58% (0.48 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340, 2974, 2927, 2879, 2852, 1732, 1664, 1625, 1531, 1481, 1390, 1353, 1286, 1253, 1168, 1126, 1095, 1039, 948, 866, 827, 735; УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 206 (4.56), 256 (4.62), 285 (3.46), 348 (3.88). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 0.84, 1.06 (6H, д, J 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.27 (1H, м, CH-i-Pr), 3.77 (2H, с, H-6'), 6.32 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.42, 6.40 (2H, оба с, H-2'',6''), 6.97 (1H, с, H-9), 7.15 (1H, уш.с, NH), 7.71 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.83 (1H, с, H-4), 7.88 (3H, уш.с, OH), 7.95 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.37, 15.58 ((CH₃)₂CH), 23.20 ((CH₃)₂CH), 33.89 (C6'), 100.22 (C2), 100.69 (C9), 110.60 (C2'', C6''), 113.06 (C6), 114.88 (C3a), 115.09 (C4a), 128.00 (C4), 128.63 (C5'), 132.27 (C1''), 137.49 (C5''), 142.97 (C5), 144.66 (C3'', C5''), 152.78 (C4'), 158.68 (C9a), 160.02 (C8a), 165.72 (C8'=O), 171.65 (C=O), 194.07 (C=O). Вычислено для C₂₄H₂₀N₄O₇, %: С 58.54 Н 4.09 N 11.38 Найдено С 58.01 Н 4.00 N 11.14.



(E)-2-(4-((3-(2,4-диметоксифенил)акриламидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-изопропил-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 53.

Получен по методу а) выход 88% (0.80 г), зеленый осадок. Т.пл. 119-121°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340, 2970, 2937, 2837, 1730, 1656, 1625, 1577, 1525, 1479, 1390, 1352, 1313, 1269, 1226, 1168, 1122, 1095, 1074, 1002, 923, 827, 790, 744. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 225 (4.67), 256 (4.81), 273 (4.68), 345 (4.04). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 0.88, 1.09 (6H, оба д, J 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.30 (1H, м, CH-i-Pr), 3.76 (3H, с, CH₃), 3.81 (3H, с, CH₃), 4.12 (2H, с, H-6'), 6.32 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 6.52 (1H, д, J 16.2 Гц, H-9'), 6.58 (1H, д, J 1.8 Гц, H-3''), 6.85 (1H, уш.с, NH), 6.88 (1H, дд, J 8.2, 1.8 Гц, H-5''), 6.98 (1H, с, H-9), 7.70 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.81 (1H, д, J 16.2 Гц, H-10'), 7.88 (1H, с, H-4), 7.95 (1H, с, H-5'), 8.23 (1H, д, J 8.2 Гц, H-6''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.51, 15.71 ((CH₃)₂CH), 23.34 ((CH₃)₂CH), 33.39 (C6'), 55.01, 55.69 (OMe), 95.90 (C13'), 100.43 (C2), 100.83(C9), 106.48 (C15'), 113.22 (C9'), 114.79 (C6), 115.11 (C3a), 115.23 (C4a), 116.76 (C11'), 125.32 (C4), 128.14 (C16'), 128.74 (C5'), 138.37 (C10'), 142.05 (C4'), 143.11 (C5), 157.34(C9a), 158.82 (C8a), 160.72, 161.54 (C12',C14'), 165.86 (C8'=O), 171.79 (C=O), 194.21 (C=O). Вычислено для C₂₈H₂₆N₄O₇, %: С 63.39 Н 4.94 N 10.56 найдено С 63.01 Н 4.54 N 10.14.

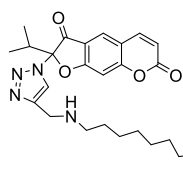


метил 2-((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-4-(метилтио)бутаноат 64.

Получен по методу а) выход 75% (0.62 г). Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3463, 3326, 3064, 2973, 2948, 2919, 2852, 1735, 1625, 1581, 1432, 1390, 1351,

1286, 1224, 1201, 1128, 1093, 1037, 995, 948, 863, 827, 759. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 349(3.99), 339(3.96), 306(3.86), 292(3.95), 255(4.47), 220(4.14), 206(4.2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.01, 1.05 (6H, д, 2^*CH_3 J 7.0 Гц), 1.80 (1H, м, H1'), 2.02 (3H, с, S-Me), 2.52 (2H, м, H5'), 3.01 (1H, д, H1'), 3.18 (1H, м, CH), 3.54 (3H, с, OMe), 3.72 (1H, м, H3'), 6.38 (1H, д, H6), 7.10 (1H, с, H9), 7.66 (1H, с, H4), 7.71 (1H, д, H5), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д.: 15.50, 15.75 (2^*CH_3), 17.08 (S-Me), 30.28 (CH), 32.46 (C5'), 36.23 (C6'), 39.82 (C1'), 51.21 (OMe), 51.96 (C3'), 98.42 (C2), 101.14 (C9), 115.53 (C6), 115.71 (C4a), 116.70 (C3a), 125.70 (C1a), 126.52 (C4), 142.91 (C5), 146.56 (C1b), 158.60 (C8a), 161.72 (C9a), 171.64 (C7), 174.94 (C7'), 191.79 (C3). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$, %: C, 56.78; H, 5.39; N, 11.52 S 6.59 найдено C, 56.65; H, 5.21; N, 11.59, S, 6.45.

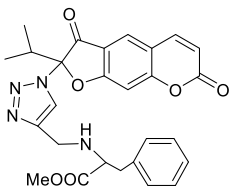


метил 9-((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)нонаноат 65.

Получен по методу а) с выходом 75% (0.62 г). Бесцветное масло. ИК

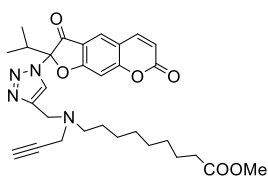
спектр, ν , см^{-1} : 3436, 2931, 2856, 1737, 1627, 1581, 1436, 1390, 1353,

1257, 1195, 1170, 1128, 1093, 950, 865, 736. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 349(3.93), 340(3.91), 306(3.85), 294(3.9), 255(4.38), 221(4.05). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.85, 0.86 (6H, д, 2^*CH_3 J 7.0 Гц), 0.99-1.01 (8H, м, H4',5',6',7'), 1.71 (4H, м, H3',8'), 3.12 (1H, м, CH), 3.34 (2H, м, H9'), 3.40 (2H, д, H2'), 3.64 (3H, с, OMe), 3.92, 3.96 (1H, с, H1'), 6.36 (1H, д, H6), 7.08 (1H, с, H9), 7.65 (1H, с, H4), 7.74 (1H, д, H5), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д.: 10.59 (C8'), 15.31, 15.68 (2^*CH_3), 22.99 (C7'), 33.37 (CH), 33.82 (C6'), 34.01 (C5'), 39.54 (C3'), 39.97 (C4'), 40.01 (C2'), 45.24 (C1'), 51.22 (OMe), 65.16 (C9'), 98.32 (C2), 101.11 (C9), 115.45 (C6), 115.71 (C4a), 116.54 (C3a), 120.81 (C1a), 125.74 (C4), 136.68 (C4'), 143.02 (C5), 145.65 (C1b), 158.71 (C8a), 161.68 (C9a), 171.60 (C7), 170.08 (C10'), 191.71 (C3). Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$, %: C, 63.51; H, 6.71; N, 10.97 найдено C, 63.87; H, 6.17; N, 10.94.



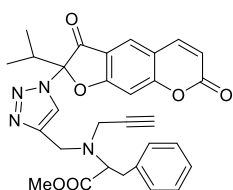
метил 2-((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-3-фенилпропаноат 66.

Получен по методу а) с выходом 77% (0.65 г). Желтый осадок. Т.пл. 102-103⁰С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3463, 3330, 3085, 3060, 3027, 2975, 2946, 2881, 1733, 1625, 1581, 1479, 1432, 1390, 1351, 1286, 1222, 1201, 1126, 1093, 995, 948, 825. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 350(4.14), 338(4.12), 305(4), 293(4.08), 255(4.61), 208(4.44). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.97, 1.00 (6H, д, 2*CH₃ J 7.0 Гц), 1.93 (1H, м, H2'), 2.83 (2H, м, H3'), 3.05 (1H, м, CH), 3.61 (3H, с, OMe), 3.76, 3.77 (1H, д, H1'), 6.36 (1H, д, H6), 7.06 (1H, с, H9), 7.11-7.23 (5H, м, H5'-9'), 7.17 (1H, с, H4), 7.71 (1H, д, H5), 7.88 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м.д.: 14.94, 15.32 (2*CH₃), 33.26 (CH), 39.77 (C3'), 41.98 (C1'), 51.42 (OMe), 66.81 (C2'), 97.93 (C2), 100.69 (C9), 115.07 (C6), 115.31 (C4a), 116.14 (C3a), 119.45 (C7'), 125.35 (C1a), 126.24 (C4), 127.93 (C6'+8'), 128.71 (C5'+9'), 136.68 (C4'), 142.65 (C5), 144.15 (C1b), 158.31 (C8a), 161.27 (C9a), 171.20 (C7), 172.73 (C=O), 191.22 (C3). M/z вычислено 502.1847 (C₂₇H₂₆N₄O₆), найдено 502.1848. Вычислено, %: C, 64.53; H, 5.22; N, 11.15 найдено C, 64.16; H, 5.01; N, 11.62.



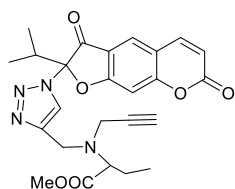
метил 9-(((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино)нонаноат 67. Получен по методу а) выход 66% (0.42 г).

Желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 2931, 2856, 2246, 1737, 1627, 1581, 1465, 1436, 1390, 1353, 1257, 1195, 1170, 1128, 1093, 1037, 1002, 950, 827, 736. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 349(3.96), 339(3.95), 338(3.95), 307(3.87), 294(3.93), 255(4.42), 221(4.08). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.87 (6H, д, 2*CH₃ J 7.0 Гц), 0.98-1.03 (8H, м, H4',5',6',7'), 1.71 (4H, м, H3',8'), 2.16 (1H, с, C≡CH), 3.14 (1H, м, CH), 3.34 (2H, м, H9'), 3.41 (2H, д, H2'), 3.64 (3H, с, OMe), 3.93, 3.96 (1H, д, H1'), 6.35 (1H, д, H6), 7.07 (1H, с, H9), 7.65 (1H, с, H4), 7.75 (1H, д, H5), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м.д.: 10.63 (C8'), 15.34, 15.70 (2*CH₃), 23.00 (C7'), 33.83 (CH), 33.86 (C6'), 34.13 (C5'), 39.56 (C3'), 40.04 (C4'), 45.27 (C2'), 51.23 (OMe), 65.10 (C9'), 72.71 (C1a), 79.50 (C1b), 98.34 (C2), 101.13 (C9), 115.49 (C6), 115.71 (C4a), 116.57 (C3a), 120.80 (C1a), 125.72 (C4), 143.00 (C5), 145.75 (C1b), 158.66 (C8a), 161.71 (C9a), 171.63 (C7), 173.08 (C10'), 191.67 (C3). Вычислено для C₃₀H₃₆N₄O₆, %: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21 найдено C, 65.65; H, 6.04; N, 10.12.



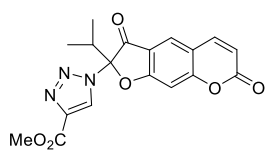
метил 2-(((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино)-3-фенилпропаноат 68. Получен по методу а) выход 77% (0.7 г).

Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278, 2141, 2085, 1973, 2939, 2879, 2852, 2105, 1733, 1625, 1581, 1481, 1430, 1390, 1351, 1286, 1226, 1197, 1128, 1093, 995, 948, 865, 736. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 354(4.05), 349(4.06), 307(3.94), 295(4.01), 255(4.52). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.83, 1.02 (6H, д, 2^*CH_3 J 7.0 Гц), 2.03 (1H, м CH), 2.16 (1H, с, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.10, 3.41 (2H, м, H8'), 3.59 (2H, с, H3'), 3.69 (2H, м, H1'), 3.65 (3H, с, OMe), 3.97 (1H, с, H6'), 6.40 (1H, с, H6), 7.10 (1H, с, H9), 7.14-7.27 (5H, м, H10'-14'), 7.71 (1H, д, H5), 7.88 (1H, с, H4), 8.09 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д.: 15.26, 15.63 (2^*CH_3), 33.58 (CH), 40.09 (C8'), 46.59 (C3'), 47.55 (C1'), 51.73 (OMe), 67.12 (C6'), 74.77 (C5'), 80.08 (C4'), 98.24 (C2), 101.01 (C9), 115.39 (C6), 115.62 (C4a), 116.14 (C3a), 119.77 (C12'), 125.67 (C1a), 126.55 (C4), 128.25 (C11'+13'), 129.03 (C10'+14'), 136.99 (C9'), 142.97 (C5), 144.47 (C1b), 158.63 (C8a), 161.59 (C9a), 171.51 (C7), 173.04 (C7'), 191.53 (C3). M/z вычислено 540.5760 ($\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$), найдено 540.5761. Вычислено C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36 найдено C, 66.17; H, 5.01; N, 10.91.



метил 2-(((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино)бутаноат 69. Получен по методу а) с выходом 72% (0.58 г).

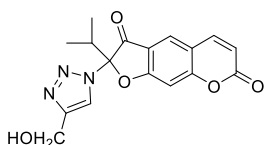
Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3062, 3027, 2975, 2881, 2248, 1735, 1625, 1581, 1479, 1390, 1351, 1284, 1222, 1203, 1126, 1093, 1035, 948, 863, 827, 752, 742, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 351(3.97), 348(3.97), 306(3.84), 294(3.92), 255(4.43). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 0.88, 0.92 (6H, д, 2^*CH_3 J 7.0 Гц), 1.71 (2H, м, H2'), 2.21 (1H, с, $\equiv\text{CH}$), 3.14 (2H, м, H6'), 3.35 (1H, м, CH), 3.66 (1H, м, H5'), 3.67 (3H, с, OMe), 3.87, 3.95 (1H, H1'), 6.37 (1H, д, H6), 7.09 (1H, с, H9), 7.66 (1H, с, H4), 7.71 (1H, д, H5), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м.д.: 11.65 (C8'), 15.44, 15.86 (2^*CH_3), 29.68 (C7'), 33.82 (CH), 46.75 (C2'), 47.74 (C1'), 51.76 (OMe), 71.38 (C5'), 72.97 (C3'), 79.60 (C4'), 96.10 (C2), 101.32 (C9), 115.62 (C6), 115.77 (C4a), 116.70 (C3a), 125.90 (C1a), 128.37 (C4), 143.35 (C5), 145.35 (C1b), 158.63 (C8a), 161.81 (C9a), 171.69 (C7), 174.44 (C=O), 191.57 (C3). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$, %: C, 62.75; H, 5.48; N, 11.71 найдено C, 62.28; H, 5.14; N, 11.69.



2-Изопропил-2-(4-метоксикарбонил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 70. Получен по методу b).

Выход 0.43 г (68%), желтый порошок, т. пл. 160–161 °C (Et_2O). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3136, 3076, 2976, 1740, 1672, 1628, 1585, 1547, 1481, 1400, 1390, 1354, 1286, 1238, 1229, 1213, 1126, 1096, 1034, 1011, 952, 910, 866, 827, 800, 775, 737, 665. УФ спектр, $\lambda_{\text{мах}}$, нм ($\lg$

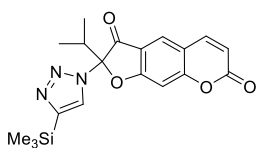
ε): 204 (4.27), 226 (3.21), 256 (4.35), 305 (3.71), 348 (3.86). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.83 (3H, д, J = 7.0, CH₃); 0.85 (3H, д, J = 7.0, CH₃); 3.00-3.06 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.70 (3H, с, COOCH₃); 6.23 (1H, д, J = 9.7, H-6); 6.99 (1H, с, H-9); 7.74 (1H, д, J = 9.7, H-5); 7.85 (1H, с, H-4); 8.25 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 14.8 (CH₃); 15.0 (CH₃); 33.3 (CH(CH₃)₂); 51.6 (OCH₃); 98.0 (C-2); 100.8 (C-9); 115.0 (C-4a); 115.5 (C-3a); 115.8 (C-6); 125.9 (C-4); 127.7 (C-5'); 139.0 (C-4'); 143.0 (C-5); 158.2 (C-9a); 160.0 (C-8a); 161.4 (C=O); 171.0 (C-7); 190.6 (C-3). Вычислено для C₁₈H₁₅N₃O₆, %: C 58.54; H 4.09; N 11.38 найдено, %: C 58.09; H 4.00; N 11.15.



2-[4-(Гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2-изопропил-2H-

фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 71. Получен по методу b), выход 0.34 г (58%), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3620, 3470, 3136, 3100, 3080,

2976, 2951, 2883, 1740, 1672, 1628, 1584, 1547, 1481, 1431, 1390, 1354, 1308, 1238, 1229, 1213, 1126, 1096, 1034, 1011, 953, 900, 866, 827, 775, 750, 736, 680. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 204 (4.23), 222 (4.02), 256 (4.32), 295 (3.27), 328 (3.96). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.99 (3H, д, J = 7.0, CH₃); 1.03 (3H, д, J = 7.0, CH₃); 2.62 (1H, уш. с, OH); 3.12-3.18 (1H, м, CH(CH₃)₂); 4.76 (2H, уш. с, CH₂OH); 6.38 (1H, д, J = 9.5, H-6); 7.09 (1H, с, H-9); 7.73 (1H, д, J = 9.5, H-5); 7.77 (1H, с, H-5'); 7.89 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 17.7 (CH₃); 18.4 (CH₃); 30.7 (CH(CH₃)₂); 52.2 (CH₂); 99.3 (C-2); 100.9 (C-9); 113.8 (C-4a); 114.1 (C-6); 114.6 (C-3a); 128.3 (C-4); 129.7 (C-5'); 144.7 (C 5); 146.2 (C-4'); 158.7 (C-9a); 159.4 (C-8a); 173.8 (C-7); 199.3 (C-3). Вычислено для C₁₇H₁₅N₃O₅, %: C 59.82; H 4.43; N 12.31 найдено, %: C 59.95; H 4.30; N 12.19.

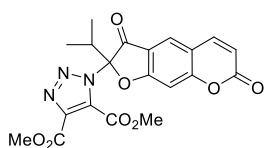


2-Изопропил-2-(4-триметилсилил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2H-

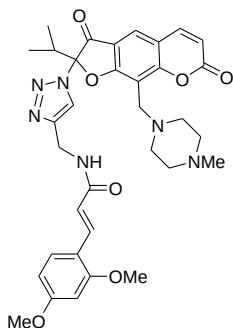
фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 72. Получен по методу b) выход 0.30 г (43%), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3068, 3049, 2979, 2941, 1735,

1624, 1583, 1552, 1454, 1390, 1357, 1298, 1263, 1203, 1139, 1122, 1099, 1076, 1001, 960, 933, 869, 827, 734, 710, 650. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 234 (4.33), 238 (4.31), 257 (4.49), 305 (3.74), 339 (3.92), 348 (3.94). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.25 (9H, с, Si(CH₃)₃); 0.99 (3H, д, J = 7.0) и 1.02 (3H, д, J = 7.0, CH(CH₃)₂); 3.21-3.26 (1H, м, CH(CH₃)₂); 6.36 (1H, д, J = 9.5, H-6); 7.08 (1H, с, H-9); 7.60 (1H, д, J = 9.5, H-5); 7.89 (1H, с, H-4); 7.98 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 8.5 (Si(CH₃)₃); 14.9 (CH₃); 15.2 (CH₃); 33.1 (CH(CH₃)₂); 97.9 (C-2); 100.6 (C-9); 114.8 (C-4a); 115.4 (C-6); 116.0 (C-3a); 125.2 (C-4); 128.3 (C-5'); 142.7 (C-5); 146.9 (C-4'); 158.3 (C 9a); 161.2 (C-8a); 171.1 (C-7); 191.2 (C-

3). Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3O_4Si$, %: C 59.51; H 5.52; N 10.96; Si 7.32 найдено, %: C 59.31; H 5.17; N 10.66; Si 7.15.

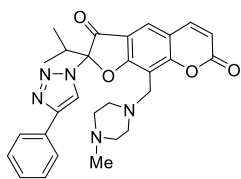


2-Изопропил-2-[4,5-бис(метоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2H-фуоро-[3,2-g]хромен-3,7-дион 73. Получен по методу а) выход 0.47 г (65%), белый порошок, т. пл. 169–170°C (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3146, 3064, 2974, 2932, 2881, 2854, 1728, 1626, 1580, 1560, 1497, 1481, 1391, 1350, 1288, 1250, 1220, 1173, 1142, 1105, 1074, 1032, 974, 908, 866, 835, 822, 758, 737, 680, 664. УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 247 (3.84), 260 (4.02), 272 (4.09), 280 (4.09), 312 (3.49), 331 (3.58). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.94 (3H, д, J = 7.0, CH_3); 0.99 (3H, д, J = 7.0, CH_3); 3.31-3.35 (1H, м, $CH(CH_3)_2$); 3.88 (3H, с, $COOCH_3$); 3.91 (3H, с, $COOCH_3$); 6.43 (1H, д, J = 9.7, H-6); 7.03 (1H, с, H-9); 7.74 (1H, д, J = 9.7, H-5); 7.90 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.4 (CH_3); 15.5 (CH_3); 34.5 ($CH(CH_3)_2$); 52.6 (CH_3); 53.8 (CH_3); 100.3 (C-2); 100.9 (C-9); 115.9 (C-6); 116.1 (C-4a); 116.3 (C-3a); 125.8 (C-4); 132.5 (C-4'); 137.6 (C-5'); 142.9 (C-5); 158.5 (C-9a); 159.6 (C-8a); 159.8 (C=O); 161.6 (C=O); 171.1 (C-7); 190.1 (C-3). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: -139.3 (уш. с, N-1'); -30.6 (уш. с, N-3'); -24.81 (уш. с, N-2'). M/z вычислено 427.3697 ($C_{20}H_{17}N_3O_8$) найдено 427.3702. Вычислено, %: C, 56.21; H, 4.01; N, 9.83 найдено C, 56.11; H, 4.35; N, 9.61.



(E)-3-(2,4-диметоксифенил)-N-((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)акриламид 74. Выход 70% (0.32 г), зеленый осадок. Т.пл. 112-113°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3434, 3060, 2958, 2871, 1731, 1691, 1631, 1481, 1461, 1430, 1365, 1344, 1249, 1213, 1199, 1139, 1118, 1047, 1027, 933, 883, 723, 696, 601. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.07 [6H, д, $(CH_3)_2CH$, J 7], 2.25 (3H, с, N- CH_3), 2.35, 2.57 (8H, м, $(CH_2)_4N$), 3.12 (2H, с, CH_2-N), 3.78, 3.82 (2x3H, с, OMe), 4.14 (2H, д, CH_2 , J 5.3], 6.33 (1H, д, H6, J 9.4), 6.50 (1H, д, H9', J 15.4), 6.85 (1H, д, H15'), 6.97 (1H, т, H13'), 7.02 (1H, д, H16'), 7.04 (1H, с, H9), 7.65 (1H, д, H5, J 9.4), 7.76 (1H, с, H4), 7.84 (1H, д, H10' J 15.4), 7.98 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.38, 15.73 ($(CH_3)_2CH$), 29.39 ($(CH_3)_2CH$), 33.50 (CH_2-N), 34.65 (C6'), 45.96 (N- CH_3), 51.97, 54.03 ($(CH_2)_4N$), 54.83, 55.65 (OMe), 95.95 (C13'), 101.53 (C2), 102.66 (C9), 110.84 (C15'), 113.17 (C9'), 114.84 (C3a), 115.09 (C4a), 115.14 (C6), 115.64 (C11'), 123.97 (C4), 128.71 (C16'), 128.84 (C5'), 135.76 (C10'), 141.68 (C4'), 143.37 (C5), 152.92 (C9a), 158.48 (C8a), 159.79, 165.73 (C12', C14'),

166.08 (C8'=O), 170.85 (C7=O), 192.00 (C3=O). Вычислено для C₃₄H₃₈N₆O₈, %: С 63.54 Н 5.96 N 13.08 найдено С 62.54 Н 5.59 N 12.95.



2-изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2-(4-фенил-1H-

1,2,3-триазол-1-ил)-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 75. Получен по методу а) выход 78% (0.56 г). Т.пл. 94-97°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3435, 2972, 2933, 2879, 1733, 1676, 1614, 1550, 1456, 1394, 1359, 1280,

1255, 1126, 1080, 1032, 981, 947, 800, 789, 765, 696; УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 205 (4.46),

258 (4.18), 308 (3.65), 350 (3.87); Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.07, 1.19 (6H,

оба д, J 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.30 (3H, с, N-CH₃), 2.35 (4H, м, H-12,13,15,16), 2.70 (4H, м, H-

12,13,15,16), 3.26 (1H, м, CH-i-Pr), 3.66 (2H, с, H-10), 6.37 (1H, д, J 9.6 Гц, H-6), 7.31 (1H, м,

H-4''), 7.44 (2H, м, H-3'',5''), 7.52 (1H, д, J 8.0 Гц, H-2'',6''), 7.71 (1H, д, J 9.6 Гц, H-5), 7.83

(1H, с, H4), 7.98 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.57, 15.77 ((CH₃)₂CH),

33.71 ((CH₃)₂CH), 45.57 (CH₂-N), 48.19, 52.30 ((CH₂)₄N)), 54.96 (N-CH₃), 98.64(C2), 111.34

(C9), 115.33 (C3a), 115.46 (C6), 115.71 (C4a), 117.63 (C6'), 124.70 (C4), 125.83 (C7',11'),

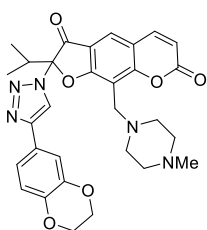
128.49 (C5'), 128.79 (C8', C10'), 129.73 (C9'), 143.38 (C4'), 147.57 (C5), 158.63 (C9a),

159.90 (C8a), 171.14 (C=O). 192.19 (C3). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, 60.84 МГц): δ = -341.46

(м, N-14); -335.64 (т, N-11); -137.1 (д, JN1',H-5 4.8 Гц, N-1'), -38.5 (д, J 1.8 Гц, N-3'), -27.61

ppm (с, N-2'). Вычислено для C₂₈H₂₉N₅O₄, % С 67.32, Н 5.85, N 14.02, найдено: С 67.63, Н

5.71, N 13.73.



2-{4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2-

изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-

g]хромен-3,7-дион 76. Получен по методу а), выход 64% (0.52 г), желтое

масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2972, 2937, 2879, 2796, 2738, 1728, 1687, 1614, 1581,

1504, 1460, 1438, 1394, 1326, 1290, 1259, 1209, 1155, 1122, 1064, 1045, 1010,

960, 918, 889, 822, 777, 732; УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 232 (4.06), 262 (3.83), 275 (3.98),

308 (3.77), 347 (3.45). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86, 1.12 (6H, оба, J 7.0

Гц, 2xCH₃), 2.24 (3H, с, N-CH₃), 2.29 (4H, м, H-12,13,15,16), 2.65 (4H, м, H-12,13,15,16),

3.32 (1H, м, CH-i-Pr), 3.63 (2H, с, H-10), 4.24-4.30 (4H, м, H-2'',3''), 6.35 (1H, д, J 9.8 Гц, H-

6), 6.93 (1H, д, J 8.2 Гц, H-8''), 7.27 (1H, д, J 1.8 Гц, H-5''), 7.35 (1H, дд, J 8.2, 1.8 Гц, H-7''),

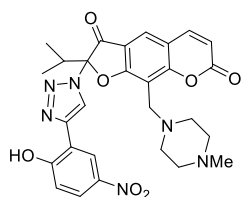
7.68 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.88 (1H, с, H-4), 7.98 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц),

δ , м. д.: 15.69, 15.94 ((CH₃)₂CH), 33.52 ((CH₃)₂CH), 45.64 (N-CH₃), 48.04 (CH₂-N), 52.20,

54.85((CH₂)₄N)), 64.6, 63.9, 100.42 (C2), 110.68 (C9), 114.93 (C3a), 115.04 (C6), 115.22

(C4a), 116.15 (C15'), 117.70 (C7'), 118.27 (C8'), 124.11 (C4), 124.24 (C6'), 130.57 (C5'),

136.42 (C9'), 143.43 (C5), 143.84 (C4'), 149.11 (C14'), 158.73 (C9a), 159.95 (C8a), 171.14 (C7=O), 189.36 (C3=O). Вычислено для C₃₀H₃₁N₅O₆, %: С 64.62, Н 5.60, N 12.56, найдено: С 64.82, Н 5.48, N 12.28.

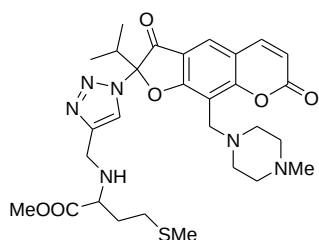


2-[4-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2-

изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3,7-дигидро-2H-

фууро[3,2-g]хромен-3,7-дион 77. Получен по методу а) 52% (0.48 г), желтый осадок. Т.пл. 124-126°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3437, 3325,

2972, 2937, 2877, 2797, 1733, 1614, 1591, 1566, 1500, 1492, 1458, 1430, 1356, 1300, 1283, 1253, 1159, 1130, 1066, 1033, 1004, 950, 931, 893, 860, 823, 795, 750; УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 214 (4.18), 259 (4.15), 288 (3.92), 352 (3.63). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.87, 1.11 (6H, оба д, J 7.0 Гц, 2xCH₃), 1.11 (3H, д, J 7.0 Гц, CH₃), 2.25 (3H, с, N-CH₃), 2.67, 2.31 (8H, оба м, H-12,13,15,16), 3.08 (1H, м, CH-i-Pr), 3.62 (2H, с, H-10), 6.33 (1H, д, J 9.8 Гц, H-6), 7.01 (1H, д, J 8.4 Гц, H-3''), 7.69 (1H, д, J 9.8 Гц, H-5), 7.95 (1H, с, H-5'), 7.84 (1H, с, H-4), 8.33 (1H, дд, J 8.4, 2.0 Гц, H-4''), 8.51 (1H, д, J 2.0 Гц, H-6''), 9.10 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.66, 15.92 ((CH₃)₂CH), 33.50 ((CH₃)₂CH), 45.13 (CH₂-N), 47.87 (N-CH₃), 51.42, 54.69 ((CH₂)₄N), 100.41 (C2), 110.23 (C9), 114.99 (C3a), 115.06 (C4a), 116.10 (C6), 119.31 (C8'), 119.78 (C9'), 124.41 (C4), 124.91 (C5'), 129.89 (C6'), 131.37 (C11'), 139.06 (C10'), 139.91 (C4'), 143.46 (C5), 158.65 (C9a), 166.97 (C7'), 167.97 (C8a), 171.03 (C7=O), 194.40 (C3=O). Вычислено для C₂₈H₂₈N₆O₇, %: С 59.99 Н 5.03 N 14.99 найдено С 58.87 Н 4.51 N 14.03.

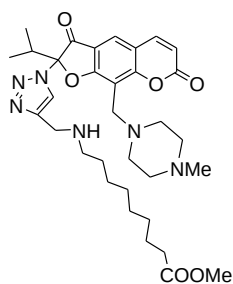


Метил 2-(((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-

триазол-4-ил)метиламино)-4-(метилтио) бутаноат 78. Получен по методу а) с выходом 55% (0.41 г), коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3432, 3284, 3027, 2969, 2946, 2850, 2806, 2489,

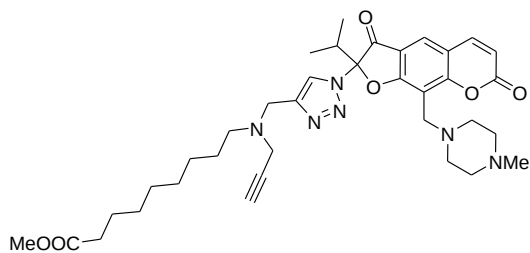
1733, 1679, 1610, 1554, 1457, 1359, 1295, 1216, 1168, 1128, 1045, 1000, 970, 952, 775. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 356(3.9), 317(3.76), 277(3.87), 256(3.95). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.91, 0.99 (6H, д, 2xCH₃), 1.80 (1H, м, H1'), 2.00 (3H, с, S-Me), 2.21 (3H, с, Me), 2.33, 2.37 (8H, м, CH₂x4), 2.51 (2H, м, H5'), 2.99 (1H, д, H1'), 3.16 (1H, м, CH), 3.40 (2H, д, CH₂-N), 3.52 (3H, с, OMe), 3.67 (1H, м, H3'), 6.36 (1H, д, H6), 7.63 (1H, с, H4), 7.71 (1H, д, H5), 7.87 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.58, 15.83 (2*CH₃), 17.17 (S-Me), 30.37 (CH), 32.62 (C5'), 36.32 (C6'), 38.51 (C1'), 44.62 (Me), 45.94(CH₂-N), 51.30, 51.90 (CH₂*4), 52.71 (OMe), 62.55 (C3'), 96.25 (C2), 101.23 (C9), 115.62 (C6), 115.80

(C4a), 116.79 (C3a), 125.79 (C1a), 126.61 (C4), 143.00 (C5), 145.96 (C1b), 158.69 (C8a), 160.05 (C9a), 171.73 (C7), 171.88 (C7'), 191.88 (C3). Вычислено для $C_{29}H_{38}N_6O_6S$, %: С, 58.18; Н, 6.40; N, 14.04 S 5.36 найдено С, 58.01; Н, 6.14; N, 13.89, S, 5.28.



Метил 2-((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)нонаноат 79. Получен по методу а) с выходом 68% (0.58 г), коричневый осадок. Т.пл. 134-135⁰С ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 2931, 2866, 1737, 1627, 1581, 1390, 1353, 1170, 1126, 1093, 1037, 950, 885, 827, 750. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 355(3.87), 342(4.09), 255(4.19),

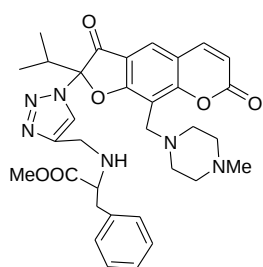
221(4.02). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.85, 0.87 (6H, д, 2xCH₃), 0.99-1.01 (8H, м, H4',5',6',7'), 1.71(4H, м, H3',8'), 2.20 (3H, с, Me), 2.22-2.52 (8H, м, CH₂x4), 3.14 (1H, м, CH), 3.37 (2H, м, H9'), 3.40 (2H, д, H2'), 3.64 (3H, с, OMe), 3.92, 3.99 (1H, с, H1'), 6.36 (1H, д, H6), 7.65 (1H, с, H4), 7.74 (1H, с, H5), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 10.37 (C8'), 15.09, 15.45 (2xCH₃), 22.77 (C7'), 33.60 (CH), 37.03 (C6'), 39.70 (C5'), 39.76 (C3'), 39.78 (C4'), 39.97 (C2'), 45.02 (C10), 45.56 (C1'), 46.27 (N-Me), 51.01 (OMe), 51.00, 52.88 (C11'-14'), 64.94 (C9'), 98.10 (C2), 100.89 (C9), 115.24 (C6), 115.40 (C4a), 116.32 (C3a), 120.59 (C1a), 125.53 (C4), 142.80 (C5), 145.50 (C1b), 158.49 (C8a), 161.47 (C9a), 171.38 (C7), 172.87 (C10'), 191.49 (C3). Вычислено для $C_{33}H_{46}N_6O_6$, %: С 63.65; Н 7.45; N 13.49 найдено С 63.16; Н 7.25; N 13.52



Метил 2-((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)аминононаноат 80. Получен по методу а) с выходом

58% (0.38г). Желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 2958, 2860, 2852, 2105, 1737, 1629, 1577, 1465, 1388, 1355, 1292, 1133, 908, 825, 752. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.80 (6H, д, 2xCH₃), 0.98-1.00 (8H, м, H4',5',6',7'), 1.70 (4H, м, H3',8'), 2.13 (1H, с, C $\equiv$ CH), 2.29 (3H, с, Me), 2.30-2.51 (8H, м, CH₂x4), 3.13 (1H, м, CH), 3.21 (2H, м, H9'), 3.43 (2H, д, H2'), 3.62 (3H, с, OMe), 3.66 (1H, с, H1'), 3.86 (2H, м, CH₂), 6.37 (1H, д, H6), 7.73 (1H, д, H5), 7.78 (1H, с, H4), 7.90 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 10.31 (C8'), 15.01, 15.38 (2xCH₃), 22.68 (C7'), 33.02 (CH), 33.54 (C6'), 34.22 (C5'), 39.68 (C3'), 39.72 (C4'), 42.93 (C2'), 44.16 (C10), 44.95 (C1'), 45.93 (N-Me), 50.91 (OMe), 51.77, 53.00 (C11'-14'), 64.85 (C9'), 72.39, 79.18 (C $\equiv$ CH), 98.02 (C2), 100.81 (C9), 115.17 (C6), 115.28 (C4a),

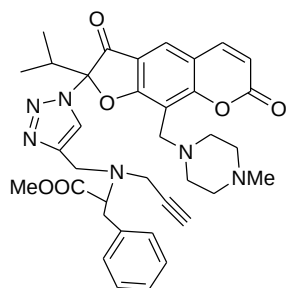
116.25 (C3a), 120.47 (C1a), 125.40 (C4), 142.67 (C5), 145.37 (C1b), 158.34 (C8a), 161.39 (C9a), 171.30 (C7), 172.76 (C10'), 191.38 (C3). Вычислено для C₃₆H₄₈N₆O₆, %: С, 65.43; Н, 7.32; N, 12.72 найдено С, 65.13; Н, 7.02; N, 12.28.



Метил 2-(((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-3-фенилпропаноат 81. Получен по методу а),

выход 64% (0.53 г), коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440, 3215, 3205, 3176, 3162, 3149, 3062, 3027, 2975, 2881, 1735, 1625, 1581, 1479, 1454, 1390, 1351, 1284, 1222, 1203, 1126, 1093, 1035, 995, 948, 910,

863, 827, 752, 742, 700. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 348(4.05), 308(3.92), 291(4.03), 255(4.52). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.96, 0.98 (6H, д, 2xCH₃), 1.93 (1H, м, H2'), 2.22 (3H, с, Me), 2.28-2.47 (8H, м, CH₂x4), 2.93 (2H, м, H3'), 3.05 (1H, м, CH), 3.51 (2H, с, CH₂10), 3.61 (3H, с, OMe), 3.76, 3.86 (1H, с, H1'), 6.36 (1H, д, H6), 7.11-7.22 (5H, м, H5'-9'), 7.71 (1H, д, H5), 7.88 (1H, с, H4), 8.05 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.26, 15.63 (2xCH₃), 31.10 (CH), 40.09 (C3'), 42.30 (C1'), 45.24 (C10), 46.04 (Me), 51.73 (OMe), 52.15, 52.69 (C11'-14'), 66.22 (C2'), 96.16 (C2), 101.01 (C9), 115.39 (C6), 115.62 (C4a), 116.45 (C3a), 118.78 (C7'), 125.67 (C1a), 126.55 (C4), 128.25 (C6'+8'), 129.03 (C5'+9'), 136.99 (C4'), 142.97 (C5), 144.47 (C1b), 158.63 (C8a), 161.59 (C9a), 171.51 (C7), 173.04 (C=O), 190.73 (C3). Вычислено для C₃₃H₃₈N₆O₆, %: С, 64.48; Н, 6.23; N, 13.67 найдено С, 64.04; Н, 6.19; N, 13.22.

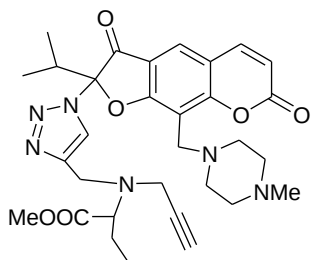


Метил 2-(((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил(проп-2-инил)амино)-3-фенилпропаноат 82. Получен по методу а) выход 55% (0.33 г). Желтое масло. ИК

спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3243, 3228, 2931, 2910, 2856, 2848, 2088, 1737, 1727, 1627, 1614, 1573, 1465, 1436, 1390, 1353, 1344, 1139, 1128,

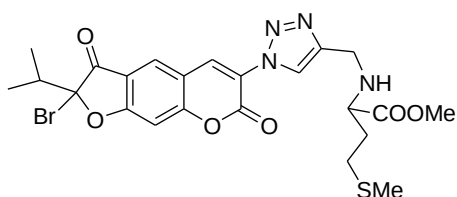
1093, 1037, 1002, 950. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 395(3.59), 388(3.63), 364(3.98), 356(3.91), 324(3.76), 274(3.91), 256(3.96), 244(3.94). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.96 (6H, д, 2xCH₃), 2.17 (1H, м, H2'), 2.24 (3H, с, Me), 2.32-2.41, 2.92-2.94 (8H, м, CH₂x4), 2.93 (2H, м, H3'), 3.03 (1H, м, CH), 3.44 (2H, с, CH₂10), 3.57 (3H, с, OMe), 3.98, 4.02 (1H, с, H1'), 6.36 (1H, д, H6), 7.06-7.20 (5H, м, H5'-9'), 7.59 (1H, с, H4), 7.72 (1H, д, H5), 7.87 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.32, 15.71 (2xCH₃), 33.65 (CH), 39.79 (C6'), 40.17 (C1'), 41.74 (C2'), 45.51 (C10), 46.56 (Me), 51.30 (OMe), 54.03, 54.54 (C11'-14'), 64.84

(C5'), 72.87, 79.27 (C≡CH), 98.17 (C2), 99.81 (C9), 115.70 (C6), 116.54 (C4a), 116.65 (C3a), 120.73 (C7'), 125.67 (C1a), 126.33 (C4), 128.14 (C6'+8'), 129.16 (C5'+9'), 137.56 (C4'), 142.92 (C5), 145.75 (C1b), 158.61 (C8a), 161.64 (C9a), 171.55 (C7), 172.30 (C=O), 191.57 (C3). Вычислено для C₃₆H₄₀N₆O₆, %: C, 66.24; H, 6.18; N, 12.88 найдено C, 66.56; H, 6.02; N, 13.11.



Метил 2-(((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино) бутаноат 83.

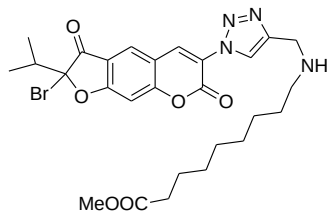
Получен по методу а) с выходом 61% (0.43 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3403, 3394, 3384, 2954, 2817, 2726, 2611, 2483, 2077, 1652, 1459, 1402, 1378, 1280, 1186, 1145, 1124, 1087, 998, 977, 777. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 348(3.78), 345(3.78), 308(3.73), 255(4.17). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86 (3H, м, CH₃7'), 0.91, 1.19 (6H, д, 2xCH₃), 1.74 (2H, м, H2'), 2.20 (3H, с, Me), 2.22 (1H, с, ≡CH), 2.32-2.61 (8H, м, CH₂x4), 3.12 (2H, м, H6'), 3.27 (1H, м, CH), 3.40 (1H, м, H5'), 3.51 (3H, с, OMe), 3.64 (2H, с, CH₂10), 3.73, 3.79 (1H, с, H1'), 6.28 (1H, д, H6), 7.59 (1H, с, H4), 7.71 (1H, д, H5), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 12.62 (C8'), 15.21, 15.68 (2xCH₃), 29.43 (C7'), 33.57 (CH), 42.87 (C2'), 44.73 (Me), 45.89 (C1'), 47.11 (C10), 51.51 (OMe), 52.31, 53.40 (C11'-14'), 65.12 (C5'), 72.79, 79.35 (C≡CH), 96.91 (C2), 100.30 (C9), 112.72 (C6), 113.58 (C4a), 113.67 (C3a), 125.68 (C1a), 127.14 (C4), 143.10 (C5), 145.20 (C1b), 159.57 (C8a), 161.63 (C9a), 171.43 (C7), 171.92 (C=O), 191.32 (C3). Вычислено для C₃₁H₃₈N₆O₆, %: C, 63.04; H, 6.48; N, 14.23 найдено C, 62.86; H, 6.41; N, 14.68.



Метил 2-(((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-4-(метилтио)бутаноат 84.

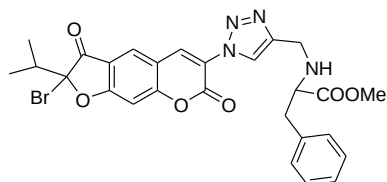
Получен по методу а) с выходом 61% (0.44 г), по методу б) 62% (0.44 г). Коричневый осадок. Т.пл. 123-124⁰С (изопропиловый спирт). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3452, 3290, 3103, 3083, 3027, 2950, 2933, 2850, 1737, 1621, 1496, 1469, 1438, 1351, 1261, 1218, 1160, 1126, 1078, 998, 966, 748. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 356(3.81), 351(3.81), 316(3.98), 308(4), 260(4.18). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.94, 1.34 (6H, д, 2xCH₃), 1.94 (2H, м, H4'), 2.06 (3H, с, S-Me), 2.52 (2H, м, H5'), 2.56 (1H, м, CH), 3.41 (1H, д, H3'), 3.66 (3H, с, OMe), 3.72 (1H, м, H1'), 7.05 (1H, д, H9), 7.89 (1H, д, H5), 8.00 (1H, с, H1a), 8.10 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.36 (S-Me), 16.54, 17.23 (2xCH₃), 29.07 (CH), 30.22 (C5'), 36.45 (C4'), 39.63 (C1'), 51.34 (OMe), 61.16 (C2'), 95.98

(C2), 101.65 (C9), 110.50 (C3a), 116.31 (C4a), 122.19 (C6), 123.92 (C1a), 125.13 (C4), 143.77 (C5), 145.88 (C1b), 155.56 (C8a), 159.96 (C9a), 169.44 (C7), 172.30 (C3'=OMe), 192.43 (C3).
Вычислено для C₂₃H₂₅BrN₄O₆S, %: C, 48.86; H, 4.46; N, 9.91, Br 14.13 S 5.67 найдено C, 48.94; H, 4.15; N, 10.14, Br 14.04 S 5.17.



Метил 9-((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)нонаноат 85.

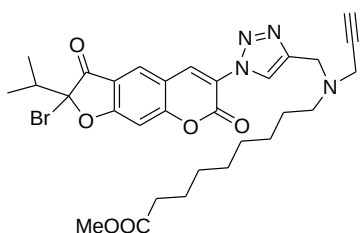
Получен по методу а) с выходом 65% (0.52 г), по методу б) с выходом 70% (0.56 г), желтый осадок. Т.пл. 188-189⁰С (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3450, 3274, 3141, 3085, 2973, 2937, 2879, 2850, 1733, 1627, 1581, 1481, 1390, 1351, 1261, 1128, 1093, 1037, 948, 827, 757. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 349(4.17), 338(4.15), 306(4.05), 288(4.17), 256(4.65), 221(4.28). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.92, 1.04 (6H, д, 2xCH₃), 1.05-1.07 (8H, м, H4',5',6',7'), 1.76 (4H, м, H3',8'), 3.17 (1H, м, CH), 3.40 (2H, м, H9'), 3.46 (2H, д, H2'), 3.69 (3H, с, OMe), 3.93-4.06 (2H, с, H1'), 7.13 (1H, с, H9), 7.70 (1H, с, H5), 7.80 (1H, с, H4), 7.94 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 10.63 (C8'), 15.34, 15.69 (2xCH₃), 23.00 (C7'), 32.15 (CH), 33.86 (C6'), 34.80 (C5'), 38.49 (C3'), 39.69 (C4'), 40.04 (2'), 45.27 (C1'), 51.23 (OMe), 62.27 (C9'), 97.38 (C2), 98.34 (C6), 101.13 (C9), 110.08 (C4a), 115.78 (C6), 116.79 (C3a), 125.33 (C1'), 126.96 (C4), 143.00 (C5), 143.99 (C5'), 159.63 (C8a), 161.71 (C9a), 172.54 (C7), 174.32 (C10'), 191.67 (C3). Вычислено для C₂₇H₃₃BrN₄O₆, %: C, 55.01; H, 5.64; Br, 13.55; N, 9.50 найдено C, 55.05; H, 5.24; Br, 13.95; N, 9.42.



Метил 2-((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-3-фенилпропаноат 86.

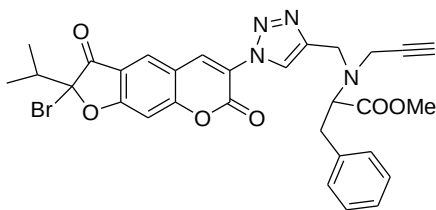
Получен по методу а) с выходом 68% (0.51 г), по методу б) с выходом 65% (0.5 г). Коричневый осадок. Т.пл. 160-161⁰С (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3457, 3270, 3064, 2931, 2856, 1735, 1627, 1436, 1353, 1170, 1128, 1095, 1039, 950, 827, 736. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 351(4.07), 340(4.06), 306(4.07), 293(4.2), 256(4.5), 205(4.35). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.96, 1.36 (6H, д, 2xCH₃), 2.15 (1H, м, H2'), 2.99 (1H, м, CH), 3.03 (2H, м, H3'), 3.65 (3H, с, OMe), 3.72, 3.74 (1H, с, H1'), 7.06 (1H, с, H9), 7.18-7.29 (5H, м, H5'-9'), 7.88 (1H, с, H5), 7.98 (1H, с, H1a), 8.08 (1H, д, H4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 16.31, 17.13 (2xCH₃), 35.91 (CH), 38.18 (C3'), 39.52 (C1'), 51.73 (OMe), 65.51 (C2'), 95.75 (C2), 101.40 (C9), 109.95 (C4a), 116.20 (C3a), 122.38 (C6), 125.29 (C1a), 126.80 (C4), 128.06 (C5'+9'),

128.24 (C7'), 128.78 (C6'+8'), 136.81 (C4'), 142.93 (C5), 144.08 (C1b), 155.70 (C8a), 159.79 (C9a), 169.40 (C7), 171.98 (C=O), 192.67 (C3). Вычислено для C₂₇H₂₅BrN₄O₆ С, 55.78; Н, 4.33; Br 13.74; N, 9.64 найдено С, 55.23; Н, 4.71; Br, 13.12; N, 9.45.



Метил 9-(((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино)нонаноат 87. Получен по методу а) с выходом 68% (0.55 г) желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450, 3274, 2973, 2879, 2850, 2206, 1735, 1627, 1621,

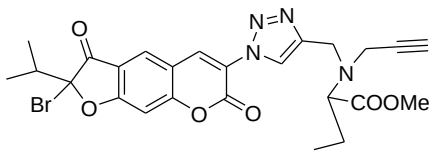
1575, 1481, 1432, 1392, 1351, 1286, 1226, 1197, 1128, 1093, 995, 865, 827, 757. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 352(4.24), 339(4.19), 304(4.05), 301(4.05), 282(4.22), 255(4.56), 221(4.26). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.79, 0.96 (6H, д, 2xCH₃), 0.98-1.05 (8H, м, H4',5',6',7'), 1.70 (4H, м, H3',8'), 2.13 (1H, с, C $\equiv$ CH), 3.12 (1H, м, CH), 3.66 (2H, м, H9'), 3.42 (2H, д, H2'), 3.62 (3H, с, OMe), 3.86 (2H, с, H1'), 7.08 (1H, с, H9), 7.73 (1H, с, H5), 7.77 (1H, с, H4), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 10.71 (C8'), 15.42, 15.78 (2xCH₃), 23.08 (C7'), 32.75 (CH), 33.94 (C6'), 34.62 (C5'), 39.61 (C3'), 40.12 (C4'), 40.54 (2'), 45.35 (C1'), 51.31 (OMe), 59.66 (C9'), 72.79, 79.58 (C $\equiv$ CH), 97.30 (C2), 98.42 (C6), 101.21 (C9), 111.27 (C4a), 115.35 (C6), 116.65 (C3a), 125.33 (C1'), 126.26 (C4), 141.27 (C5), 144.23 (C5'), 161.88 (C8a), 163.37 (C9a), 174.40 (C7), 175.57 (C10'), 191.44 (C3). Вычислено для C₃₀H₃₅BrN₄O₆, %: С, 57.42; Н, 5.62; Br, 12.73; N, 8.93 найдено С, 57.04; Н, 5.12; Br, 13.13; N, 9.24. М.в. расч. 627, найдено 626 (ацетон).



Метил 2-(((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино)-3-фенилпропаноат 88. Получен по методу а) с выходом 65% (0.52 г), коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3290, 3103, 3083,

3027, 2950, 2933, 2850, 2123, 1737, 1621, 1575, 1469, 1438, 1351, 1261, 1218, 1160, 1126, 1078, 998, 966, 933, 748. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 349(3.85), 319(4.01), 308(4.03), 260(4.23). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.81, 1.21 (6H, д, 2xCH₃), 2.18 (1H, с, C $\equiv$ CH), 2.38 (1H, м, H2'), 2.85 (1H, м, CH), 2.89 (2H, м, H3'), 3.30 (2H, м, H4'), 3.49 (3H, с, OMe), 3.56, 3.59 (1H, с, H1'), 6.94 (1H, с, H9), 7.01-7.14 (5H, м, H5'-9'), 7.83 (1H, с, H5), 8.03 (1H, с, H1a), 8.09 (1H, д, H4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 16.74, 17.57 (2xCH₃), 29.66 (CH), 39.28 (C8'), 39.86 (C3'), 47.37 (C1'), 51.27 (OMe), 65.72 (C6'), 72.97 (C5'), 79.06 (C4'), 98.77 (C2), 101.69 (C9), 110.55 (C4a), 116.17 (C3a), 122.14 (C6), 125.16

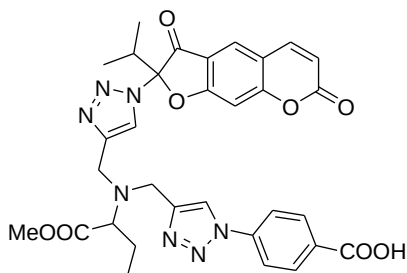
(C1a), 126.58 (C4), 128.32 (C12'), 128.34 (C11'+13'), 129.12 (C10'+14'), 137.26 (C9'), 143.78 (C5), 144.53 (C1b), 155.50 (C8a), 160.11 (C9a), 171.85 (C7), 174.30 (C7'), 192.35 (C3). Вычислено для C₃₀H₂₇BrN₄O₆, %: C, 58.17; H, 4.39; Br, 12.90; N, 9.04 найдено C, 58.49; H, 4.14; Br, 13.28; N, 8.87.



Метил 2-((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-инил)амино)бутаноат 89. Получен по методу а) с выходом 60% (0.43 г) желтое масло. ИК

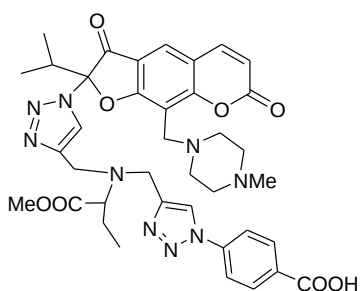
спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3272, 3083, 2977, 2881, 2181, 1735, 1627, 1581, 1481, 1390, 1353, 1286, 1224, 1205, 1128, 1093, 1041, 999, 950, 865, 827. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 349(4.09), 309(3.94), 294(4.07), 256(4.6), 221(4.24), 202(4.35). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86 (3H, м, CH₃7'), 0.80, 0.86 (6H, д, 2xCH₃), 1.72 (2H, м, H2'), 2.20 (1H, с, $\equiv$ CH), 3.12 (2H, м, H6'), 3.35 (1H, м, CH), 3.56 (1H, м, H5'), 3.67 (3H, с, OMe), 3.95 (1H, с, H1'), 7.09 (1H, с, H9), 7.71 (1H, с, H5), 7.77 (1H, с, H4), 7.89 (1H, с, H1a). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 11.56 (C8'), 14.93, 16.15 (2xCH₃), 30.71 (C7'), 33.71 (CH), 42.88 (C2'), 44.81 (C1'), 53.34 (OMe), 71.38 (C5'), 72.97, 79.79 (C $\equiv$ CH), 96.89 (C2), 98.36 (C6), 102.43 (C9), 110.29 (C4a), 115.28 (C6), 116.17 (C3a), 125.39 (C1'), 125.85 (C4), 142.28 (C5), 143.69 (C5'), 158.23 (C8a), 160.77 (C9a), 171.31 (C7), 172.78 (C10'), 191.57 (C3). Вычислено для C₂₅H₂₅BrN₄O₆, %: C, 53.87; H, 4.52; Br, 14.34; N, 10.05 найдено C, 53.24; H, 4.15; Br, 14.79; N, 9.65 М.в. рассч. 557, найдено 555 (ацетон).

Общая методика получения соединений 91-93. Раствор 4-азидобензойной кислоты **90a** (0.2 г, 1.2 ммоль) в хлористом метиле (10 мл) и раствор аскорбата натрия (15 мол%, 0.204 ммоль) и CuSO₄·5H₂O (5 мол%, 0.065 ммоль) в 10 мл воды были прибавлены к соответствующему терминальному алкину (1.2 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре и 1 час при 40°C. Охлажденную смесь разбавили водой (10 мл), проэкстрагировали хлористым метиленом (4x10 мл). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄ и удалили растворитель в вакууме. После перекристаллизации из этанола получали соединения **91-93**.



4-(4-(((1-(2-изопропил-3,7-диоксо-2,3-дигидро-7H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-4-ил)метил)бутаноат

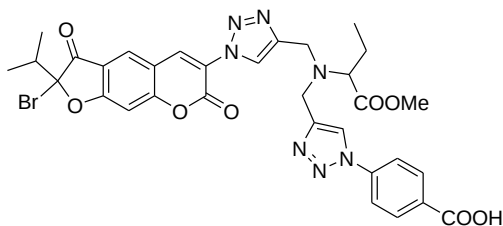
1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота 91. Получена согласно общей методике с выходом 68% (0.52 г). Бесцветный осадок. Т.пл. 201-202⁰С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440, 3417, 2956, 2817, 2718, 2487, 1652, 1459, 1402, 1378, 1280, 1186, 1145, 1124, 1087, 998, 977, 850. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 350(3.81), 305(3.71), 292(3.92), 255(4.39), 206(4.35). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.90, 1.13 (6H, д, 2xCH₃), 1.01 (3H, м, CH₃5'), 1,71 (2H, м, CH₂4') , 2.34 (1H, м, CH), 3.14 (2H, м, CH₂6'), 3.49 (3H, с, OMe), 3.56 (1H, м, CH₃'), 3.80 (2H, м, H1'), 6.38 (1H, д, H6), 7.03 (1H, с, H9), 7.11 (2H, д, H-Ar), 7.53 (1H, с, H4), 7.69 (1H, д, H5), 7.74 (2H, д, H-Ar), 7.85 (1H, с, H1a), 7.91 (1H, с, H1a'), 10.55 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 12.70 (C5'), 15.04, 15.48 (2xCH₃), 23.86 (C7'), 30.62 (CH), 44.82 (C1'), 46.46 (C6'), 51.23 (OMe), 67.28 (C2'), 100.56 (C2), 107.98 (C9), 115.24 (C6), 115.46 (C4a), 116.18 (C3a), 118.33 (C1a'), 122.23 (C4), 125.42 (C1a), 127.54 (C-Ar-4'), 127.93 (C-Ar-3'+5'), 135.32 (C-Ar-2'+6'), 139.45 (C1b'), 140.10 (C-Ar-1'), 142.86 (C5), 144.45 (C1b), 158.07 (C8a), 161.28 (C9a), 162.17 (C7), 171.14 (C=O), 171.80 (C=O), 191.07 (C3). Вычислено для C₃₂H₃₁N₇O₈, %: C, 59.90; H, 4.87; N, 15.28 найдено C, 60.19; H, 4.24; N, 14.87.



4-(4-(((1-(2-изопропил-9-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3,7-диоксо-2,3-дигидро-7H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота 92. Получена согласно общей методике с выходом 60% (0.27 г), бесцветный осадок. Т.пл. 232-233⁰С (этанол). ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 3378, 3369, 3344, 3299, 3293, 2969, 2946, 2806, 1733, 1679, 1610, 1494, 1457, 1359, 1295, 1168, 1145, 1128, 1045, 701. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 349(4.38), 308(4.24), 256(4.86), 221(4.49). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86, 1.10 (6H, д, 2xCH₃), 0.98 (3H, м, CH₃5'), 1,62 (2H, м, CH₂4') , 2.29 (1H, м, CH), 2.38 (3H, с, N-Me), 2.40-2.66 (8H, м, 4xCH₂), 3.09 (2H, м, CH₂6'), 3.45 (3H, м, OMe), 3.51 (1H, м, CH₃'), 3.74 (2H, м, H1'), 4.13 (2H, с, CH₂-N), 6.32 (1H, д, H6), 7.10 (2H, д, H-Ar), 7.65 (2H, д, H-Ar), 7.70 (1H, с, H4), 7.80 (1H, д, H5), 7.86 (1H, с, H1a), 7.86 (1H, с, H1a'), 10.09 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 13.47 (C5'), 15.04, 15.26 (2xCH₃), 22.00 (C7'), 29.03 (CH), 43.27 (C1'), 43.57 (N-Me), 45.50 (CH₂-N), 44.54 (C6'), 50.63, 51.60 (CH₂x4), 52.90 (OMe), 66.94 (C2'), 99.87 (C2), 100.37 (C9), 114.74 (C6), 115.19 (C4a), 116.31 (C3a), 117.85 (C1a'), 124.44 (C4), 125.05 (C1a), 126.52 (C-Ar-4'), 127.49 (C-Ar-3'+5'), 134.47 (C-Ar-2'+6'), 138.96 (C1b'), 139.49 (C-Ar-1'), 142.32 (C5), 142.61 (C1b), 158.14 (C8a), 158.27 (C9a), 161.29 (C7), 171.20

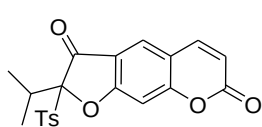
(C=O), 171.64 (C=O), 193.68 (C3). Вычислено для $C_{38}H_{43}N_9O_8$, %: C, 60.55; H, 5.75; N, 16.72
 найдено C, 60.12; H, 5.89; N, 16.55. М.в. расщ. 753
 найдено 756 (ацетон).



4-(4((((1-(2-бromo-2-изопропил-3,7-диоксо-2,3-дигидро-7H-фуоро[3,2-g]хромен-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-

ил)бензойная кислота 93. Получена согласно общей методике 62% (0.43 г), белый осадок. Т.пл. 199-200⁰С (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3383, 3374, 3340, 3303, 3275, 2965, 2934, 2796, 1737, 1649, 1610, 1494, 1457, 1358, 1293, 1165, 1143, 1128, 1045, 701. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.98 (3H, м, CH_3 '), 0.87, 1.12 (6H, д, $2 \times CH_3$), 1.68 (2H, м, H_2 '), 2.31 (1H, м, CH), 3.10 (2H, м, H_6 '), 3.46 (3H, с, OMe), 3.56 (1H, м, H_5 '), 3.77 (1H, с, H_1 '), 6.83 (1H, с, H_9), 7.08 (2H, д, H-Ar), 7.50 (1H, с, H_5), 7.71 (2H, д, H-Ar), 7.82 (1H, с, H_4), 7.89 (1H, с, H_{1a}), 7.98 (1H, с, H_{1a}'), 10.51 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), $CDCl_3$, δ , м. д.: 11.34 (C_8 '), 15.29, 15.74 ($2 \times CH_3$), 24.12 (C_7 '), 30.88 (CH), 45.07 (C_1 '), 46.71 (C_6 '), 53.10 (OMe), 71.14 (C_5 '), 97.17 (C_2), 98.68 (C_6), 103.10 (C_9), 111.03 (C_{4a}), 116.29 (C_{3a}), 118.59 (C_{1a}'), 125.07 (C_1 '), 125.14 (C_4), 127.80 (C-Ar-4'), 128.19 (C-Ar-3'+5'), 135.57 (C-Ar-2'+6'), 139.71 (C_{1b}'), 140.35 (C-Ar-1'), 143.24 (C_5), 143.64 (C_5'), 159.84 (C_{8a}), 161.54 (C_{9a}), 162.62 (C_7), 171.40 (C=O), 172.05 (C=O), 190.92 (C_3). Вычислено для $C_{32}H_{30}BrN_7O_8$, %: C, 53.34; H, 4.20; Br, 11.09; N, 13.61 найдено C, 52.86; H, 4.12; Br, 11.65; N, 13.41. М.в. расщ. 720 найдено 723 (ацетон).

Синтез (Z)-стирилфуорокумаринов - гетероциклических аналогов антимиотического агента комбретастина А-4

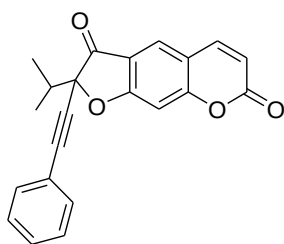


2-Изопропил-2-(4-метилфенилсульфонил)-2H-фуоро[3,2-g]хромен-

3,7-дион 94. Метод а) К раствору 0.5 г (2 ммоль) ореозелона **5** в токе аргона в 3 мл ТГФ при 20⁰С добавили 0.456 г (2.4 ммоль) тозилхлорида и 0.26 г (2.6 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь кипятили 4 ч (контроль методом ТСХ), охладили, добавили 5 мл воды, продукт реакции экстрагировали хлористым метиленом (4×5 мл), экстракт сушили $MgSO_4$ и упарили. Остаток кристаллизовали из этанола, получили 0.69 г (87%) соединения **94** и следовые количества соединения **22**. Метод б) К раствору 0.5 г (2 ммоль) ореозелона **5** в 3 мл абсолютного ТГФ добавили 0.47 г (2.5 ммоль) тозилхлорида и 0.07 г (0.1 ммоль) $Pd(PPh_3)Cl_2$. Реакционную смесь кипятили 5

ч, охладили, добавили 5 мл воды, после обработки по способу а) получили 0.35 г (44%) соединения **94** и 0.058 г (12%) побочного продукта **22**. Соединение **94**, $[\alpha]_D^{20} -8.8^\circ$ (с 0.5, CHCl_3), белый осадок, т.пл. 91–92°C (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3119, 3047, 2974, 2935, 1879, 2854, 1736, 1702, 1628, 1585, 1473, 1390, 1356, 1286, 1195, 1121, 1100, 1034, 1011, 972, 912, 866, 827, 756, 741, 698, 681. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 200 (4.38), 220 (4.23), 258 (4.38), 305 (3.88), 347 (3.86). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.81, 0.95 [по 3H, оба д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7], 2.26 (3H, с, CH_3), 2.92 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 6.33 (1H, д, H6, J 9.4), 7.08 (2H, д, H3',5'), 7.39 (1H, с, H9), 7.63 (2H, д, H2',6'), 7.80 (1H, д, H5, J 9.4), 7.96 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl_3 , δ , м. д.: 14.51, 16.12 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 21.26 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 36.83 (CH_3), 100.30 (C2), 102.78 (C9), 114.84 (C4a), 115.79 (C6), 117.03 (C3a), 124.42 (C1'), 125.86 (C2',6'), 126.58 (C4), 128.58 (C3',5'), 139.24 (C4'), 143.43 (C5), 158.31 (C9a), 161.84 (C8a), 170.89 (C7), 190.39 (C3). M/z вычислено 398.0814 ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$), найдено 398.0820.

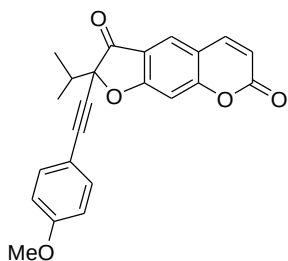
Общая методика взаимодействия 2-тозилоксиреозелона 94 с ацетиленами 95a-g. К раствору ореозелона **5** (0.488 г, 2 моль) в ТГФ (7 мл) в атмосфере аргона добавили TsCl (0.470 г, 2.5 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 мг, 0.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч (контроль ТСХ), затем добавляли 4 ммоль соответствующего ацетилена и Et_3N (0.84 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при перемешивании в атмосфере аргона еще 7 часов, затем охладили, добавили 3 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5 × 4 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлороформ-хлороформ:этанол 50:3) получали алкинилфурукумарины **96a-g** и побочный продукт **22**.



2-Изопропил-2-(фенилэтинил)-2H-фуоро[3,2-g]-хромен-3,7-дион

96a. Выход 72% (0.49 г). $[\alpha]_D^{20} +6^\circ$ (с 0.5, CHCl_3), т.пл. 95–96°C (из этанола), коричневый осадок ИК спектр, ν , см^{-1} : 3078, 3061, 3050, 2962, 2926, 2874, 2854, 2216, 2195, 1742, 1726, 1713, 1626, 1597, 1576, 1485, 1441, 1392, 1355, 1317, 1302, 1178, 1141, 1121, 1105, 1090, 1070, 1045, 1026, 935, 914, 881, 826, 814, 756, 723, 688. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 251 (4.39), 291 (4.20), 309 (4.28), 330 (4.22), 354 (3.72). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.82, 1.12 [по 3H, оба д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7], 2.29 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 6.24 (1H, д, H6, J 9.4), 6.92 (1H, с, H9), 7.33 (3H, м, H2',4',6'), 7.43 (2H, м, H3',5'), 7.61 (1H, д, H5, J 9.4), 7.71 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.83, 19.01 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 31.25 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$],

74.02 (C1a), 81.39 (C1b), 91.13 (C2), 101.06 (C9), 114.29 (C2',6'), 114.78 (C6), 115.61 (C4a), 117.87 (C3a), 119.36 (C4'), 124.50 (C4), 130.49 (C1'), 134.19 (C3',5'), 143.89 (C5), 159.61 (C9a), 161.14 (C8a), 172.56 (C7), 199.66 (C3). М/z вычислено 344.1020 (C₂₂H₁₆O₄) найдено 344.1000. Вычислено, %: С 76.73; Н 4.68 найдено, %: С 76.39; Н 4.38.



2-Изопропил-2-[(4-метоксифенил)этинил]-2H-фуоро[3,2-

g]хромен-3,7-дион 96b. Выход 75% (0.56 г). Желтый осадок. $[\alpha]_D^{20}$

+5.2° (с 0.5, CHCl₃), т.пл. 103–104°C (из этанола). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3035, 2999, 2956, 2931, 2835, 2251, 2190, 1742, 1717, 1626, 1605,

1576, 1508, 1462, 1441, 1290, 1247, 1174, 1137, 1107, 1085, 1030, 908,

829, 729. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 232 (4.11), 253 (4.29), 269 (4.23), 281 (4.20),

299 (4.15), 320 (4.09), 343 (4.06), 355 (3.92). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц):

0.87, 1.15 [по 3H, оба д, (CH₃)₂CH, J 7], 3.46 [1H, м, (CH₃)₂CH], 3.80 (3H, с, OMe), 6.32 (1H,

д, H6, J 9.4), 6.83 (2H, дд, H2',6'), 7.00 с (1H, H9), 7.43 (2H, дд, H3',5'), 7.68 (1H, д, H5, J

9.4), 7.77 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.61, 18.62 [(CH₃)₂CH], 31.03

[(CH₃)₂CH], 55.28 (CH₃), 72.89 (C1a), 81.18 (C1b), 90.91 (C2), 100.82 (C9), 114.07 (C3',5'),

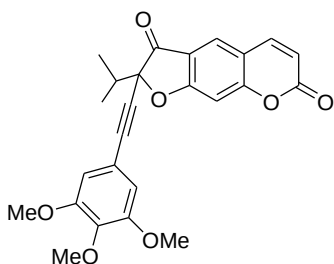
114.53 (C6), 117.18 (C3a), 119.13 (C4a), 124.27 (C4), 131.40 (C1'), 133.96 (C2',6'), 143.48

(C5), 159.45 (C8a), 160.16 (C4'), 160.90 (C9a), 173.81 (C=O), 199.39 (C=O). Вычислено для

C₂₃H₁₈O₅. %: С 73.79; Н 4.85 Найдено, %: С 73.46; Н 5.05.

2-изопропил-2-[(3,4,5-триметоксифенил)этинил]-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 96с.

Выход 62% (0.538 г), желтый осадок. Т.пл. 101–102 °С (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν ,



см⁻¹: 2974, 2927, 2879, 2852, 2150, 1732, 1664, 1626, 1531,

1481, 1411, 1390, 1353, 1286, 1253, 1126, 1095, 1039, 970, 948,

916, 866, 827, 734, 661. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$):

257 (4.56), 297 (4.3), 307 (4.27), 348 (4.11). Спектр ЯМР ¹H

(400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.98, 1.28 (6H, оба д, J = 6.9 Гц,

2xCH₃), 2.46 (1H, м, CH-(CH₃)₂), 3.84 (9H, все с, 3 × OCH₃), 6.34 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-6),

6.96 (1H, с, H-9), 7.04 (2H, с, H-2',6'), 7.68 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5), 7.87 (1H, с, H-4). Спектр

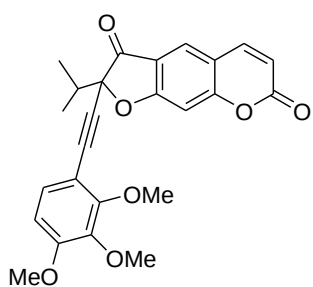
ЯМР ¹³C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 16.5 (CH₃), 17.4 (CH₃), 36.4 (CH), 56.0 (3C-CH₃), 72.1

(C-1a), 82.6 (C-1b), 99 (C-2), 101.4 (C-9), 106.5 (C-2',C-6'), 115.2 (C-6), 115.6, 115.5 (C-

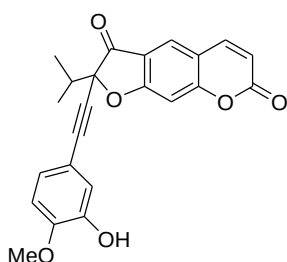
3a,4a), 119.4 (C-1'), 125.8 (C-4), 131.5 (C-4'), 143.0 (C-5), 153.4 (C-8a), 155.8 (C-3', C-5'),

158.6 (C-7), 169.4 (C-9a), 193.8 (C-3). Вычислено для C₂₅H₂₂O₇, %: С, 69.12; Н, 5.10;

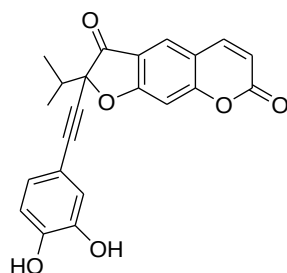
найденно С, 69.29; Н, 5.02.



2-изопропил-2-[(2,3,4-триметоксифенил)этинил]-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 96d. Выход 65% (0.560 г), коричневый осадок. Т.пл. 101–102 °С (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3066, 2976, 2939, 2861, 2189, 1737, 1679, 1625, 1487, 1423, 1388, 1352, 1286, 1224, 1141, 1122, 1093, 1022, 983, 943, 866, 825, 790, 734, 691. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 257 (4.42), 297 (4.17), 307 (4.14), 348 (3.97). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.91, 1.31 (6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃), 2.50 [1H м, CH-(CH₃)₂], 3.82 (3H, с, OCH₃), 3.88 (3H, с, OCH₃), 3.97 (3H, с, OCH₃), 6.34 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-6), 6.70 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-5'), 6.99 (1H, с, H-9), 7.52 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-6'), 7.72 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5), 7.90 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 16.6 (CH₃), 17.5 (CH₃), 36.4 (CH), 56.0 (OCH₃), 60.8 (OCH₃), 62.2 (OCH₃), 71.6 (C-1a), 82.3 (C-1b), 98.9 (C-2), 101.5 (C-9), 107.2 (C-5'), 115.4 (C-3a,4a), 115.3 (C-6), 115.6, 123.1 (C-1'), 124.0 (C-6'), 125.9 (C-4), 141.4 (C-3'), 143.1 (C-5), 156.7 (C-2'), 158.8 (C-4'), 159.1 (C-8a), 161.1 (C-7), 169.5 (C-9a), 192.6 (C-3). Вычислено для C₂₅H₂₂O₇, %: C, 69.12; H, 5.10; найдено C, 69.49; H, 5.12.

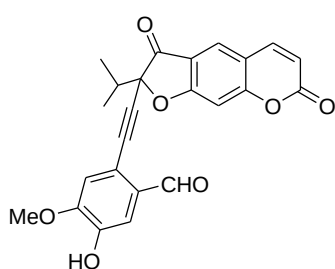


2-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)этинил]-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 96e. Выход 48% (0.374 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3467, 3086, 3062, 3030, 2976, 2923, 2850, 2191, 1751, 1660, 1625, 1600, 1494, 1419, 1353, 1267, 1207, 1149, 1110, 1066, 1028, 977, 935, 806, 752, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 258 (4.52), 295 (3.96), 307 (3.88), 351 (3.93). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.09, 1.20 (6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃), 3.03 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.79 (3H, с, OCH₃), 6.05 (1H, с, OH), 6.40 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-6), 6.92 (1H, д, J = 7.8 Гц, H-5'), 6.97 (1H, дд, J = 7.8, 1.8 Гц, H-6'), 6.98 (1H, с, H-9), 6.99 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-2'), 7.66 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5), 7.85 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.2 (CH₃), 17.4 (CH₃), 30.1 (CH), 54.1 (OCH₃), 73.5 (C-1a), 82.4 (C-1b), 96.1 (C-2), 100.1 (C-9), 112.4 (C-6), 113.1 (C-5'), 113.4 (C-3a), 115.2 (C-4a), 118.1 (C-1'), 120.5 (C-2'), 123.1 (C-6'), 125.7 (C-4), 142.3 (C-5), 147.9 (C-3'), 149.1 (C-4'), 156.6 (C-8a), 158.1 (C-7), 172.6 (C-9a), 195.5 (C-3). Вычислено для C₂₃H₁₈O₆, %: C, 70.76; H, 4.65; найдено C, 70.39; H, 4.92.



2-[(3,4-дигидроксифенил)этинил]-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 96f. Выход 44% (0.330 г), желтый осадок. Т.пл. 84–86 °С (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340, 3320, 3087, 3071, 2974,

2929, 2879, 2852, 2114, 1732, 1664, 1625, 1595, 1531, 1390, 1353, 1286, 1253, 1126, 1095, 1039, 948, 866, 827, 735. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 256 (4.4), 303 (3.92), 348 (3.87). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.96, 1.37 (6H, д, J = 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.55 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 6.40 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-6), 7.05 (1H, с, H-9), 7.46 (1H, д, J 1.8 Гц, H-2'), 7.52 (1H, дд, J = 8.0, 1.8 Гц, H-6'), 7.66 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 7.73 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5), 7.93 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.6 (CH₃), 16.0 (CH₃), 31.1 (CH), 73.9 (C-1a), 81.9 (C-1b), 98.6 (C-2), 101.4 (C-9), 115.7 (C-3a), 116.0 (C-6), 116.7 (C-4a), 117.8 (C-1'), 120.2 (C-5'), 122.7 (C-2'), 124.1 (C-4), 126.1 (C-6'), 143.3 (C-5), 158.5 (C-8a), 159.3 (C-3'), 160.4 (C-4'), 161.9 (C-7), 171.8 (C-9a), 191.9 (C-3). Вычислено для C₂₂H₁₆O₆: C, 70.21; H, 4.29; найдено C, 70.49; H, 4.20.



2-[(5-формил-3-гидрокси-3-метоксифенил)этинил]-2-

изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион **96g**. Выход 59%

(0.493 г), коричневый осадок. Т.пл. 91–93 °С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456, 3155, 3065, 2978, 2939, 2881, 2839, 2112, 1738, 1680, 1626, 1582, 1554, 1487, 1423, 1389, 1352, 1286, 1260, 1250, 1225, 1201, 1141, 1122, 1094, 1043, 1022, 984, 970, 943, 916, 866, 826,

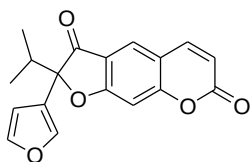
790, 760, 735, 690, 6800. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 253 (4.21), 328 (3.45), 350 (3.15). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.91, 1.29 (6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃), 2.48 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.77 (3H, с, OCH₃), 6.32 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.96 (1H, с, H-9), 7.43 (1H, уш.с, H-4'), 7.50 (1H, уш.с, OH), 7.60 (1H, с, H-6'), 7.69 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 7.88 (1H, с, H-4), 9.91 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.2 (CH₃), 15.6 (CH₃), 33.7 (CH), 55.4 (OCH₃), 71.3 (C-1a), 80.2 (C-1b), 98.3 (C-2), 101.1 (C-9), 115.4 (C-3a), 115.7 (C-6), 116.4 (C-4'), 118.3 (C-4a), 119.5 (C-1'), 121.5 (C-6'), 125.7 (C-4), 133.6 (C-5'), 143.1 (C-5), 156.6 (C-3'), 158.9 (C-2'), 161.6 (C-7), 165.1 (C-8a), 171.5 (C-9a), 191.6 (CHO), 192.3 (C-3). Вычислено для C₂₄H₁₈O₇, %: C, 68.90; H, 4.34; найдено C, 68.69; H, 4.56.

Реакции кросс-сочетания ореозелона **5** с борными кислотами **13-15**, **98a-c**. а) К

раствору 0.5 г (2 ммоль) ореозелона **5** в токе аргона в 5 мл ТГФ при перемешивании добавили 0.456 г (2.4 ммоль) тозилхлорида, 17 мг (5 мол%) Pd(PPh₃)₄ и смесь кипятили 4 ч (контроль ТСХ). Затем в реакционную смесь добавили 0.49 г (4 ммоль) соответствующей борной кислоты, 0.05 г (10 мол%) Bu₄NBr, 1.27 г (6 ммоль) K₂CO₃ и смесь кипятили 4 ч (контроль ТСХ), охладили, добавили 10 мл воды, продукт реакции экстрагировали хлористым метиленом (4×5 мл), экстракт высушили над MgSO₄ и упарили. После

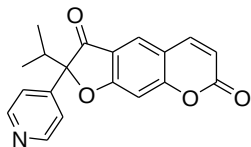
хроматографирования на колонке с силикагелем и кристаллизации из этанола получили соединения **99c,d**.

b) К раствору 0.5 г (2 ммоль) ореозелона **5**, 0.47 г (2.5 ммоль) тозилхлорида и 0.011 г (5 мол%) Pd(dppf)Cl₂ в ацетонитриле (6 мл) добавили (4 ммоль) соответствующей борной кислоты, 0.05 г (10 мол%) Bu₄NBr, 1.27 г (6 ммоль) K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали в токе аргона при 80°C в течение 4 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) к реакционной смеси добавили 10 мл воды, продукт реакции экстрагировали хлористым метиленом (4×5 мл), экстракт высушили над MgSO₄ и упарили. После хроматографирования на колонке с силикагелем и кристаллизации из этанола и диэтилового эфира получили продукты **99a-d**. Дополнительно перекристаллизацией из ацетона выделили соединение **22**.



2-Изопропил-2-(фуран-3-ил)-2H-фуоро[3,2-*g*]-хромен-3,7-дион 99a.

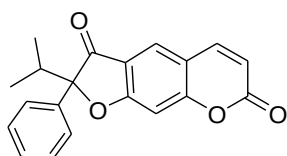
Получен по методу b) с выходом 57% (0.35 г). Т.пл. 100–101°C (эфир), белый осадок. $[\alpha]_D^{20} +3.2^\circ$ (с 0.5, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3082, 3066, 2974, 2934, 2876, 1732, 1630, 1584, 1564, 1502, 1467, 1430, 1398, 1387, 1369, 1356, 1335, 1283, 1227, 1157, 1126, 1100, 1072, 1055, 1013, 997, 934, 902, 878, 824, 814, 743, 725, 689, 617, 601. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 204 (4.22), 249 (4.03), 253 (4.03), 270 (3.88), 290 (3.84), 299 (3.83), 349 (3.65). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.88, 1.26 [по 3H, д, (CH₃)₂CH, J 7], 2.44 [1H, м, (CH₃)₂CH], 6.32 (1H, д, H6, J 9.4), 6.46 (2H, с, H4'), 6.96 (1H, с, H9), 7.32 (2H, с, H3'), 7.60 (2H, с, H2'), 7.69 (1H, с, H5, J 9.4), 7.88 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 16.53 17.24 [(CH₃)₂CH], 36.34 [(CH₃)₂CH], 98.69 (C2), 101.77 (C9), 114.65 (C6), 115.07 (C5'), 115.53 (C3a), 115.73 (C4a), 124.04 (C4), 126.04 (C1'), 135.01 (C2'), 142.53 (C5), 143.34 (C4'), 159.24 (C9a), 160.99 (C8a), 169.54 (C7), 192.95 (C3). Вычислено для C₁₈H₁₄O₅, %: C 69.67; H 4.55 найдено, %: C 69.51; H 4.32.



2-Изопропил-2-(пиридин-4-ил)-2H-фуоро[3,2-*g*]-хромен-3,7-дион 99b.

Получен по методу b) с выходом 46%. После отделения соединения **22** (выход 38%) остаток растворили в 4 мл воды прибавили раствор 0.05 мл (0.0009 моль) бромистоводородной кислоты в 4 мл воды и оставили смесь при перемешивании на ночь. Выпавший желтый осадок отфильтровали, промыли эфиром и высушили. Получили 0.23 г (66%) гидробромида **99bb**. Т.пл. 232–233°C (из этанола). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3398, 3130, 3105, 3066, 2927, 2854, 1732, 1627, 1535, 1483, 1473, 1390, 1352, 1288, 1226, 1153, 1132, 1122, 1014, 912, 867, 829, 742, 675, 513. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 348 (3.70), 306 (3.65), 257 (4.21), 224 (3.79), 201 (4.35).

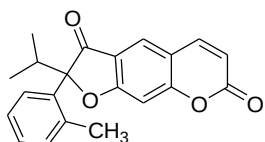
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86 д, 0.95 [по 3H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7], 3.29 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 6.15 (1H, д, H6, J 9.4), 6.78 (1H, с, H9), 7.62 (1H, с, H4), 7.73 (1H, д, H5, J 9.4), 7.90 (2H, д, H2',6'), 8.44 (2H, д, H3',5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.72 16.11 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 37.17 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 100.65 (C2), 102.54 (C9), 115.22 (C3a), 116.59 (C6), 117.69 (C4a), 124.93 (C1'), 126.42 (C4), 129.56 (C2',6'), 143.54 (C5), 147.14 (C3',5'), 159.04 (C9a), 162.56 (C8a), 170.96 (C=O), 190.35 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNO}_4$, %: C 56.88; H 3.77; Br 19.91; N 3.49; найдено, %: C 56.18; H 3.97; Br 19.88, N 3.35.



2-Изопропил-2-фенил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 99с.

Получен по методу а) с выходом 45% (0.288 г), по методу б) с выходом 78% (0.5 г), белый осадок. Т.пл. 98–99°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3078, 3047, 3026, 2979, 2945, 1741, 1724, 1629, 1581,

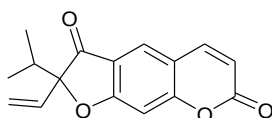
1481, 1467, 1442, 1390, 1352, 1307, 1284, 1145, 1101, 1018, 933, 837, 702, 626. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 348 (3.70), 308 (3.74), 260 (4.25), 221 (4.17), 200 (4.24), 193 (3.95). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.90, 1.30 [по 3H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7], 2.48 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 6.34 (1H, д, H6, J 9.7), 6.99 (1H, с, H9), 7.25–7.32 (5H, м, H2',3',4',5',6'), 7.72 (1H, д, H5, J 9.7), 7.90 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.60, 17.43 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 36.50 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 98.81 (C2), 101.84 (C9), 115.23 (C6), 115.66 (C3a), 115.74 (C4a), 122.48 (C3',5'), 126.03 (C4), 126.87 (C1'), 127.53 (C2',6'), 133.30 (C1'), 143.25 (C5), 159.15 (C9a), 161.06 (C8a), 169.60 (C7), 192.93 (C3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$, %: C 74.99; H 5.03 найдено, %: C 74.05; H 4.95.



2-Изопропил-2-(2-метилфенил)-2H-фуоро[3,2-g]-хромен-3,7-дион 99d.

Получен по методу б) с выходом 80% (0.53 г), желтый осадок. Т.пл. 96–97°C (из эфира). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3064, 2979, 2925,

2854, 1741, 1726, 1629, 1598, 1581, 1483, 1440, 1392, 1353, 1299, 1282, 1253, 1145, 1116, 1101, 1076, 1018, 933, 918, 837, 734, 723, 686, 626. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 227 (4.17), 236 (4.23), 255 (4.34), 296 (3.96), 310 (3.90), 344 (3.80), 354 (3.80). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.95, 1.37 [по 3H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7], 2.54 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.78 (3H, с, CH_3), 6.37 (1H, д, H6, J 9.4), 7.03 (1H, с, H9), 7.23 (2H, м, H4',5'), 7.42 (1H, д, H5, J 9.4), 7.72 (1H, д, H6'), 7.92 (1H, с, H4), 8.17 (1H, д, H3'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.70, 17.55 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 23.05 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 36.49 (CH_3), 98.90 (C2), 101.63 (C9), 115.40 (C6), 115.69 (C3a), 115.73 (C4a), 125.08 (C4), 125.95 (C6'), 130.47 (C5'), 131.32 (C1'), 132.08 (C3'), 132.98 (C4'), 137.13 (C2'), 143.07 (C5), 158.88 (C9a), 161.15 (C8a), 169.61 (C7), 192.69 (C3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$, %: C 75.43; H 5.43 найдено, %: C 74.94; H 5.41.

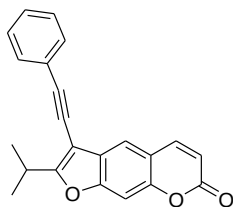


2-Изопропил-2-винил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 99е.

Получен по методу а) в следовых количествах, выделено соединение **22** с выходом 93%, по методу б) с выходом 19% (0.03 г), соединение **22** выделено с выходом 76%. Соединение **99е**, белый осадок. Т.пл. 93–94°C (из эфира). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398, 3066, 2927, 2854, 1732, 1627, 1573, 1535, 1483, 1473, 1390, 1352, 1288, 1226, 1193, 1132, 1122, 1014, 912, 867, 829, 742, 675, 609. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 343 (3.76), 310 (3.89), 277 (4.04), 255 (4.24), 236 (4.12), 225 (4.00), 190 (3.97). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.93, 1.33 [по 3H, оба д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7], 2.51 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 4.97 (2H, д, H2'), 5.39 (1H, д, H1'), 6.36 (1H, д, H6, J 9.4), 7.02 (1H, с, H9), 7.71 (1H, д, H5, J 9.4), 7.92 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.79, 17.64 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 36.65 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 99.99 (C2), 101.79 (C9), 115.45 (C6), 115.85 (C3a), 115.96 (C4a), 120.95 (C2'), 127.75 (C4), 139.72 (C1'), 143.47 (C5), 159.37 (C9a), 161.28 (C8a), 169.82 (C=O), 193.15 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$, %: C 71.10; H 5.22 найдено, %: C 70.92; H 5.26.

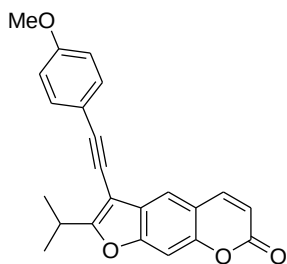
Общая методика взаимодействия трифлата ореозелона 100 с арилацетиленами 95а-к. Метод а) К раствору 200 мг (0.5 ммоль) трифлата ореозелона **100** в 5 мл бензола в токе аргона прибавили 0.75 ммоль соответствующего ацетилена, 2 мг CuI (2 мол. %), 14 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 мол.%), 0.14 мл (1.4 экв.) NEt_3 . Реакционную смесь перемешивали 8.5 ч при 70°C. После охлаждения добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4*5 мл), объединенные органические слои высушили и упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - хлороформ-хлороформ:этанол 50:1) выделяли соответствующие 3-алкинилфуорокумарины **101а-к**.

2-Изопропил-3-(фенилэтинил)-7H-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он 101а. Выход 75% (0.123 г), коричневый осадок. Т.пл. 107-108°C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3051, 2933, 2926, 2866, 2147, 1730, 1626, 1578, 1486, 1431, 1388, 1356, 1286, 1250, 1211, 1198,



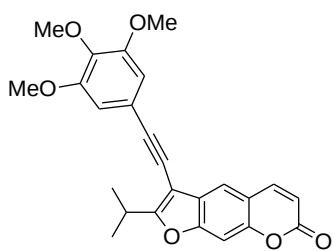
1140, 1101, 1059, 1047, 1026, 914, 870, 822, 754, 729, 690. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.46), 228 (4.43), 247 (4.47), 288 (4.30), 296 (3.76), 306 (4.37), 327 (4.41). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.24 [6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J = 7 Гц], 3.43 [1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.37 (1H, д, H-6, J = 9.7 Гц), 7.06 (1H, с, H-9), 7.38 (1H, с, H-4), 7.40 (2H, м, H3', 5'), 7.47 (1H, д, H-4'), 7.52 (2H, м, H 2', 6'), 7.92 (1H, д, H-5, J = 9.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.16 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 27.07 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 85.23 (C1a), 92.26 (C1b), 95.96 (C3), 98.42 (C9), 106.69 (C3a), 114.05 (C6), 115.54 (C4), 116.61 (C4a), 127.70 (C3', C5'), 127.81 (C4'), 128.33

(C2', C6'), 129.62 (C1'), 142.46 (C5), 152.21 (C8a), 153.01 (C9a), 156.60 (C2), 160.60(C7). M/z вычислено: 358.1196 (C₂₃H₁₈O₄), найдено 358.1200.



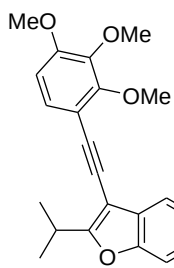
2-изопропил-3-(4-метоксифенил)этинил)-7H-фуро[3,2-g]хромен-7-он 101b.

Выход 78% (0.140 г), желтый осадок. Т.пл. 102–103°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3049, 2999, 2976, 2925, 2839, 2135, 1732, 1633, 1600, 1562, 1504, 1460, 1431, 1389, 1346, 1292, 1252, 1211, 1190, 1167, 1138, 1113, 1047, 1028, 960, 870, 841, 820, 781, 760, 735, 721, 692, 666. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 234(4.5), 252(4.6), 283(4.48), 300(4.51), 320(4.53), 342(4.47). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.38 [6H, д, (CH₃)₂CH, J = 7 Гц], 3.25 (1H, м, (CH₃)₂CH], 3.81 (3H, с, OMe), 6.41 (1H, д, H-6, J = 9.6 Гц), 6.85 (2H, дд, H-3', 5', J = 7.4 Гц), 6.88 (1H, с, H-9), 7.44 (2H, д, H-2', 6', J = 7.4 Гц), 7.58 (1H, с, H-4), 7.79 (1H, д, H-5, J = 9.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.25 [(CH₃)₂CH], 25.90 [(CH₃)₂CH], 55.35 (OCH₃), 86.26 (C1a), 91.60 (C1b), 96.70 (C3), 98.42 (C9), 106.27 (C3a), 114.72 (C6), 115.66 (C4), 116.61 (C4a), 113.62 (C3', C5'), 117.71 (C1'), 132.61 (C2', C6'), 142.46 (C5), 152.14 (C8a), 153.11 (C9a), 156.91 (C2), 159.93 (C4'), 160.36 (C7). M/z вычислено 358.1196 для C₂₃H₁₈O₄ найдено 358.1200.



2-изопропил-3-[(3',4',5'-триметоксифенил)этинил]-7H-фуро[3,2-g]хромен-7-он 101с.

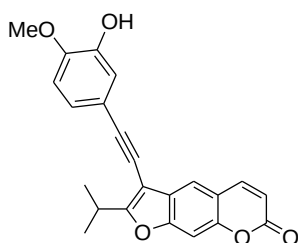
Выход 72% (0.12 г), коричневый осадок. Т.пл. 113–114°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3051, 2979, 2927, 2555, 2472, 2096, 1732, 1716, 1622, 1602, 1597, 1469, 1431, 1386, 1363, 1276, 1251, 1193, 1139, 1095, 1043, 958, 869, 850, 819, 740. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 201 (4.09), 217 (3.69), 228(3.65), 247 (3.75), 306 (3.75), 327 (3.73), 351 (2.88), 362 (2.85). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.38 (6H, д, (CH₃)₂CH, J 6.9), 3.25 (1H, м, CH-(CH₃)₂), 3.91 (9H, с, 3xOCH₃), 6.40 (1H, д, H6, J 9.8), 7.10 (2H, с, H2', 6'), 7.40 (1H, с, H9), 7.56 (1H, с, H4), 7.78 (1H, д, H5, J 9.8). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.25 (2CH₃), 25.88 (CH), 56.19 (2 × OCH₃), 60.92 (OCH₃), 86.27 (C1a), 94.35(C1b), 98.07 (C3), 100.47 (C9), 106.61 (C2', 6'), 113.90(C6), 116.11 (C4a), 118.93 (C4), 126.45 (C3a), 139.97(C1'), 143.51 (C5), 152.20, 153.01 (C8a, 9a), 153.56(C3', 5'), 154.05 (C4'), 156.85 (C2), 160.32 (C7). Вычислено для C₂₅H₂₂O₆, %: C, 71.76; H, 5.30 найдено (%): C, 71.56; H, 5.22.



2-изопропил-3-[(2,3,4-триметоксифенил)этинил]-7H-фуро[3,2-g]хромен-7-он 101d.

Выход 73% (0.122 г), коричневый осадок.

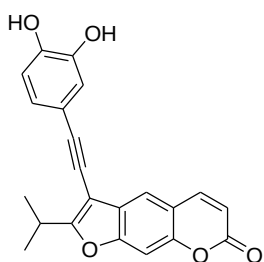
Т.пл. 121–122 °С (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3051, 2979, 2927, 2854, 2472, 2118, 1732, 1622, 1603, 1580, 1514, 1470, 1386, 1363, 1321, 1277, 1252, 1213, 1194, 1167, 1140, 1115, 1096, 1068, 1043, 980, 959, 935, 916, 870, 850, 820, 770, 750, 741, 702, 677. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 249 (3.65), 306 (3.75), 327 (3.73), 351, 355(2.85). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.35, 1.37 [6H, оба д, J = 7.0 Гц, 2xCH₃], 3.25 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.86 (3H, с, OCH₃), 3.92 (3H, с, OCH₃), 4.01 (3H, с, OCH₃), 6.40 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.72 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-5'), 6.98 (1H, с, H-9), 7.59 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-6'), 7.79 (1H, с, H-4), 7.80 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.3, 20.5 (2xCH₃), 25.9 (CH), 56.1, 60.9, 62.3 (3xOCH₃), 86.5 (C-1a), 94.0 (C-1b), 95.5 (C-3), 97.5 (C-9), 107.3 (C-5'), 100.5 (C-4a), 111.1 (C-6), 116.6 (C-3a), 118.9 (C-1'), 124.2 (C-6'), 126.5 (C-4), 141.6 (C-3'), 143.5 (C-5), 152.0 (C-9a), 153.1 (C-8a), 154.1, 154.7 (C-2',4'), 156.9 (C-2), 159.2 (C-7). Вычислено для C₂₅H₂₂O₆, %: C, 71.76; H, 5.30; найдено C, 71.49; H, 5.12.



3-((3-гидрокси-4-метоксифенил)этинил)-2-изопропил-7H-

фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он **101e**. Выход 65% (0.09 г), желтый осадок.

Т.пл 98–99 °С (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3325, 2979, 2927, 2555, 2472, 2104, 1732, 1716, 1622, 1602, 1514, 1469, 1431, 1363, 1276, 1251, 1193, 1139, 1095, 1043, 958, 869, 850, 819, 740. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (4.67), 217 (4.28), 228(4.24), 247 (4.34), 306 (4.33), 327 (4.32), 351 (3.46), 362 (3.44). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.24 (6H, д, (CH₃)₂CH, J 6.9), 3.13 (1H, м, CH-(CH₃)₂), 3.82 (3H, с, OCH₃), 6.30 (1H, д, H6, J 9.6), 6.80 (1H, д, H5', J 8.5), 7.15 (1H, с, H9), 7.27 (1H, дд, H2', J 1.8), 7.28 (1H, дд, H6', J 8.5, 1.8), 7.45 (1H, с, H4), 7.70 (1H, д, H5, J 9.6), 8.51 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.18 (2 × CH₃), 25.85 (CH), 57.22 (OCH₃), 86.73 (C1a), 94.09 (C1b), 96.96 (C3), 100.45 (C9), 106.14 (C5'), 110.27 (C6), 115.52 (C1'), 118.27, 118.97 (C3a,4a), 121.23 (C2'), 123.41 (C4), 126.10 (C6'), 143.86 (C5), 148.58 (C3'), 152.09 (C8a), 152.98 (C9a), 155.93 (C4'), 156.94 (C2), 160.62 (C7). Вычислено для C₂₃H₁₈O₅, %: C, 73.79; H, 4.85 найдено: C, 74.06; H, 4.52.



3-[(3,4-дигидроксифенил)этинил]-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-

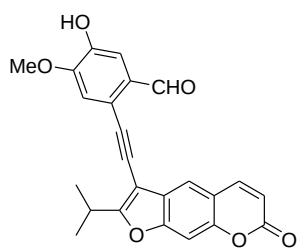
g]хромен-7-он **101f**. Было получено согласно общей методике с

выходом 42% (0.06 г) и взаимодействием 3-этинил-2-изопропилпсоралена **102a** (0.1 г, 0.4 ммоль), 3,4-

дигидроксибромбензола (0.083 г, 0.44 ммоль), в бензоле 1.5 мг CuI (2

мол %), 11 мг (4 мол %) of Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.076 мл (1.4 экв, 0.55 ммоль) of Et₃N в 5 мл бензола в токе аргона. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 10 ч (контроль ТСХ).

После охлаждения к раствору прибавили 3 мл воды, проэкстрагировали смесь хлористым метиленом (5×4 мл), высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из эфира получили 68% (0.098 г) продукта **101f**. Желтый осадок. Т.пл. 104–105 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450, 3327, 3051, 2980, 2880, 2556, 2472, 2096, 1732, 1716, 1697, 1620, 1590, 1550, 1514, 1431, 1364, 1278, 1253, 1213, 1191, 1160, 1140, 1095, 1041, 980, 950, 876, 860, 849, 825, 770, 754, 740, 685, 650. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 252 (3.64), 309 (3.94), 339 (3.43), 355. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.38, 1.40 (6H, оба д, J = 7.0 Гц, CH_3), 3.30 [1H, м, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$], 4.09 (2H, уш.с, OH), 6.32 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-6), 7.07 (1H, с, H-9), 7.26 (1H, д, J = 2.0 Гц, H-2'), 7.32 (1H, дд, J = 8.0, 2.0 Гц, H-6'), 7.46 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 7.77 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-5), 7.80 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.0, 20.1(2х CH_3), 25.8 (CH), 86.4 (C1a), 94.0 (C1b), 100.3 (C3), 102.8 (C9), 112.3 (C4a), 115.2 (C6), 115.3(C3a), 116.5 (C1'), 120.2 (C5'), 121.2 (C4), 124.5 (C2'), 126.2 (C6'), 144.2 (C5), 145.9 (C3'), 147.4 (C4'), 152.1 (C9a), 155.3 (C8a), 160.4 (C2), 161.3 (C7). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_5$, %: C, 73.33; H, 4.48; найдено C, 73.30; H, 4.55.



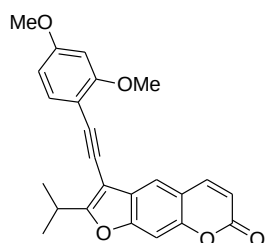
3-[(5-формил-3-гидрокси-3-метоксифенил)этинил]-2-

изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он **101g**. Выход 70% (0.085 г). Т.пл. 110–112 °С (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3430, 3325, 2989, 2880, 2713, 2472, 2046, 1944, 1782, 1732, 1716, 1697, 1620, 1602, 1514, 1469, 1431, 1363, 1315, 1278, 1253, 1220, 1191, 1139, 1095, 1041, 1020, 980, 904, 860, 848, 769, 754, 695, 650,

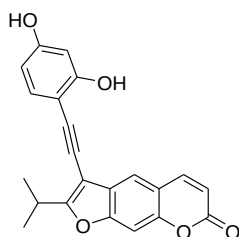
600. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 246(3.92), 305 (плечо), 329(3.63), 355(2.81). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.39, 1.42 (6H, оба д, J = 7.0 Гц, 2х CH_3), 3.29 [1H, м, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$], 3.98 (3H, с, OCH_3), 6.36 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 7.09 (1H, с, H-9), 7.44 (1H, с, H-4'), 7.50 (1H, с, OH), 7.60 (1H, с, H-6'), 7.75 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 7.82 (1H, с, H-4), 10.01 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.5, 20.6 (2х CH_3), 26.2 (CH), 60.6 (OCH_3), 85.6 (C1a), 91.0 (C1b), 99.5 (C3), 104.4 (C9), 115.8 (C3a), 116.3 (C6), 116.9 (C4'), 118.9 (C4a), 119.8 (C1'), 120.6 (C6'), 128.7 (C4), 132.2 (C5'), 143.9 (C5), 150.7 (C3'), 152.5 (C-8a), 153.1 (C9a), 154.6 (C2'), 159.2 (C2), 160.7 (C7), 191.8 (CHO). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_6$, %: C, 71.64; H, 4.51; найдено C, 71.30; H, 4.58.

3-((2,4-диметоксифенил)этинил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он **101h**. Выход

67% (0.2 г), светлый осадок. Т.пл. 101–102°С (эфир). ИК спектр, ν ,

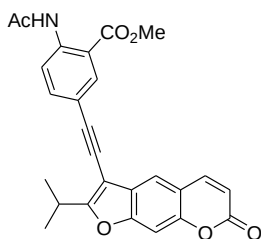


см⁻¹: 3051, 2962, 2925, 2854, 2202, 1730, 1625, 1597, 1577, 1485, 1431, 1388, 1355, 1250, 1211, 1198, 1140, 1101, 1068, 1047, 982, 914, 869, 821, 780, 754, 729, 688. УФ спектр (EtOH), λ_{макс}, нм (lge): 226(4.12), 231(4.14), 252(4.32), 287(3.87), 297(3.83), 340(3.77), 356(3.66). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.36 [6H, д, (CH₃)₂CH, J = 6.9 Гц], 3.23 [1H, м, (CH₃)₂CH], 3.77 (3H, с, OCH₃), 3.85 (3H, с, OCH₃), 6.32 (1H, д, H₆, J = 9.8 Гц), 6.42 (1H, дд, H-5', J = 7.8, 1.8 Гц), 7.00 (1H, с, H₉), 7.11 (1H, д, H-3', J = 1.8 Гц), 7.57 (1H, с, H₄), 7.63 (1H, д, H₆', J = 7.8 Гц), 7.79 (1H, д, H₅, J = 9.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), CDCl₃, δ, м. д.: 20.24 [(CH₃)₂CH], 25.90 [(CH₃)₂CH], 55.50, 55.98 (2xOCH₃), 83.34 (C1a), 90.80 (C1b), 95.08 (C3), 98.59 (C9), 99.84 (C3'), 110.51 (C5'), 105.88 (C3a), 115.54 (C6), 116.62 (C4a), 119.18 (C4), 119.50 (C1'), 133.05 (C6'), 143.68 (C5), 151.90 (C8a), 153.35 (C9a), 156.71 (C2), 160.45 (C4'), 160.96 (C7), 162.42 (C2'). Вычислено для C₂₄H₂₀O₅ %: C 74.21; H 5.19 найдено, %: C 73.97; H 5.01.



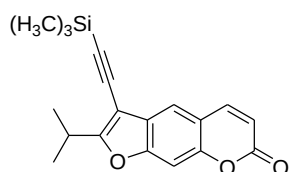
3-((2,4-дигидроксифенил)этинил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он 101i. Выход 53% (0.150 г), желтый осадок. Т.пл. 97–98°C (изопропиловый спирт). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3261, 3066, 2979, 2879, 2216, 1732, 1716, 1626, 1609, 1578, 1489, 1474, 1431, 1388, 1340, 1298, 1288, 1250, 1213, 1198, 1167, 1142, 1115, 1068, 1047, 962, 935, 870, 840, 820, 774, 758, 740, 679. УФ спектр (EtOH), λ_{макс}, нм (lge): 223(3.94), 232(4.06), 236(4.07), 252(4.28), 277(3.87), 283(3.89), 297(3.78), 340(3.72), 354(3.62). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.42 [6H, д, (CH₃)₂CH, J = 6.9 Гц], 3.31 [1H, м, (CH₃)₂CH], 3.86 (2H, с, OH, J_{1/2w} = 19.4 Гц), 6.36 (1H, д, H₆, J = 9.6 Гц), 6.88 (1H, дд, H-5', J = 7.2, 1.6 Гц), 7.04 (1H, с, H₉), 7.45 (1H, д, H-3', J = 1.6 Гц), 7.46 (1H, д, H-6', J = 7.2 Гц), 7.62 (1H, с, H₄), 7.84 (1H, д, H₅, J = 9.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), CDCl₃, δ, м. д.: 20.01 [(CH₃)₂CH], 25.76[(CH₃)₂CH], 88.74 (C1a), 90.82 (C1b), 94.72 (C3), 100.34 (C9), 102.34 (C3a), 103.90 (C1'), 103.94 (C3'), 106.80 (C5'), 114.86(C4a), 118.97 (C6), 120.14 (C4), 129.86(C6'), 144.05 (C5), 151.89 (C8a), 152.93 (C9a), 157.53 (C2), 160.04 (C4'), 160.46 (C2'), 161.10 (C7). Вычислено для C₂₂H₁₆O₅ %: C 73.33; H 4.48 найдено, %: C 72.97; H 4.52.

метил



2-ацетиламино-5-[(2-изопропил-7-оксо-7H-фуоро[3,2-g]хромен-3-ил)этинил]бензоат 101k. Выход 57% (0.2 г), желтый осадок. Т.пл. 121–122°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3433, 3060, 3049, 2968, 2922, 2850, 2156, 1745, 1732, 1700, 1680, 1628, 1600, 1580, 1497, 1465, 1431, 1420, 1388, 1348, 1300, 1286, 1250, 1213, 1198, 1140, 1115, 1070, 1047,

1000, 976, 956, 905, 870, 820, 780, 752, 737, 708, 691. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lge): 252(4.36), 284(3.99), 298(3.93), 336(3.81), 361(3.57). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.35 [6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J = 6.9 Гц], 2.21 (3H, с, CH_3CO), 3.25 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 3.90 (3H, с, OCH_3), 6.39 (1H, д, H6, J = 9.6 Гц), 7.09 (1H, с, H9), 7.55 (1H, с, H4), 7.57 (1H, дд, H-6', J = 7.8, 2.0 Гц), 7.77 (1H, д, H5, J = 9.6 Гц), 8.12 (1H, д, H-2', J = 2.0 Гц), 8.64 (1H, д, H-5', J = 7.8 Гц), 11.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl_3 , δ , м. д.: 20.09 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 25.29 (CH_3CO), 25.75 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 52.32 (OCH_3), 85.97 (C α), 91.18 (C β), 98.43(C3), 100.32 (C9), 108.56 (C3a), 115.39 (C3'), 115.93 (C1'), 116.45 (C4a), 118.79 (C6), 119.96 (C4), 121.58 (C5'), 134.46 (C2'), 137.64 (C6'), 141.49 (C4'), 143.35 (C5), 152.06 (C8a), 152.87 (C9a), 156.77(C2), 160.16 (C7), 167.81 (C=O), 168.87 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_6$, %:C 70.42; H 4.77; N 3.16, найдено, %:C 70.54; H 4.50; N 3.06.



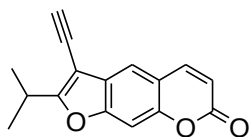
2-изопропил-3-[(триметилсилил)этинил]-7H-фуоро[3,2-g]хромен-

7-он 102. По общей методике метод а) выход продукта **102**

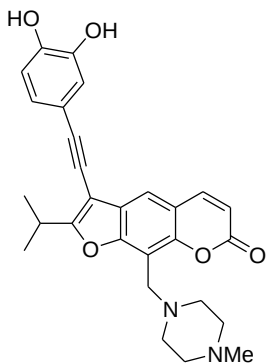
составил 58% (0.090 г). Метод б) К раствору трифлата ореозелона

99 (0.2 г, 0.5 моль) и триметилсилилацетилена (0.073 г, 0.75 ммоль)

в ТГФ (7 мл) добавили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (24 мг, 10 мол %) и свежеперегнанный диизопропиламин (0.2 мл, 1.5 ммоль, 3 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч (контроль ТСХ). После охлаждения в раствор добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5×4 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира было получено 75% (0.116 г) соединения **102**. Темный осадок. Т.пл. 94–96°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 2962, 2925, 2152, 1730, 1625, 1597, 1577, 1485, 1431, 1388, 1355, 1284, 1249, 1211, 1197, 1139, 1101, 1068, 1047, 914, 869, 754, 688. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lge): 222 (4.36), 251 (4.07), 294 (2.74), 338 (2.64). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.16 [9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 1.35, 1.38 (6H, оба, J = 7 Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 3.25 [1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.40 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-6), 7.40 (1H, с, H-9), 7.57 (1H, с, H-4), 7.79 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 9.5 ($3 \times \text{CH}_3$), 20.1, 20.3 (CH_3), 27.3 (CH), 89.2 (C-1a), 94.8 (C-1b), 96.2 (C-3), 98.6 (C-9), 106.9 (C-3a), 114.3 (C-6), 115.7 (C-4a), 115.8 (C-4), 116.8 (C-3), 142.7 (C-5), 152.4 (C-8a), 153.2 (C-9a), 159.0 (C-2), 160.8 (C-7). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Si}$: C, 70.34; H, 6.21; Si 8.66; найдено C, 69.98; H, 5.99; Si, 8.35.

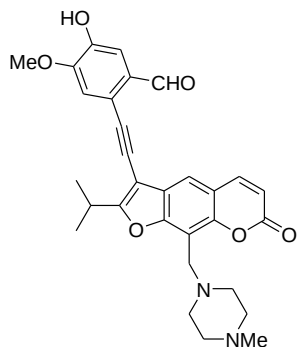


3-этинил-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он 102a. К раствору соединения **102** (0.1 г, 0.3 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили CsF (0.23 г, 1.5 моль) и бензилтриметиламмоний хлорид (0.028 г, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5 × 4 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира получили 66% (50 мг) продукта **101a**. Темный осадок. Т.пл. 82–83°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 3059, 2979, 2935, 2877, 2185, 1732, 1685, 1625, 1577, 1471, 1433, 1388, 1321, 1286, 1249, 1211, 1197, 1137, 1116, 1047, 869, 819, 721, 694. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lge): 224 (3.91), 250 (3.94), 285, 335 (3.34). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.25, 1.29 (6H, оба д, J = 7 Гц, 2xCH₃), 2.37 (1H, с, $\equiv$ CH), 3.19 [1H, м, CH(CH₃)₂], 6.32 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-6), 7.33 (1H, с, H-9), 7.50 (1H, с, H-4), 7.71 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.2, 20.4 (2xCH₃), 25.8 (CH), 80.5 (C-1a), 87.6 (C-1b), 96.1 (C-3), 100.4 (C-9), 107.3 (C-3a), 115.6 (C-6), 116.0 (C-4a), 116.4 (C-4), 116.6 (C-3), 143.5 (C-5), 152.2 (C-8a), 153.1 (C-9a), 156.9 (C-2), 160.2 (C-7). Вычислено для C₁₆H₁₂O₃, %: C, 76.18; H, 4.79; найдено C, 76.31; H, 5.09.



3-[(3,4-дигидроксифенил)этинил]-2-изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он 101l. Получен согласно общей методике из трифлата **11** (0.195 г, 0.4 ммоль) и 1-этинил-3,4-дигидроксибензола **95f** (0.060 г, 0.44 ммоль) с выходом 42%, желтый осадок. Т.пл. 118–120 °C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3437, 2967, 2922, 2851, 2111, 1732, 1635, 1628, 1585, 1511, 1496, 1465, 1431, 1388, 1348, 1319, 1250, 1213, 1198, 1140, 1114, 1095, 1047, 957, 870, 820, 737, 700, 626, 602. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lge): 250(3.76), 284 (2.65), 327 (3.20), 346 (2.78). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.33, 1.36 (6H, оба, J = 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.32 (3H, с, NCH₃), 2.38 (4H, м, H-3'',5''), 2.68 (4H, м, H-2'',6''), 3.25 [1H, м, CH(CH₃)₂], 4.46 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 4.58 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 6.27(1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.52 (1H, дд, J = 8.0, 2.0 Гц, H-6'), 6.64 (1H, д, J = 2.0 Гц, H-2'), 6.79 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 7.59 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 7.74 (1H, с, H-4), 8.00 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.1, 20.3 (CH₃), 25.9 (CH), 42.7 (NCH₃), 48.5 (CH₂N), 51.6(C-2'',6''), 53.4 (C-3'',5''), 85.3 (C-1a), 90.7 (C-1b), 99.2 (C-3), 104.4 (C-9), 115.0 (C-1'), 115.6 (C-3a), 116.0 (C-6), 116.6 (C-4a), 117.6 (C-5'), 122.0 (C-2'), 128.4 (C-4), 130.8 (C-6'), 143.5 (C-5), 147.1(C-2'),

148.7 (C-4'), 152.2 (C-8a), 153.0 (C-9a), 156.9 (C-2), 160.4 (C-7). Вычислено для $C_{28}H_{28}N_2O_5$,
%: C, 71.17; H, 5.97; N, 5.93; найдено C, 70.91; H, 6.02; N, 5.63.



3-[(5-формил-3-гидрокси-3-метоксифенил)этинил]-2-изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-7H-фуро[3,2-g]хромен-7-он 101m.

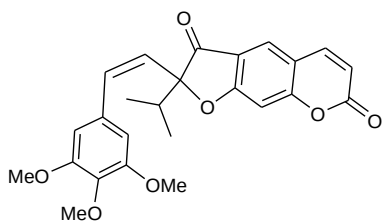
Получен согласно общей методике с выходом 58% (0.119 г), коричневый осадок. Т.пл. 104–105 °С (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3402, 3117, 3080, 2958, 2850, 2783, 2711, 2611, 2172, 2133, 1726, 1693, 1610, 1593, 1537, 1464, 1427, 1402, 1367, 1331, 1304, 1252, 1229, 1213, 1180, 1142, 1107, 1065, 1030, 993, 968, 908, 876, 845, 752, 741, 715, 667, 633, 621. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lge): 253 (3.81), 289 (2.52), 328 (3.11), 350 (3.08). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.36, 1.39 (6H, оба д, J = 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.38 (3H, с, NCH₃), 2.42 (4H, м, H-3'',5''), 2.65 (4H, м, H-2'',6''), 3.25 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 4.03 (3H, с, OCH₃), 4.41 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 4.48 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 6.41 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.89 (1H, с, H-4'), 7.41 (1H, с, OH), 7.44 (1H, с, H-6'), 7.57 (1H, с, H-4), 7.79 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 9.99 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.2, 20.5 (2xCH₃), 25.9 (CH), 42.5 (NCH₃), 48.2 (CH₂N), 51.5 (C-2'',6''), 52.9 (C-3'',5''), 58.3 (OCH₃), 85.2 (C-1a), 93.5 (C-1b), 100.5 (C-9), 104.2 (C-3), 115.5 (C-6), 115.7 (C-3a), 116.6 (C-4'), 118.9 (C-4a), 119.8 (C-1'), 120.5 (C-6'), 128.4 (C-4), 132.1 (C-5'), 143.5 (C-5), 150.6 (C-8a), 152.2 (C-9a), 153.4 (C-3'), 154.7 (C-2'), 156.9 (C-2), 160.4 (C-7), 189.3 (CHO). Вычислено для $C_{30}H_{30}N_2O_6$, %: C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44; найдено C, 69.79; H, 5.85; N, 5.16.

Общие методики восстановления алкинов 96a-g, 101a-k в алкены 97a-g, 104a-k.

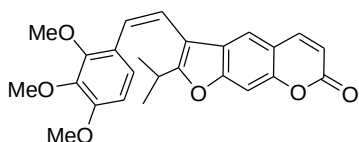
Метод с) К раствору 0.1 г соответствующего ацетилена и 0.17 г (0.0006 моль) изопропилата титана в 3 мл абсолютного ТГФ при -78°C прикапали 0.15 г (0.0024 моль) BuLi и оставили смесь при -78°C на 10 мин. Потом повысили температуру до комнатной и затем до 50°C и оставили смесь при нагревании на 1.5 ч. После реакционную смесь охладили, обработали водой, проэкстрагировали хлористым метиленом, высушили и упарили.

Метод d) К раствору 0.1 г (0.13 ммоль) соответствующего ацетилена в 3 мл абсолютного этанола прибавили 6 мг (2 мол.%) катализатора Линдлара, заполнили водородом и выдержали при перемешивании в токе водорода 20 ч. Затем реакционную смесь промыли водой, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x5 мл), высушили и упарили.

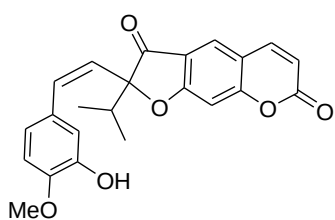
(Z)-2-изопропил-2-(3,4,5-триметоксистирил)-2H-фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 97с.



Получен по методу с) с выходом 42% (0.042 г), желтый осадок. Т.пл. 91–92°C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3047, 2974, 2935, 1736, 1701, 1628, 1585, 1474, 1390, 1356, 1286, 1226, 1195, 1120, 1034, 1011, 972, 900, 866, 840, 827, 756, 740, 700, 681. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 255 (4.44), 296 (4.07), 310 (4.01), 344 (плечо), 354 (3.9). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.88, 1.11 (6H, оба д, $J=6.9$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 3.20 [1H, м, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$], 3.83 (9H, с, $3 \times \text{OCH}_3$), 6.23 (1H, д, $J=9.2$ Гц, H-1a), 6.36 (1H, д, $J=9.7$ Гц, H-6), 6.74 (1H, д, $J=9.2$ Гц, H-1b), 6.94 (1H, с, H-9), 7.10 (2H, уш.с, H-2',6'), 7.67 (1H, д, $J=9.7$ Гц, H-5), 7.90 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.1, 17.0 (CH_3), 29.2 (CH), 55.6 ($3 \times \text{OCH}_3$), 98.3 (C-2), 101.0 (C-9), 106.1 (C-2',6'), 114.8 (C-3a,4a), 115.1, 115.2 (C-6), 125.4 (C-4), 119.0 (C-1'), 126.8 (C-1a), 131.1 (C-1b), 131.8 (C-4'), 142.6 (C-5), 153.0 (C-8a), 155.3 (C-3',5'), 158.2 (C-7), 168.9 (C-9a), 192.4 (C-3). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$, %: C, 68.80; H, 5.54; найдено C, 68.69; H, 5.17.



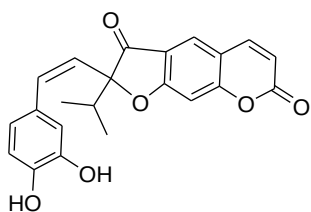
(Z)-2-изопропил-2-(2,3,4-триметоксистирил)-2H-фуру[3,2-g]хромен-3,7-дион 97d. Получен по методу с) с выходом 40% (0.04 г), желтый осадок. Т.пл. 112–114 °C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3047, 2974, 1736, 1701, 1628, 1585, 1473, 1391, 1355, 1286, 1220, 1196, 1121, 1034, 1011, 972, 900, 866, 850, 827, 800, 756, 740, 680. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 255 (4.32), 296 (3.94), 310 (3.88), 344 (плечо), 354 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.98, 1.19 (6H, оба д, $J=6.9$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 3.28 [1H, м, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$], 3.91, 3.92, 3.94 (9H, все с, $3 \times \text{OCH}_3$), 6.23 (1H, д, $J=9.3$ Гц, H-1a), 6.45 (1H, д, $J=9.6$ Гц, H-6), 6.67 (1H, д, $J=8.3$ Гц, H-5'), 6.81 (1H, д, $J=9.3$ Гц, H-1b), 7.18 (1H, д, $J=8.3$ Гц, H-6'), 7.97 (1H, д, $J=9.6$ Гц, H-5), 8.19 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl_3 , δ , м. д.: 16.5, 17.4 ($2 \times \text{CH}_3$), 31.6 (CH), 55.9, 62.1, 60.7 ($3 \times \text{OCH}_3$), 99.5 (C-2), 101.4 (C-9), 107.2 (C-5'), 115.2 (C-6), 115.5, 115.6 (C-3a, 4a), 123.9 (C-6'), 123.0 (C-1'), 125.9 (C-4), 126.9 (C-1a), 133.1 (C-1b), 141.3 (C-5), 144.2 (C-3'), 156.6 (C-2'), 158.7 (C-4'), 159.0 (C-8a), 160.9 (C-7), 170.7 (C-9a), 190.5 (C-3). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$, %: C, 68.80; H, 5.54; найдено C, 69.09; H, 5.42.



(Z)-2-(3-гидрокси-4-метоксистирил)-2-изопропил-2H-

фуру[3,2-g]хромен-3,7-дион 97е. Получен по методу d) с выходом 32% (0.031 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3520, 3488, 3398, 2960, 2925, 2852, 1750, 1726, 1724, 1630, 1576, 1510,

1480, 1463, 1356, 1335, 1300, 1250, 1176, 1157, 1143, 1105, 1032, 978, 935, 901, 885, 831, 813, 760, 744, 700, 671. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 253 (4.41), 296 (4.08), 308 (4.06), 341, 353 (4.1). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.87, 1.15 [6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃], 2.37 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.76 (3H, с, OCH₃), 6.26 (1H, д, J = 9.5 Гц, H-1b), 6.33 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-6), 6.92 (1H, д, J = 7.8 Гц, H-5'), 6.79 (1H, д, J 9.5 Гц, H-1b), 6.89 (1H, дд, J = 8.0, 1.8 Гц, H-6'), 7.00 (1H, с, H-9), 7.06 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 7.25 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-2'), 7.68 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-5), 7.78 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 15.6, 18.6 (2xCH₃), 31.2 (CH), 55.3 (OCH₃), 92.9 (C-2), 100.9 (C-9), 113.6 (C-6), 114.4 (C-5'), 114.8 (C-3a), 116.4 (C-4a), 119.3 (C-2'), 121.7 (C-6'), 124.3 (C-4), 125.2 (C-1a), 129.2 (C-1b), 134.9 (C-1'), 143.5 (C-5), 149.2 (C-3'), 150.3 (C-4'), 159.4 (C-8a), 160.1 (C-7), 173.9 (C-9a), 199.4 (C-3). Вычислено для C₂₃H₂₀O₆, %: C, 70.40; H, 5.14; найдено C, 70.78; H, 4.92.



(Z)-2-[(3,4-дигидроксистирил)-2-изопропил-2H-фуро[3,2-

g]хромен-3,7-дион 97f. Получен по методу d) с выходом 24%

(0.026 г), желтый осадок. Т.пл. 68–71 °С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3470, 2979, 2922, 2851, 1751, 1661, 1626, 1601, 1598, 1495, 1420, 1354, 1327, 1267, 1207, 1150, 1111, 1086, 1028, 1002, 978, 935, 914,

823, 800, 752, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 256 (4.76), 292 (4.33), 349 (4.13).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.85, 0.91 [6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃], 2.99

[1H, м, CH-(CH₃)₂], 6.21 (1H, д, J = 9.5 Гц, H-1a), 6.37 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-6), 6.37 (1H, д, J

= 8.3 Гц, H-5'), 6.81 (1H, д, J = 9.5 Гц, H-1b), 6.89 (1H, с, H-9), 7.36 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-2'),

7.49 (1H, дд, J = 8.0, 1.8 Гц, H-6'), 7.65 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 7.91 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5),

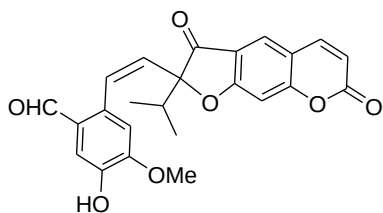
8.03 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 15.1, 15.5 (2xCH₃), 30.5 (CH),

98.5 (C-2), 100.9 (C-9), 115.2 (C-3a), 115.5 (C-6), 116.2 (C-5'), 117.2 (C-4a), 119.7 (C-1'),

122.2 (C-2'), 123.6 (C-6'), 125.5 (C-4), 127.1 (C-1a), 132.4 (C-1b), 142.8 (C-5), 157.9 (C-3'),

158.8 (C-4'), 159.9 (C-8a), 161.4 (C-7), 171.3 (C-9a), 190.3 (C-3). Вычислено для C₂₂H₁₈O₆,

%: C, 69.83; H, 4.79; найдено C, 70.10; H, 4.31.



(Z)-2-(5-формил-3-гидрокси-3-метоксистирил)-2-

изопропил-2H-фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион 97g. Получен по

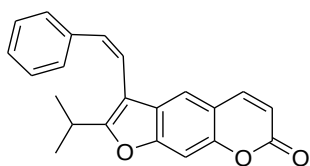
методу d) с выходом 37% (0.038 г), желтое масло. ИК

спектр, ν , см⁻¹: 3435, 3063, 3042, 2960, 2925, 2853, 2808,

1739, 1726, 1714, 1629, 1600, 1576, 1510, 1500, 1464, 1440, 1394, 1355, 1334, 1300, 1250,

1230, 1176, 1157, 1144, 1105, 1032, 978, 935, 915, 893, 831, 814, 761, 744, 720, 668. УФ

спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 256 (4.41), 291 (3.97), 349 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.97, 1.07 [6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃], 3.15 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.92 (3H, с, OCH₃), 6.23 (1H, д, J = 9.3 Гц, H-1a), 6.37 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.41 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-6'), 6.83 (1H, д, J = 9.3 Гц, H-1b), 7.05 (1H, с, H-9), 7.69 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5), 7.78 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-4'), 7.85 (1H, с, H-4), 8.07 (1H, д, J = 8.8 Гц, H-1b), 9.98 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.6 (CH₃), 15.9 (CH₃), 34.0 (CH), 55.7 (OCH₃), 99.5 (C-2), 100.6 (C-9), 115.6 (C-6), 116.0 (C-3a), 116.7 (C-4a), 118.7 (C-4'), 121.8 (C-6'), 119.8 (C-1'), 126.0 (C-4), 127.5 (C-1a), 132.6 (C-1b), 133.9 (C-5'), 144.8 (C-5), 156.9 (C-3'), 158.9 (C-2'), 161.9 (C-8a), 165.3 (C-7), 171.8 (C-9a), 191.9 (CHO), 194.6 (C-3). Вычислено для C₂₄H₂₀O₇: C, 68.57; H, 4.80; найдено C, 68.24; H, 4.68.

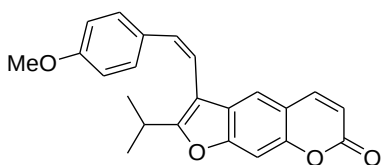


2-изопропил-3-[(Z)-2-фенилэтинил]-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-

он 104a. Синтезирован по методу а) с выходом 55% (0.054 г),

желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3051, 2962, 2925, 2873, 2854, 1730, 1625, 1607, 1577, 1485, 1431, 1400, 1388, 1356, 1320, 1284,

1250, 1211, 1198, 1140, 1101, 1068, 1047, 1026, 980, 914, 870, 821, 783, 754, 729, 688. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217(4.47), 228 (4.43), 247 (4.48), 259 (4.38), 288 (4.30), 306 (4.42). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.35 [6H, д, (CH₃)₂CH, J = 6.9 Гц], 2.90 [1H, м, (CH₃)₂CH], 5.83 (1H, д, H1b, J = 9.8 Гц), 6.26 (1H, д, H6, J = 9.6 Гц), 6.42 (1H, H1a, J = 9.8 Гц), 7.04 (1H, с, 9-H), 7.32–7.40 (3H, м, H-3', 4', 5'), 7.42–7.48 (2H, м, H-2', 6'), 7.69 (1H, д, H5, J = 9.6 Гц), 8.18 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 20.25 [(CH₃)₂CH], 25.90 [(CH₃)₂CH], 95.96 (C3), 98.42 (C9), 106.27 (C3a), 114.05 (C6), 115.54 (C4), 116.61 (C4a), 126.99 (C1a), 127.54 (C2', C6'), 128.84 (C3', C5'), 129.88 (C4'), 132.00 (C1b), 134.20 (C1'), 143.52 (C5), 152.21 (C8a), 153.01 (C9a), 156.91 (C2), 160.36 (C7). Вычислено для C₂₂H₁₈O₃, %: C 79.98; H 5.49 . найдено, %: C 79.71; H 5.56.



2-изопропил-3-[(Z)-2-(4-метоксифенил)этинил]-7H-

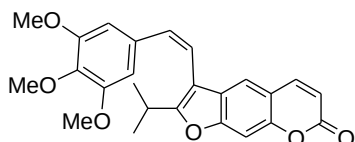
фуоро[3,2-g]хромен-7-он 104b. Получен по методу а) с

выходом 58% (56 мг), коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹:

2999, 2976, 2925, 2852, 2839, 1732, 1633, 1600, 1562, 1504,

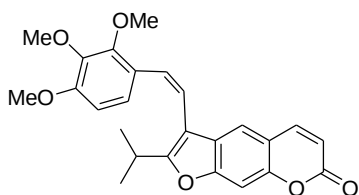
1460, 1431, 1414, 1346, 1310, 1292, 1251, 1211, 1200, 1167, 1138, 1112, 1068, 1047, 1028, 960, 902, 869, 841, 820, 781, 750, 721, 692, 670. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.50), 247 (4.51), 259 (4.41), 288 (4.34), 306 (4.44), 327 (4.40). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.38 [6H, д, (CH₃)₂CH, J = 6.9 Гц], 3.26 [1H, м, (CH₃)₂CH], 3.80 (3H, с, OCH₃), 6.28 (1H, д, H1a, J = 9.8 Гц), 6.41 (1H, д, H6, J = 9.6 Гц), 6.57 (1H, д, H1b, J = 9.8 Гц), 6.84

(2H, д, H-3', 5', J = 8.6 Гц), 7.02 (1H, с, H9), 7.44 (2H, д, H-2', 6', J = 8.6 Гц), 7.57 (1H, с, H4), 7.78 (1H, д, H5, J = 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.46 [(CH₃)₂CH], 26.11[(CH₃)₂CH], 55.42 (OCH₃), 96.17 (C3), 98.63(C9), 106.48 (C3a), 114.26 (C6), 115.75(C3', C5'), 116.82(C4a), 120.41 (C4), 127.20 (C1'), 127.75 (C1a), 129.05 (C2', C6'), 131.37 (C1b), 143.73(C5), 152.42 (C8a), 153.22 (C9a), 157.12 (C2), 160.14 (C4'), 160.57 (C7). Вычислено для C₂₃H₂₀O₄ %: С 76.65; Н 5.59 найдено, %: С 76.51; Н 5.50.



(Z)-2-изопропил-3-(3,4,5-триметоксистирил)-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он 104c. Выход 60% (0.06 г), коричневый осадок.

Т.пл. 100–101°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3060, 2979, 2943, 2842, 1732, 1672, 1638, 1606, 1578, 1512, 1458, 1431, 1344, 1319, 1277, 1250, 1213, 1200, 1140, 1121, 1068, 1047, 1022, 964, 866, 831, 820, 791, 758, 679, 635, 602. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 231 (4.26), 252 (4.43), 289(4.20), 329 (3.91), 355 (3.61). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.27 (6H, д, (CH₃)₂CH, J 6.9), 3.16 (1H, м, CH-(CH₃)₂), 3.81, 3.88, 3.90 (9H, все с, 3 $\times$ OCH₃), 6.22 (1H, д, H1a, J 8.6), 6.31(1H, д, H6, J 9.6), 6.72 (1H, д, H1b, J 8.6), 6.90 (1H, с, H9), 7.16 (2H, с, H2',6'), 7.75 (1H, д, H5, J 9.6), 8.19 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.46 (2 $\times$ CH₃), 26.11 (CH), 55.56 (OCH₃ при C3',5'), 60.85 (OCH₃ при C4'), 96.63 (C3), 98.63 (C9), 100.68 (C2',6'), 106.48 (C3a), 114.05 (C6), 115.75 (C4), 116.82 (C3), 124.47 (C1'), 130.23 (C1b), 134.00 (C1a), 139.68 (C4'), 143.73 (C5), 152.42, 153.22(C8a,9a), 153.97, 154.96 (C3',5'), 157.12 (C2), 160.57 (C7). Вычислено для C₂₅H₂₄O₆, %:(%): С, 70.41; Н, 5.75, найдено: С, 71.00; Н, 5.52.

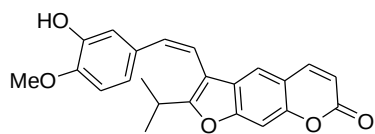


(Z)-2-изопропил-3-(2,3,4-триметоксистирил)-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 104d. Получен по методу а) с выходом 60%

(0.066 г), коричневый осадок. Т.пл. 94–97 °С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 3049, 2980, 2950, 1732, 1700, 1636, 1589, 1495, 1465,

1433, 1389, 1346, 1288, 1259, 1203, 1169, 1140, 1094, 1047, 1029, 1009, 962, 937, 903, 870, 831, 820, 781, 754, 700, 678, 650, 623, 602. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 240 (4.25), 252 (4.14), 296 (3.82), 352 (3.49). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.26, 1.28 [6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2 $\times$ CH₃], 3.16 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.87, 3.88, 3.90 (9H, все с, 3 $\times$ OCH₃), 6.23 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.40 (1H, д, J = 8.8 Гц, H-1a), 6.71 (1H, д, J = 8.8 Гц, H-1b), 6.83 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-5'), 6.90 (1H, с, H-9), 7.19 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-6'), 7.77 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 7.94 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.1, 20.3 (2 $\times$ CH₃), 25.9 (CH), 55.3, 58.7, 60.6 (3 $\times$ OCH₃), 95.9 (C-3), 98.4 (C-9), 108.5 (C-3a), 114.0 (C-6), 115.5, 115.6 (C-5',4a), 123.0 (C-1'), 124.2 (C-6'), 125.9 (C-4), 130.0 (C-1a), 133.4 (C-1b), 141.5 (C-3'), 143.5

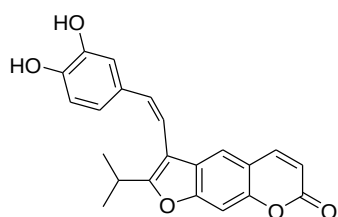
(C-5), 152.2 (C-8a), 153.0 (C-2'), 153.8 (C-4'), 154.7 (C-9a), 157.5 (C-2), 160.4 (C-7).
Вычислено для C₂₅H₂₄O₆, %: C, 71.41; H, 5.75; найдено C, 71.09; H, 5.68.



(Z)-3-(3-гидрокси-4-метоксистирил)-2-изопропил-7H-

фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он 104е. Получен по методу d) с
выходом 61% (0.03 г), желтый осадок. Т.пл. 95–96°C (эфир).

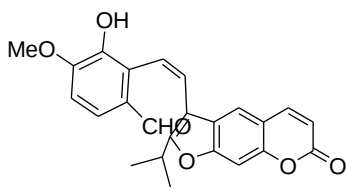
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3226, 3066, 2979, 2937, 2868, 2846, 1732, 1672, 1606, 1577, 1512, 1444, 1431, 1344, 1276, 1249, 1213, 1139, 1120, 1047, 1022, 866, 831, 790, 634. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (4.01), 231 (4.13), 252 (4.45), 286 (4.10), 299 (4.04), 326 (3.91), 358 (3.55). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.38 (6H, д, (CH₃)₂CH, J 6.9), 3.26 (1H, м, CH-(CH₃)₂), 3.79 (3H, с, CH₃), 6.33 (1H, д, H1a, J 8.8), 6.41 (1H, д, H6, J 9.8), 6.82 (1H, д, H6', J 8.5), 6.99 (1H, с, H9), 7.40 (1H, с, H2'), 7.42 (1H, д, H1b, J 8.8), 7.67 (1H, д, H5', J 8.5), 7.71 (1H, с, H4), 7.80 (1H, д, H5, J 9.6), 8.85 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.25 (2xCH₃), 25.90 (CH), 57.46 (OCH₃), 100.47 (C9, C2'), 114.05 (C6), 115.54 (C5'), 116.55 (C3a), 116.61 (C4), 118.91 (C3), 121.72 (C4a), 124.26 (C6'), 128.54 (C1a), 131.99 (C1'), 133.94 (C1b), 143.52 (C5), 152.21, 153.02 (C8a, 9a), 156.91 (C2), 160.15 (C3'), 160.36 (C4'), 160.90 (C7). Вычислено для C₂₃H₂₀O₅, %: C, 73.39; H, 5.36
найдено: C, 73.14; H, 5.62.



(Z)-3-[(3,4-дигидроксистирил)-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-

***g*]хромен-3,7-дион 104f.** Получен по методу b) с выходом 42%,
желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450, 3050, 2980, 1732, 1717,

1670, 1610, 1603, 1514, 1470, 1431, 1412, 1364, 1279, 1254, 1192, 1140, 1110, 1086, 1041, 990, 975, 928, 910, 860, 849, 820, 770, 754, 740, 648, 627, 601. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 252 (4.47), 287 (4.02), 350 (3.62). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.36, 1.37 (6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃), 3.25 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.78 (2H, с, OH), 6.30 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.39 (1H, д, J = 9.0 Гц, H-1a), 6.65 (1H, д, J = 9.0 Гц, H-1b), 6.80 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 6.89 (1H, с, H-9), 7.36 (1H, д, J = 1.6 Гц, H-2'), 7.42 (1H, д, J = 8.0, 1.6 Гц, H-6'), 7.79 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 7.80 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.1, 20.3 (CH₃), 24.4 (CH), 96.0 (C-3), 98.4 (C-9), 106.6 (C-3a), 114.0 (C-6), 114.9, 115.1 (C-1', 5'), 115.5 (C-2'), 117.2 (C-4a), 117.6 (C-6'), 125.6 (C-4), 130.9 (C-1a), 133.8 (C-1b), 143.5 (C-5), 146.5 (C-3'), 147.9 (C-4'), 152.2 (C-8a), 153.0 (C-9a), 156.4 (C-2), 160.3 (C-7). Вычислено для C₂₂H₁₈O₅, %: C, 72.92; H, 5.01; найдено C, 72.78; H, 4.88.

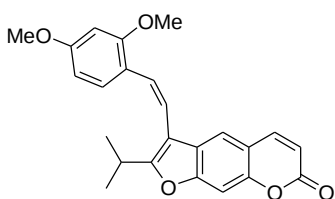


(Z)-2-(5-формил-3-гидрокси-3-метоксистирил)-2-

изопропил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион 104g. Выход 37%

(0.023 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3063, 3042, 2960, 2925, 2853, 2808, 1739, 1726, 1714, 1629, 1600, 1576, 1510,

1500, 1464, 1440, 1394, 1355, 1334, 1300, 1250, 1230, 1176, 1157, 1144, 1105, 1032, 978, 935, 915, 893, 831, 814, 761, 744, 720, 668. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 256 (4.41), 291 (3.97), 349 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.97, 1.07 [6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃], 3.15 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 3.92 (3H, с, OCH₃), 6.23 (1H, д, J = 9.3 Гц, H-1a), 6.37 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.41 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-6'), 6.83 (1H, д, J = 9.3 Гц, H-1b), 7.05 (1H, с, H-9), 7.69 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-5), 7.78 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-4'), 7.85 (1H, с, H-4), 8.07 (1H, д, J = 8.8 Гц, H-1b), 9.98 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.6, 15.9 (CH₃), 34.0 (CH), 55.7 (OCH₃), 99.5 (C-2), 100.6 (C-9), 115.6 (C-6), 116.0 (C-3a), 116.7 (C-4a), 118.7 (C-4'), 121.8 (C-6'), 119.8 (C-1'), 126.0 (C-4), 127.5 (C-1a), 132.6 (C-1b), 133.9 (C-5'), 144.8 (C-5), 156.9 (C-3'), 158.9 (C-2'), 161.9 (C-8a), 165.3 (C-7), 171.8 (C-9a), 191.9 (CHO), 194.6 (C-3). Вычислено для C₂₄H₂₀O₇, %: C, 68.57; H, 4.80; найдено C, 68.24; H, 4.68.

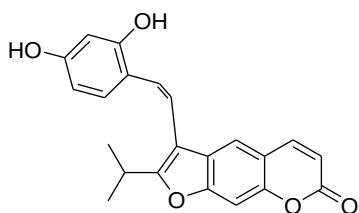


3-[(Z)-(2,4-диметоксифенил)этинил]-2-изопропил-7H-

фуоро[3,2-g]хромен-7-он 104h. Получен по методу а) с выходом

66% (0.075 мг). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2999, 2976, 2925, 2852, 2839, 1732, 1633, 1600, 1582, 1504, 1460, 1431, 1414,

1388, 1346, 1310, 1292, 1252, 1211, 1190, 1167, 1138, 1113, 1068, 1047, 1028, 960, 903, 870, 840, 820, 781, 750, 721, 692. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.42), 248 (4.43), 288 (4.26), 306 (4.36), 328 (4.32). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.24 [6H, д, (CH₃)₂CH, J = 6.9 Гц], 2.92 [1H, м, (CH₃)₂CH], 3.78 (3H, с, OCH₃), 3.85 (3H, с, OCH₃), 6.37 (1H, дд, H-5', J = 8.4, 1.8 Гц), 6.39 (1H, д, H-6, J = 9.6 Гц), 6.45 (1H, д, H-1a, J = 10.1 Гц), 6.68 (1H, д, H-1b, J = 10.1 Гц), 6.97 (1H, с, H-9), 7.38 (1H, д, H-3', J = 1.8 Гц), 7.56 (1H, с, H-4), 7.67 (1H, д, H-6', J = 8.4 Гц), 7.81 (1H, д, H-5, J = 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.25 [(CH₃)₂CH], 25.90 [(CH₃)₂CH], 54.33, 55.20 (OCH₃), 95.96 (C3), 98.42 (C9), 99.36 (C3'), 105.35 (C5'), 106.27 (C3a), 114.05 (C6), 115.54 (C4), 116.61 (C4a), 124.20 (C1'), 128.42 (C1a), 131.16 (C1b), 133.51 (C6'), 143.52 (C5), 152.21 (C8a), 153.01 (C9a), 156.91 (C2), 159.93 (C2'), 160.36 (C7), 162.19 (C4'). Вычислено для C₂₄H₂₂O₅, %: C 73.83; H 5.68 найдено, %: C 74.09; H 5.72.



3-[(Z)-2-(2,4-дигидроксифенил)этинил]-2-изопропил-7Н-

фууро[3,2-г]хромен-7-он 104i. Получен по методу б) с

выходом 40% (0.040 г), прозрачное масло. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3450, 3327, 3051, 2979, 1732, 1716, 1620, 1602, 1514, 1469, 1431, 1412, 1363, 1279, 1254, 1192, 1150, 1139, 1100, 1095,

1041, 980, 960, 937, 900, 860, 849, 769, 754, 740, 686. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$):

226(3.73), 231(3.75), 252(3.94), 287(3.48), 297(3.44), 340(3.38), 356(3.27). Спектр ЯМР ^1H

(400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.36 [6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J = 6.9 Гц], 3.25 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 3.79

(2H, с, OH, $J_{1/2w}$ = 16.2 Гц), 6.31 (1H, дд, H-5', J = 8.4, 1.8 Гц), 6.40 (1H, д, H6, J = 9.6 Гц),

6.81 (1H, д, H1a, J = 9.9 Гц), 6.98 (1H, д, H-3', J = 1.8 Гц), 7.05 (1H, с, H9), 7.41 (1H, д, H1b,

J = 9.9 Гц), 7.57 (1H, с, H4), 7.66 (1H, д, H6', J = 8.4 Гц), 7.78 (1H, д, H5, J = 9.6 Гц). Спектр

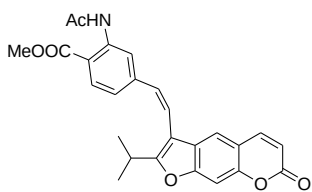
ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.25 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 25.90 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 96.83 (C3), 98.42 (C9),

103.84 (C3'), 106.27 (C3a), 108.33 (C5'), 114.05 (C6), 115.54 (C4), 116.61 (C4a), 120.77 (C1'),

128.01 (C1a), 128.61 (C6'), 131.40 (C1b), 143.52 (C5), 152.21 (C8a), 153.01 (C9a), 157.65 (C2),

158.99 (C2'), 159.69 (C4'), 160.36 (C7). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$, %: С 72.92; Н 5.01

найденно, %: С 73.02; Н 4.78.



метил 2-ацетиламино-5-[(Z)-2-(2-изопропил-7-оксо-7Н-

фууро[3,2-г]хромен-3-ил)этинил]бензоат 104k. Получен по

методу б) с выходом 58% (0.057 г), желтый осадок. Т.пл. 91–92°C

(эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3358, 3200, 3030, 2968, 2922, 2873,

2851, 1744, 1732, 1702, 1680, 1627, 1605, 1580, 1550, 1498, 1465, 1431, 1400, 1388, 1348,

1319, 1286, 1250, 1213, 1198, 1140, 1115, 1070, 1047, 980, 955, 905, 870, 820, 782, 752, 736,

710, 698, 676, 648. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 252(4.72), 288(4.46), 298(4.29),

336(4.2), 366(3.89). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.13 [6H, д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J = 6.9

Гц], 2.20 (3H, с, CH_3CO), 2.36 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 3.91 (3H, с, OMe), 6.31 (1H, д, H6, J = 9.6

Гц), 6.58 (1H, д, H1a, J = 9.4 Гц), 6.65 (1H, д, H1b, J = 9.4 Гц), 6.98 (1H, с, H9), 7.57 (1H, дд,

H-6', J = 8.0, 2.0 Гц), 7.65 (1H, с, H4), 7.72 (1H, д, H5, J = 9.6 Гц), 8.06 (1H, д, H2', J = 2.0

Гц), 8.66 (1H, д, H5', J = 8.0 Гц), 10.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl_3 , δ ,

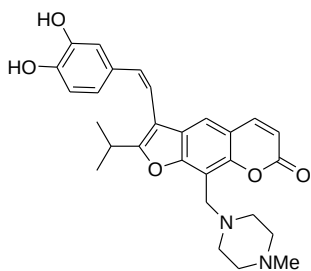
м. д.: 20.23 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 25.54 (CH_3CO), 25.90 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 52.47 (OMe), 99.69 (C3), 100.46

(C9), 105.19 (C3a), 115.54 (C3'), 116.08 (C1'), 116.60 (C4a), 118.94 (C6), 120.10 (C4), 123.15

(C5'), 127.98 (C1a), 131.47 (C1b), 134.60 (C2'), 137.78 (C6'), 141.64 (C4'), 143.49 (C5), 152.21

(C8a), 153.01 (C9a), 159.11 (C2), 160.30 (C7), 167.95 (C=O), 169.02 (C=O). Вычислено для

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ %: С 70.10; Н 5.20; N 3.14, найденно С 70.41; Н 4.92; N 3.16.

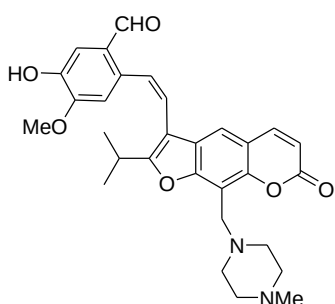


(Z)-3-[(3,4-дигидроксистирил)-2-изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2H-фууро[3,2-g]-хромен-3,7-дион

104l. Синтезирован по методу b) с выходом 40% (0.049 г), желтое

масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3433, 3060, 3049, 2955, 2922, 2851, 1732, 1660, 1628, 1580, 1496, 1467, 1431, 1389, 1349, 1310, 1286, 1250,

1213, 1198, 1140, 1115, 1071, 1047, 988, 957, 905, 870, 820, 790, 768, 752, 736, 725, 708, 690, 675, 650. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 252 (4.42), 275, 288 (3.91), 306 (3.84), 322, 354 (3.28). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.35, 1.37 (6H, оба д, J = 7.0 Гц, 2xCH₃), 2.28 (3H, с, CH₃), 2.48 (4H, м, H-3'',5''), 2.89 (4H, м, H-2'',6''), 3.25 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 4.57 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 4.62 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 6.28 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-6), 6.37 (1H, д, J = 9.0 Гц, H-1a), 6.77 (1H, д, J = 8.3 Гц, H-5'), 6.95 (1H, д, J = 9.0 Гц, H-1b), 7.38 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-2'), 7.49 (1H, дд, J = 8.0, 1.8 Гц, H-6'), 7.65 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-5'), 7.78 (1H, с, H-4), 7.91 (1H, д, J = 9.7 Гц, H-5), 8.17 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.9, 20.2 (CH₃), 25.6 (CH), 42.4 (CH₃), 48.2 (CH₂), 52.8 (C-3'',5''), 51.3 (C-2'',6''), 98.9 (C-3), 103.9 (C-9), 115.2 (C-3a), 116.3 (C-6), 117.0 (C-5'), 117.4 (C-4a), 120.0 (C-1'), 126.1 (C-2'), 127.8 (C-6'), 128.1 (C-4), 130.6, 131.6 (C-1a,1b), 143.2 (C-5), 147.1 (C-3'), 148.1 (C-4'), 151.9 (C-9a), 152.7 (C-8a), 157.7 (C-2), 160.0 (C-7). Вычислено для C₂₈H₃₀N₂O₅, %: C, 70.87; H, 6.37; N, 5.90; найдено C, 71.02; H, 6.33; N, 5.81.



(Z)-2-(5-формил-3-гидрокси-3-метоксистирил)-3-изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2H-фууро[3,2-g]-хромен-3,7-дион

104m. Синтезирован по методу b) с выходом 42%

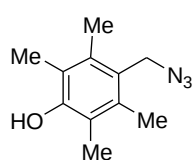
(0.056 г), коричневый осадок. Т.пл. 100–102°C (эфир). ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3402, 3200, 3061, 3049, 2968, 2954, 2922, 2874, 2818, 1732, 1705, 1628, 1580, 1510, 1497, 1466, 1431, 1410, 1389,

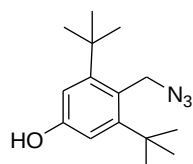
1348, 1300, 1287, 1250, 1214, 1198, 1140, 1115, 1070, 1047, 1020, 975, 956, 910, 870, 820, 780, 752, 737, 720, 700, 660. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 252 (4.59), 290 (3.82), 336 (sh), 353 (3.42). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.34, 1.39 (6H, оба д, J = 6.9 Гц, 2xCH₃), 2.28 (3H, с, CH₃), 2.41 (4H, м, H-3'',5''), 2.65 (4H, м, H-2'',6''), 3.24 [1H, м, CH-(CH₃)₂], 4.03 (3H, с, OCH₃), 4.48 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 4.52 (1H, д, J = 9.8 Гц, CH₂), 6.30 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-6), 6.38 (1H, д, J = 9.1 Гц, H-1a), 6.45 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-6'), 6.95 (1H, д, J = 9.1 Гц, H-1b), 7.48 (1H, д, J = 1.8 Гц, H-4'), 7.68 (1H, с, H-4), 7.77 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-5), 9.95 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 19.9, 20.1 (2xCH₃), 25.8 (CH), 42.5 (CH₃), 48.3 (CH₂), 51.4 (C-2'',6''), 52.8 (C-3'',5''), 58.3 (OCH₃), 102.6 (C-3), 104.0 (C-

9), 115.4 (C-3a), 115.8 (C-6), 116.4 (C-4a), 118.8 (C-4'), 119.9 (C-1'), 120.0 (C-6'), 125.2 (C-4), 128.6 (C-1a), 131.9 (C-1b), 133.1 (C-5'), 145.1 (C-5), 145.6 (C-3'), 151.3 (C-8a), 152.0 (C-9a), 154.6 (C-2'), 156.8 (C-2), 158.9 (C-7), 189.2 (CHO). Вычислено для $C_{30}H_{32}N_2O_6$, %: C, 69.75; H, 6.24; N, 5.42; найдено C, 69.52; H, 6.38; N, 5.35.

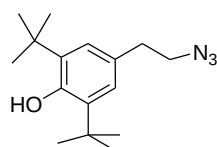
Общая методика получения 4-(азидоалкил)фенолов 105a-e. Азид натрия, 1.1 экв., добавили к раствору 0.5 г соответствующего галоалкилфенола в 7 мл ДМФА и смесь перемешивали 10 часов при 40–80°C в атмосфере аргона. После охлаждения реакционную смесь встряхнули с насыщенным раствором соли, проэкстрагировали хлористым метиленом (5 × 5 мл), объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, растворитель упарили в вакууме. После лиофильной сушки на вакуумном насосе были получены азиды **105a-e** в виде коричневых масел.



4-(азидометил)-2,3,5,6-тетраметилфенол 105b. Получен из 0.5 г (2.15 ммоль) 4-(бромометил)-2,3,5,6-тетраметилфенола и 0.155 г (2.4 ммоль) азидата натрия с выходом 75% (0.328 г). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3396, 2922, 2733, 2480, 2095, 1664, 1604, 1573, 1456, 1381, 1346, 1301, 1244, 1207, 1087, 1039, 1016, 970, 952, 905, 835, 821, 667. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.19 (6H, с, CH_3), 2.29 (6H, с, CH_3), 4.42 (2H, с, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 9.96 (2- CH_3 , 6- CH_3), 14.91 (3- CH_3 , 5- CH_3), 45.60 (CH_2), 118.39 (C2, C6), 119.87 (C4), 127.42 (C3, C5), 151.85 (C1). Вычислено для $C_{11}H_{15}N_3O$, %: C 64.37; H 7.37; N 20.47 найдено, %: C 63.99; H 7.78; N 20.16.



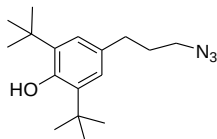
4-(азидометил)-2,6-ди-трет-бутилфенол 105c. Получен из 0.5 г (1.75 ммоль) 4-(бромометил)-2,6-ди-трет-бутилфенола и 0.125 г (1.9 ммоль) азидата натрия с выходом 81% (0.37 г). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3397, 2922, 2094, 1664, 1605, 1574, 1456, 1381, 1346, 1301, 1244, 1207, 1088, 1040, 1016, 953, 905, 835, 822, 667. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.45 (18H, с, t-Bu), 4.28 (2H, с, CH_2), 7.35 (2H, с, H3, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 30.26 (CH_3), 35.23 [$C(CH_3)_3$], 52.76 (CH_2), 125.21 (C3, C5), 131.86 (C4), 136.06 (C2, C6), 157.36 (C1). Вычислено для $C_{15}H_{23}N_3O$, %: C 68.93; H 8.87; N 16.08 найдено %: C 68.29; H 8.54; N 15.96.



4-(2-азидоэтил)-2,6-ди-трет-бутилфенол 105d. Получен из 0.5 г (1.85 ммоль) 4-(2-хлорэтил)-2,6-ди-трет-бутилфенола и 0.13 г (2 ммоль) азидата натрия с выходом 66% (0.33 г). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3350, 3022, 2931, 2873, 2100, 1657, 1614, 1597, 1516, 1443, 1387, 1364, 1348, 1296, 1246, 1173, 1105, 1088, 1040, 1015, 924, 905, 831, 817, 729, 710, 667. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.38 (18H, с, t-Bu), 2.75 (2H, т, CH_2 , $J = 7.2$ Гц), 3.39 (2H, т, CH_2N_3 , $J = 7.2$ Гц), 6.95 (2H, с, H3, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 30.26 (CH_3), 34.25 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.23 (CH_2), 52.76 (CH_2N_3), 125.21 (C3, C5), 128.49 (C4), 136.06 (C2, C6), 152.54 (C1).

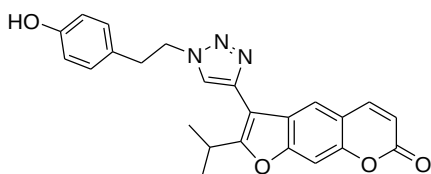
Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$, %: С 69.78; Н 9.15; N 15.26 найдено %: С 70.09; Н 8.88; N 15.46.



4-(3-азидопропил)-2,6-ди-трет-бутилфенол 105e. Получен из 0.5 г (1.75 ммоль) 4-(3-хлоропропил)-2,6-ди-трет-бутилфенола и 0.13 г (2

ммоль) азиды натрия с выходом 65% (0.32 г). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3421, 3248, 3003, 2962, 2914, 2870, 2096, 1654, 1640, 1598, 1558, 1500, 1483, 1458, 1416, 1392, 1363, 1313, 1246, 1199, 1170, 1153, 1076, 1026, 940, 920, 879, 823, 730, 708. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.73 (18H, с, t-Bu), 2.00 (2H, м, CH_2), 2.62 (2H, т, CH_2 , $J = 7.0$ Гц), 3.61 (2H, т, CH_2 , $J = 7.0$ Гц), 6.97 (2H, с, H3, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl_3 , δ , м. д.: 28.03 (CH_2), 30.26 (CH_3), 31.97 (CH_2), 33.18 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 51.07 (CH_2), 124.08 (C3, C5), 126.56 (C4), 134.29 (C2, C6), 154.72 (C1). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$, %: С 70.55; Н 9.40; N 14.52 найдено, %: С 69.96; Н 9.42; N 14.76.

Общая методика получения триазолов 106a-f. 0.3 г (0.9 ммоль) 3-(триметилсилил)ореозелона **102** растворили в 6 мл ДМФА, добавили 0.019 г (15 мол %) CuBr , 0.12 мл (0.9 ммоль) триэтиламина и 1.2 экв. (1.1 ммоль) азидов **105a-f**. Реакционную смесь нагревали 8–10 ч при 95–100°C в атмосфере аргона. По окончании времени реакции раствор вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ-этанол 25:1) выделили целевые продукты **106a-f**.

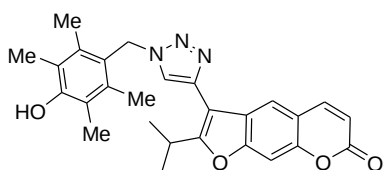


3-{1-[2-(4-гидроксифенил)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-изопропил-7H-фуро[3,2-g]хромен-7-он 106a.

Выход 68% (0.25 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340, 3277, 3064, 2974, 2933, 2860, 2806, 1732, 166, 1618, 1600, 1550, 1477, 1456, 1421, 1365, 1354, 1300, 1282, 1246, 1167, 1122, 1097, 1050, 1030, 1003, 976, 960, 921, 866, 850, 829, 800, 760, 729. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 224 (3.91), 260 (4.18), 281 (3.68), 345 (3.91). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89, 1.12 [6H, оба д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J = 7.0$ Гц], 2.33 [1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.78 (2H, т, CH_2 , $J = 7.6$ Гц),

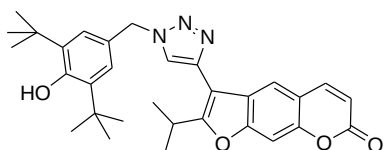
3.42 (2H, т, CH₂, J = 7.6 Гц), 6.38 (1H, д, H₆, J = 9.6 Гц), 6.41 (2H, д, H_{3'}, 5', J = 7.6 Гц), 7.08 (1H, с, H₉), 7.13 (2H, д, H-2', 6', J = 7.6 Гц), 7.68 (1H, д, H₅, J = 9.6 Гц), 7.85 (1H, с, H₄), 8.25 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 20.81 (CH₃), 24.87 [(CH₃)₂CH], 27.88 (CH₂), 43.11 (CH₂), 101.11 (C₉), 106.78 (C₃), 115.99 (C_{3a}), 116.09 (C_{3'}, C_{5'}), 115.23 (C₆), 116.62 (C_{4a}), 126.54 (C₄), 128.26 (C_{5''}), 129.18 (C_{1'}), 130.12 (C_{2'}, C_{6'}), 131.04 (C_{1'}), 142.86 (C₅), 145.28 (C_{4''}), 152.78 (C_{8a}), 155.38 (C_{4'}), 155.35 (C_{9a}), 156.72 (C₂), 169.66 (C₇). Вычислено для C₂₄H₂₁N₃O₄, %: С 69.39; Н 5.10; N 10.11 найдено, %: С 69.81; Н 5.33; N 9.87.

3-[1-(4-гидрокси-2,3,5,6-тетраметилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-изопропил-7H-



фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он 106b. Выход 62% (0.26 г), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3431, 3316, 3060, 2960, 2871, 1732, 1691, 1631, 1614, 1535, 1481, 1462, 1433, 1365, 1288, 1249, 1211, 1197, 1137, 1118, 1047, 931, 881, 869, 819, 723, 694, 601.

УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 227(4.12), 250 (4.09), 291 (3.83), 341 (3.54). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.92, 1.37 [6H, оба д, (CH₃)₂CH, J = 6.8 Гц], 2.20 (6H, с, CH₃), 2.16 (6H, с, CH₃), 3.25 [1H, м, (CH₃)₂CH], 5.16 (2H, с, CH₂), 6.42 (1H, д, H₆, J = 9.7 Гц), 7.12 (1H, с, H₉), 7.58 (1H, д, H₅, J = 9.7 Гц), 7.67 (1H, с, H₄), 7.88 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.97 (3'-CH₃, 5'-CH₃), 16.51 (2'-CH₃, 6'-CH₃), 20.02[(CH₃)₂CH], 24.77 [(CH₃)₂CH], 48.66 (CH₂), 100.65 (C₉), 109.34 (C₃), 115.12 (C_{3a}), 115.81 (C_{4a}), 117.21 (C₆), 118.76 (C_{3'}, C_{5'}), 124.23 (C₄), 125.76 (C_{5''}), 130.48 (C_{2'}, C_{6'}), 132.80 (C_{1'}), 142.99 (C₅), 144.43 (C_{4''}), 154.25 (C_{4'}), 154.43 (C_{8a}), 155.66 (C_{9a}), 157.38 (C₂), 170.86 (C₇). Вычислено для C₂₇H₂₇N₃O₄, %: С 70.88; Н 5.95; N 9.18 найдено, %: С 71.05; Н 6.04; N 9.30.



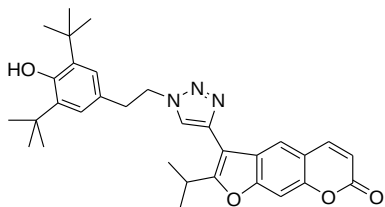
3-[1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-*g*]хромен-7-он

106c. Выход 65% (0.29 г), коричневый осадок. Т.пл. 97–98°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3382, 3282, 3055, 2969, 2937,

2836, 2796, 1735, 1666, 1616, 1579, 1550, 1477, 1463, 1429, 1368, 1355, 1305, 1268, 1226, 1164, 1130, 1103, 1072, 1050, 1003, 951, 925, 846, 823, 790, 750, 730, 688. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 230 (3.51), 260 (4.14), 279 (4.18), 339 (3.68). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.90, 1.37 [6H, оба д, (CH₃)₂CH, J = 6.8 Гц], 1.26 (18H, с, t-Bu), 3.25 [1H, м, (CH₃)₂CH], 5.38 (2H, с, CH₂), 6.41 (1H, д, H₆, J = 9.7 Гц), 6.48 (2H, с, H_{2'}, 6'), 7.12 (1H, с, H₉), 7.57 (1H, д, H₅, J = 9.7 Гц), 7.71 (1H, с, H₄), 7.81 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 20.33 [(CH₃)₂CH], 24.42 [(CH₃)₂CH], 28.20 [(CH₃)₃C], 34.26 [(CH₃)₃C], 54.18

(CH₂), 99.42 (C₉), 106.33 (C₃), 115.55 (C_{3a}), 116.04 (C_{4a}), 116.69 (C₆), 119.25 (C_{2'}, C_{6'}), 126.54 (C₄), 128.49 (C_{5''}), 131.94 (C_{3'}, C_{5'}), 136.04 (C_{1'}), 143.97 (C₅), 144.69 (C_{4''}), 149.27 (C_{4'}), 153.80 (C_{8a}), 156.99 (C_{9a}), 157.89 (C₂), 168.87 (C₇). Вычислено для C₃₁H₃₅N₃O₄, %:C 72.49; H 6.87; N 8.18 найдено, %:C 71.05; H 6.04; N 9.30.

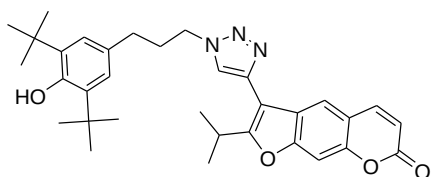
3-{1-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-



изопропил-7H-фуоро-[3,2-*g*]хромен-7-он 106d. Выход 71% (0.34 г), желтый осадок. Т.пл. 107–108°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330, 3280, 3020, 2967, 2937, 2879, 2836, 1736, 1666, 1616, 1579, 1547, 1477, 1464, 1429, 1394, 1355, 1300, 1269, 1226, 1163, 1130, 1090, 1072, 1039, 1003, 951, 928, 823, 790,

750, 731. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (3.89), 260 (4.29), 280 (3.71), 344 (3.77). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.80, 1.13 [6H, оба д, (CH₃)₂CH, J = 6.8 Гц], 1.41 (18H, с, t-Bu), 2.31 [1H, м, (CH₃)₂CH], 2.79 (2H, т, CH₂, J = 7.0 Гц), 3.44 (2H, т, CH₂, J = 7.0 Гц), 6.36 (1H, д, H₆, J = 9.6 Гц), 7.03 (2H, с, H_{2'}, 6'), 7.11 (1H, с, 9-H), 7.73 (1H, д, H₅, J = 9.6 Гц), 7.86 (1H, с, H₄), 7.98 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.68 [(CH₃)₂CH], 24.77 [(CH₃)₂CH], 28.55 [(CH₃)₃C], 29.82 (CH₂), 35.10 [(CH₃)₃C], 42.66 (CH₂), 100.92 (C₉), 106.68 (C₃), 115.99 (C_{3a}), 116.40 (C_{4a}), 117.04 (C₆), 119.25 (C_{2'}, C_{6'}), 126.54 d (C₄), 128.49 d (C_{5''}), 131.04 (C_{1'}), 137.02 (C_{3'}, C_{5'}), 143.97 (C₅), 147.34 (C_{4''}), 152.51 (C_{8a}), 152.66 (C_{4'}), 156.34 (C_{9a}), 157.24 (C₂), 169.23 (C₇). Вычислено для C₃₂H₃₇N₃O₄, %:C 72.84; H 7.07; N 7.96 найдено, %:C 72.89; H 7.34; N 8.12

3-{1-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-



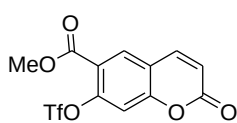
изопропил-7H-фуоро-[3,2-*g*]хромен-7-он 106e. Выход 70% (0.34 г), желтый осадок. Т.пл. 110–111°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3332, 3281, 3020, 2974, 2933, 2860, 2806, 1732, 1693, 1618, 1590, 1477, 1456, 1421, 1366, 1354, 1260,

1246, 1166, 1122, 1097, 1045, 1003, 976, 935, 922, 890, 866, 840, 829, 800, 750, 729. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 224 (3.66), 256 (4.34), 295 (3.52), 350 (3.85). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89, 1.15 [6H, оба д, (CH₃)₂CH, J = 6.8 Гц], 1.41 (18H, с, t-Bu), 2.33 [1H, м, (CH₃)₂CH], 2.79 (2H, м, CH₂), 3.45 (2H, м, CH₂), 3.63 (2H, т, CH₂, J = 7.2 Гц), 6.37 (1H, д, H₆, J = 9.6 Гц), 7.03 (2H, с, H_{2'}, 6'), 7.11 (1H, с, H₉), 7.72 (1H, д, H₅, J = 9.6 Гц), 7.85 (1H, с, H₄), 7.88 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 20.26 [(CH₃)₂CH], 24.35 [(CH₃)₂CH], 25.24 (CH₂), 28.13 [(CH₃)₃C], 29.40 (CH₂), 34.67 [(CH₃)₃C], 44.28 (CH₂), 100.50 (C₉), 106.26 (C₃), 115.56 (C_{3a}), 115.97 (C_{4a}), 116.62 (C₆), 118.94 (C_{2'}, C_{6'}), 126.17

(C4), 127.62 (C5''), 128.04 (C4'), 131.90 (C1'), 136.67 (C3', C5'), 143.54 (C5), 146.91 (C4''), 152.23 (C8a), 153.14 (C4'), 156.92 (C9a), 157.81 (C2), 170.49 (C7). Вычислено для $C_{33}H_{39}N_3O_4$, %: C 73.17; H 7.26; N 7.76 найдено, %: C 72.91; H 7.41; N 7.52.

Модификация кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола

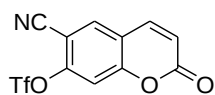
Синтез 7-арил и 7-гетарилзамещенных 6-метоксикарбонилкумаринов. Общая методика получения трифлатов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола 108а-с. Раствор 0.5 г соответствующего кумарина в 5 мл пиридина охладили до 0°C и прикапали при перемешивании в токе аргона 3 эквивалента ангидрида трифторметансульфокислоты в течение 30 минут. Реакционную смесь довели до комнатной температуры и оставили при перемешивании на 48 ч. По окончании времени реакции к смеси добавили 10 мл воды, проэкстрагировали раствор диэтиловым эфиром (4 × 5 мл), объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и упарили растворитель в вакууме. Азеотропной дистилляцией с бензолом промыли продукт от остатков пиридина и после перекристаллизации из этанола выделяли трифлаты **108а-с**.



6-(метоксикарбонил)-7-(трифторметилсульфанилокси)-2Н-хромен-

2-он 108а. Выход 77% (0.585 г), бесцветный осадок. Т.пл. 106–108°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3127, 3087, 3059, 2960, 1744, 1725, 1630,

1431, 1226, 1135, 960, 870, 750, 658, 601. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 206 (3.99), 231 (4.11), 320 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, OCH_3), 6.29 (1H, д, H3, J 9.5 Гц), 6.87 (1H, с, H8), 7.62 (1H, д, H4, J 9.5 Гц), 8.01 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.55 (OCH_3), 104.09 (C6), 108.10 (C8), 113.52 (C3), 113.88 (C4a), 119.02, 120.23, 122.87, 125.32 (CF_3 , J 266.6 Гц), 133.38 (C5), 144.35 (C4), 152.18 (C7), 158.41 (C8a), 160.68 (C2), 167.04 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F δ , м.д.: 88.70 (CF_3). Вычислено для $C_{12}H_7F_3O_7S$, %: F 16.18; S 9.10 найдено, %: F 16.12; S 9.05.

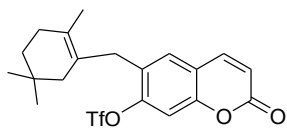


2-оксо-7-(трифторметилсульфанилокси)-2Н-хромен-6-карбонитрил

108b. Выход 60% (0.510 г), белый осадок. Т.пл. 124–125°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3127, 3087, 3059, 2960, 2226, 1725, 1703, 1630, 1331, 1226,

1135, 1100, 960, 870, 750, 658, 601. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 220 (3.99), 238 (4.20), 335 (4.11). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.59 (1H, д, H3, J 9.8 Гц), 7.45 (1H, с, H8), 7.71 (1H, д, H4, J 9.8 Гц), 7.92 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 103.58 (C6), 112.11 (C3), 112.41 (C4a), 116.43 (C8), 118.9 (CN), 117.94, 118.47, 119.51, 120.04 (CF_3 , J 146.3 Гц), 133.71 (C5), 140.62 (C4), 150.72 (C7), 160.01 (C2), 163.91 (C8a). Спектр

ЯМР ^{19}F δ , м.д.: 89.70 (CF_3). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, %: С 41.39; Н 1.26; F 17.85; N 4.39; S 10.05, найдено, %: С 40.84; Н 1.40; F 17.56; N 4.25; S 9.79.

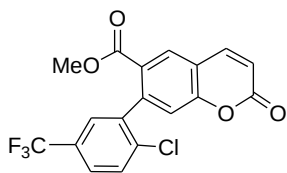


{2-Оксо-6-[(2,5,5-триметилциклогекс-1-енил)метил]-2H-хромен-7-ил} трифторметансульфонат 108с. Выход 70% (0.511 г), светлый осадок. Т. пл. 183–184 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.

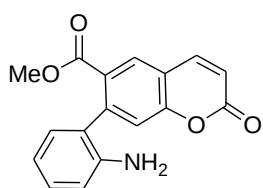
(J, Гц): 0.89 (6H, с, CH_3), 1.22–1.39 (2H, м, 4'- CH_2), 1.64 (3H, с, CH_3), 1.51–1.65 (2H, м, 3'- CH_2), 1.77–1.87 (2H, м, 6'- CH_2), 3.44 (2H, уш. с, 6a- CH_2), 6.42 (1H, д, J = 9.6, H-3), 7.31 (1H, с, H-8), 7.65 (1H, д, J = 9.6, H-4), 7.69 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J, Гц): 19.3 (CH_3); 27.19 ($\text{C3}'$); 28.0 (2 CH_3); 29.0 ($\text{C5}'$); 31.8 ($\text{C4}'$); 35.6 ($\text{C6}'$); 45.7 (CH_2); 109.8 (C8); 116.7 (C4a); 117.2 (C3); 119.0 (CF_3 , $J_{\text{CF}} = 266.6$); 123.7 (C5); 127.4 ($\text{C2}'$); 128.6 (C6); 129.8 ($\text{C1}'$); 142.5 (C4); 149.5 (C7); 152.7 (C8a), 159.4 (C2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 88.07 (CF_3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, %: С 55.81; Н 4.92; F 13.24; S 7.45. Найдено, %: С 55.61; Н 4.90; F 13.02; S 7.15.

Общая методика реакции Сузуки трифлата пеурутеницина 108а с борными кислотами. Метод а) К раствору 0.1 г (0.3 ммоль) трифлата пеурутеницина **108а** в 3 мл диоксана в токе аргона прибавили 0.39 ммоль соответствующей борной кислоты, 0.017 г (5 мол%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.007 г (10 мол%) Bu_4NBr и 0.123 г (0.9 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение 8 часов. По завершению реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь сконцентрировали до 1 мл, остаток разбавили водой (5 мл), проэкстрагировали хлористым метиленом (4 × 5 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира были выделены соответствующие продукты кросс-сочетания.

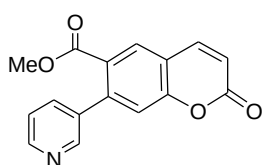
Метод б) К раствору 0.100 г (0.3 ммоль) трифлата пеурутеницина **108а** в 3 мл ацетонитрила в токе аргона прибавили 0.39 ммоль соответствующей борной кислоты, 0.011 г (5 мол%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 0.007 г (10 мол%) Bu_4NBr и 0.123 г (0.9 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 80°C, затем сконцентрировали до 1 мл, разбавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4 × 5 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент-хлороформ) были выделены соответствующие продукты кросс-сочетания.

6-(метоксикарбонил)-7-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-2H-хромен-2-он**110a.**

Получен по методу а) с выходом 52% (0.06 г), желтый осадок. Т.пл. 144–145°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3380, 3118, 2953, 1740, 1729, 1644, 1608, 1473, 1416, 1198, 1220, 1137, 1105, 1040, 872, 743, 623. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 208 (4.42), 241 (4.20), 276 (3.63), 286 (3.66), 311 (3.66). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.69 (3H, с, OCH₃), 6.52 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 7.48 (1H, д, H3', J 8.8 Гц), 7.56 (1H, дд, H4', J 8.8, 1.9 Гц), 7.61 (1H, с, H8), 7.66 (1H, д, H6', J 1.9 Гц), 7.81 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.29 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.80 (OCH₃), 109.47 (C8), 112.92 (C3), 114.41 (C4a), 121.33 (C5'), 123.04 (C4'), 125.83 (CF₃, J 285.4), 126.09 (C6), 129.90 (C5), 130.08 (C6'), 131.70 (C3'), 138.67 (C7), 141.84 (C2'), 142.95 (C1'), 144.74 (C4), 161.30 (C2), 164.89 (C8a), 166.40 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₀ClF₃O₄, %: C 56.49; H 2.63; Cl 9.26; F 14.89, найдено, %: C 57.02; H 2.73; Cl 9.16; F 14.70.

7-(2-аминофенил)-6-(метоксикарбонил)-2H-хромен-2-он 110b. Выход по методу а) 55%

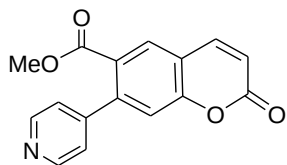
(0.050 г), желтый осадок. Т.пл. 139–140°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3448, 3395, 3320, 3233, 3128, 3061, 2857, 1744, 1727, 1677, 1630, 1612, 1584, 1504, 1430, 1331, 1297, 1223, 1137, 1102, 1060, 1033, 991, 961, 904, 884, 871, 843, 753, 655, 602. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 208 (4.42), 241 (4.20), 276 (3.63), 286 (3.66), 311 (3.66). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.73 (2H, с, NH₂), 3.93 (3H, с, OCH₃), 6.15 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.46 (1H, дд, H3', J 7.8, 1.2 Гц), 6.90 (1H, ддд, H5', J 8.1, 7.6, 1.2 Гц), 6.95 (1H, ддд, H4', J 8.1, 7.8, 1.5 Гц), 7.46 (1H, дд, H6', J 7.6, 1.5 Гц), 7.52 (1H, с, H8), 7.72 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.92 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.82 (OCH₃), 101.65 (C8), 112.45 (C3), 113.42 (C4a), 117.02 (C1'), 117.71 (C5'), 119.93 (C6'), 125.75 (C6), 128.51 (C5), 130.45 (C6'), 139.59 (C7), 143.33 (C2'), 144.30 (C4), 146.24 (C4'), 160.22 (C2), 164.79 (C8a), 167.43 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₃NO₄, %: C 69.15; H 4.44; N 4.74, найдено, %: C 69.09; H 4.24; N 4.80.

6-(метоксикарбонил)-7-(пиридин-3-ил)-2H-хромен-2-он 110c. Синтезирован по методу

а) с выходом 82% (0.06 г), коричневый осадок. Т.пл. 123–124°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 2956, 2924, 2854, 1728, 1674, 1627, 1600, 1582, 1491, 1452, 1431, 1394, 1375, 1346, 1299, 1278, 1236, 1224, 1180, 1140, 1101, 1074, 1061, 1010, 1001, 960, 943, 903, 870, 827, 796, 752, 721, 651, 599. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 202 (4.19), 225 (4.14), 242 (4.19), 275 (3.66), 287 (3.70), 306 (3.72), 322 (3.73). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, OCH₃), 6.15 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.46 (1H, дд, H3', J 7.8, 1.2 Гц), 6.90 (1H, ддд, H5', J 8.1, 7.6, 1.2 Гц), 6.95 (1H, ддд, H4', J 8.1, 7.8, 1.5 Гц), 7.46 (1H, дд, H6', J 7.6, 1.5 Гц), 7.52 (1H, с, H8), 7.72 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.92 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.82 (OCH₃), 101.65 (C8), 112.45 (C3), 113.42 (C4a), 117.02 (C1'), 117.71 (C5'), 119.93 (C6'), 125.75 (C6), 128.51 (C5), 130.45 (C6'), 139.59 (C7), 143.33 (C2'), 144.30 (C4), 146.24 (C4'), 160.22 (C2), 164.79 (C8a), 167.43 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₁N₂O₄, %: C 69.15; H 4.44; N 4.74, найдено, %: C 69.09; H 4.24; N 4.80.

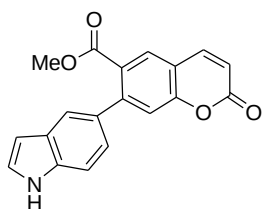
с, OCH₃), 6.27 (1H, д., НЗ, J 9.8 Гц), 6.87 (1H, с, Н8), 7.46 (1H, м, Н5'), 7.50 (1H, дд, Н4', J 7.7, 1.8 Гц), 7.53 (1H, дд, Н6', J 7.5, 1.8 Гц), 7.75 (1H, д, Н4, J 9.8 Гц), 8.01 (1H, с, Н5), 8.28 (1H, с, Н2'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 52.51 (OCH₃), 104.85 (C8), 114.14 (C3), 119.26 (C4a), 120.76 (C6), 124.17 (C5'), 130.64 (C5), 132.00 (C1'), 135.85 (C7), 137.60 (C6'), 142.94 (C2'), 144.20 (C4), 149.50 (C4'), 160.04 (C2), 164.26 (C8a), 169.32 (C=O). Вычислено для C₁₆H₁₁NO₄, %: С 68.32; Н 3.94; N 4.98 найдено, %: С 68.04; Н 3.78; N 4.88.

6-(метоксикарбонил)-7-(пиридин-4-ил)-2H-хромен-2-он 110d. Синтезирован по методу



а) с выходом 77% (0.056 г), коричневый осадок. Т.пл. 143–144°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3431, 3060, 2960, 1728, 1674, 1627, 1579, 1490, 1431, 1377, 1296, 1222, 1180, 1137, 1101, 1060, 960, 902, 871, 842, 750, 655, 599. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 213 (3.91),

219 (4.11), 222 (4.13), 225 (4.14), 244 (4.38), 276 (3.85), 287 (3.87), 323 (3.87), 338 (3.74). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, OCH₃), 6.30 (1H, д, НЗ, J 9.6 Гц), 6.61 (1H, д, НЗ',5', J 7.5 Гц), 6.75 (1H, с, Н8), 7.75 (1H, д, Н4, J 9.6 Гц), 7.81 (1H, д, Н2',6', J 7.5 Гц), 8.08 (1H, с, Н5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 52.32 (OCH₃), 104.05 (C8), 113.16 (C3), 117.88 (C3',5'), 118.37 (C4a), 120.31 (C6), 130.69 (C5), 132.47 (C7), 142.05 (C4), 143.44 (C2'), 146.53 (C6'), 156.36 (C1'), 161.75 (C2), 163.50 (C8a), 168.94 (C=O). Вычислено для C₁₆H₁₁NO₄, %: С 68.32; Н 3.94; N 4.98, найдено, %: С 67.94; Н 4.08; N 4.86.

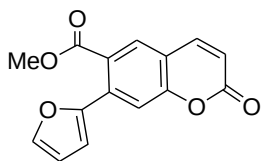


7-(1H-индол-5-ил)-6-(метоксикарбонил)-2H-хромен-2-он 110е.

Получен по методу b) с выходом 79% (0.038 г), коричневый осадок. Т.пл. 133–135°C (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3393, 3222, 3080, 3061, 2964, 2925, 2852, 2702, 1735, 1676, 1626, 1600, 1579, 1510, 1491, 1446, 1430, 1342, 1299, 1234, 1214, 1145, 1109, 1076, 1064, 948,

915, 903, 826, 797, 735, 687. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 202 (4.41), 226 (4.46), 245 (4.12), 288 (3.79), 300 (3.60), 325 (3.86). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.90 (3H, с, OCH₃), 6.20 (1H, д, НЗ, J 9.7 Гц), 6.59 (1H, д, НЗ', J 3.0 Гц), 7.15 (1H, д, Н2', J 3.0 Гц), 7.22 (1H, д, Н7', J 8.4 Гц), 7.36 (1H, д, Н6', J 8.4 Гц), 7.50 (1H, с, Н8), 7.68 (1H, с, Н4'), 7.78 (1H, д, Н4, J 9.7 Гц), 7.94 (1H, с, Н4), 9.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 51.72 (OCH₃), 105.11 (C3'), 108.75 (C7'), 109.54 (C8), 112.72 (C3), 113.40 (C6'), 122.61 (C4'), 123.75 (C4a'), 125.90 (C6), 126.70 (C5), 134.31 (C2), 136.47 (C3a'), 138.29 (C7), 144.19 (C4), 145.22 (C7a'), 146.93 (C5'), 161.24 (C2), 162.72 (C8a), 165.67 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₃NO₄, %: С 71.47; Н 4.10; N 4.39, найдено, %: С 71.93; Н 3.99; N 4.27.

6-(метоксикарбонил)-7-(фуран-2-ил)-2H-хромен-2-он 110g. Получен по методу а) с



выходом 44% (0.036 г), белый осадок. Т.пл. 130–132°C (эфир). ИК

спектр, ν , см^{-1} : 2944, 2858, 1745, 1727, 1677, 1630, 1607, 1432, 1332,

1297, 1224, 1202, 1182, 1136, 1101, 1060, 1040, 960, 934, 904, 871, 835,

828, 794, 750, 683, 656, 630, 601. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$):

200 (4.00), 237 (4.01), 275 (3.39), 285 (3.36), 311 (3.24). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.

(J, Гц): 3.94 (3H, с, OCH_3), 6.37 (1H, с, H_4'), 6.50 (1H, д, H_3 , J 9.6 Гц), 6.94 (1H, с, H_3'), 7.22

(1H, с, H_8), 7.56 (1H, с, H_5'), 7.75 (1H, д, H_4 , J 9.6 Гц), 8.24 (1H, с, H_5). Спектр ЯМР ^{13}C

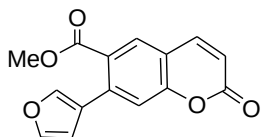
(150 МГц), δ , м. д.: 51.71 (OCH_3), 104.99 (C8), 107.26 (C3'), 107.46 (C4a), 108.97 (C4'), 112.52

(C3), 113.80 (C6), 123.32 (C5), 138.38 (C7), 140.79 (C4), 144.20 (C2'), 152.87 (C5'),

158.41 (C2), 161.68 (C8a), 160.64 s (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$, %: C 66.67; H 3.73,

найдено, %: C 66.46; H 4.00.

6-(метоксикарбонил)-7-(фуран-3-ил)-2H-хромен-2-он 110f.



Получен по методу а) с выходом 44% (0.036 г), по методу б) выход

составил 18% (0.015 г), желтый осадок. Т.пл. 123–125°C (эфир). ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3316, 2945, 2857, 2797, 1744, 1727, 1678, 1630, 1607,

1565, 1503, 1431, 1378, 1329, 1300, 1225, 1205, 1140, 1099, 1064, 1019, 960, 933, 904,

878, 840, 827, 773, 750, 685, 657, 602. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 203 (4.15), 240

(3.85), 275 (3.38), 285 (3.35), 312 (3.24). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.93 (3H,

с, OCH_3), 6.48 (1H, д, H_3 , J 9.6 Гц), 6.51 (1H, дд, H_4' , J 3.6, 1.6 Гц), 7.25 (1H, с, H_8), 7.48

(1H, дд, H_5' , J 3.6, 1.8 Гц), 7.65 (1H, д, H_2' , J 1.6 Гц), 7.75 (1H, д, H_4 , J 9.6 Гц), 8.24 (1H, с,

H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl_3 , δ , м. д.: 52.93 (OCH_3), 111.80 (C8), 113.19 (C3),

118.33 (C4'), 118.46 (C4a), 120.67 (C6), 128.17 (C3'), 132.64 (C5), 137.87 (C7), 139.65 (C5'),

141.91 (C4), 142.52 (C2'), 156.60 (C8a), 158.64 (C2), 162.98 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$,

%: C 67.67; H 3.83, найдено, %: C 67.93; H 3.99.

Реакция Хека трифлата пеурутеницина 108a с 2-винилпиридином 111a. Метод а) К

раствору 0.3 г (0.93 ммоль) трифлата пеурутеницина **108a** в 5 мл ДМФА в токе аргона при

перемешивании добавили 0.194 г (1.86 ммоль) 2-винилпиридина **111a**, 0.004 г (2 мол%)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.023 г (8 мол%) (o-tol) $_3\text{P}$, 0.128 ml (0.93 ммоль) триэтиламина и реакционную

смесь оставили при нагревании при 115°C на 7 ч. После окончания времени реакции

реакционную смесь вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) получали следовые количества

продукта реакции **112a**.

Метод b. К раствору 0.150 г (0.46 ммоль) трифлата пеурутеницина **108a** в 3 мл ДМФА в токе аргона при перемешивании добавили 0.0972 г (0.93 ммоль) 2-винилпиридина **111a**, 0.002 г (2 мол%) Pd(OAc)₂, 0.011 г (8 мол%) (o-tol)₃P, 0.064 мл (0.46 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 135–140°C и вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) получили 0.01 г (9%) продукта реакции **112a** и исходный трифлат.

Метод c. К раствору 0.15 г (0.46 ммоль) трифлата пеурутеницина **108a** 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.0972 г (0.93 ммоль) 2-винилпиридина **111a**, 0.002 г (2 мол%) Pd(OAc)₂, 0.011 г (8 мол%) (o-tol)₃P, 0.064 мл (0.46 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при 135–140°C и затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент-хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира было выделено 0.03 г (47%) целевого продукта **112a**, конверсия трифлата пеурутеницина составила 80%.

Метод d. К раствору 0.15 г (0.46 ммоль) трифлата пеурутеницина **108a** 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.0972 г (0.93 ммоль) 2-винилпиридина **111a**, 0.004 г (4 мол%) Pd(OAc)₂, 0.011 г (8 мол%) (o-tol)₃P, 0.064 мл (0.46 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при 135–140°C и затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент-хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира было выделено 0.05 г (47%) целевого продукта **112a**, конверсия трифлата пеурутеницина составила 47%.

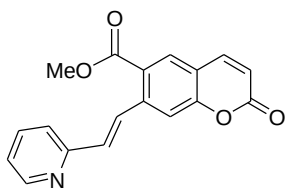
Метод e. К раствору 0.15 г (0.46 ммоль) трифлата пеурутеницина **108a** 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.0972 г (0.93 ммоль) 2-винилпиридина **111a**, 0.004 г (4 мол%) Pd(OAc)₂, 0.011 г (8 мол%) (o-tol)₃P, 0.064 мл (0.46 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 135–140°C и затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент-хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира было выделено 0.056 г (60%) целевого продукта **112a**, конверсия трифлата пеурутеницина составила 66%.

Метод f. К раствору 0.15 г (0.46 ммоль) трифлата пеурутеницина **108a** 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.0972 г (0.93 ммоль) 2-винилпиридина **111a**, 0.004 г (4 мол%) Pd(OAc)₂, 0.022 г (8 мол%) BINAP, 0.064 мл (0.46 ммоль) NEt₃. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 135–140°C и вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент- хлороформ) и перекристаллизации из

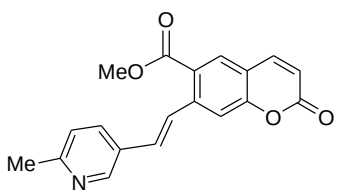
диэтилового эфира было выделено 0.106 г (75%) целевого продукта **112a**, конверсия трифлата пеурутеницина составила 100%.

(E)-6-(метоксикарбонил)-7-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2H-хромен-2-он

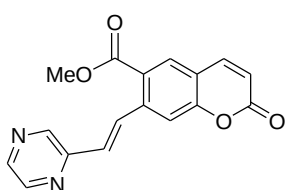
112a.



Коричневый осадок. Т.пл. 202–204°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3050, 3018, 2852, 1718, 1612, 1585, 1564, 1547, 1500, 1468, 1430, 1380, 1286, 1213, 1182, 1147, 1111, 1072, 991, 966, 910, 845, 825, 789, 762, 740, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 200 (4.31), 219 (4.09), 246 (4.21), 333 (4.16). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.95 (3H, с, OCH_3), 6.43 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 7.18 (1H, д, H1b, J 15.8 Гц), 7.21 (1H, с, H8), 7.28 (1H, м, H4'), 7.47 (1H, дд, H6', J 7.2, 1.6 Гц), 7.69 (1H, м, H5'), 7.72 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.12 (1H, с, H5), 8.42 (1H, д, H1a, J 15.8 Гц), 8.64 (1H, д, H3'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.06 (OCH_3), 108.07 (C8), 112.02 (C3), 113.34 (C4a), 119.26 (C4'), 121.11 (C6'), 123.08 (C6), 127.03 (C5), 129.27 (Cb), 136.30 (C5'), 137.21 (Ca), 138.09 (C7), 144.15 (C4), 149.16 (C3'), 155.86 (C1'), 161.52 (C2), 163.37 (C8a), 165.87 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$, %: C 70.35; H 4.26; N 4.56 найдено %: C 69.76; H 4.59; N 4.78.



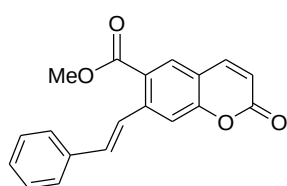
(E)-6-(метоксикарбонил)-7-[2-(6-метилпиридин-3-ил)винил]-2H-хромен-2-он 112b. Синтезирован по методу f) с выходом 43% (0.064 г), коричневый осадок. Т.пл. 231–232°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3086, 3008, 2924, 2850, 2717, 1755, 1714, 1616, 1600, 1551, 1491, 1441, 1423, 1383, 1292, 1217, 1178, 1147, 1109, 1070, 1030, 955, 912, 837, 785, 769, 729, 629. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (4.30), 246 (4.28), 337 (4.23). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.58 (3H, с, CH_3 при C3'), 3.95 (3H, с, OCH_3), 6.44 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 7.04 (1H, д, H1b, J 16.6 Гц), 7.18 (1H, д, H5', J 7.6 Гц), 7.61 (1H, с, H8), 7.70 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.81 (1H, дд, H4', J 7.6, 1.8 Гц), 8.08 (1H, д, H1a, J 16.6 Гц), 8.14 (1H, с, H5), 8.63 (1H, д, H2', J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 23.55 (OCH_3), 52.18 (OCH_3), 108.56 (C8), 112.54 (C3), 113.39 (C4a), 119.93 (C5'), 122.21 (C6), 123.91 (Cb), 125.34 (C5), 130.44 (C1'), 130.82 (C4'), 131.87 (Ca), 137.56 (C7), 142.96 (C2'), 144.15 (C4), 157.18 (C6'), 160.59 (C2), 163.15 (C8a), 167.13 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, %: C 71.02; H 4.71; N 4.36 найдено, %: C 70.67; H 4.84; N 4.64.



(E)-6-(метоксикарбонил)-7-[2-(пиразин-2-ил)-винил]-2H-

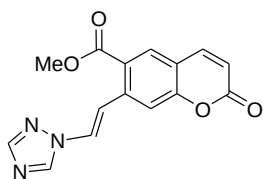
хромен-2-он 112c. Получен по методу f) с выходом 56% (0.051 г), коричневый осадок. Т.пл 200–201°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3058, 2955, 2922, 2851, 1718, 1680, 1620, 1548, 1500, 1488, 1405, 1379, 1285, 1212, 1184, 1149, 1106, 1070, 1031, 1017, 962, 913, 866, 826, 805, 785, 751, 720, 699. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (4.29), 230 (4.16), 247 (4.33), 335 (4.23). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.89 (3H, с, OCH₃), 6.42 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 7.08 (1H, д, H1b, J 15.9 Гц), 7.59 (1H, с, H8), 7.69 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.05 (1H, д, H1a, J 15.9 Гц), 8.11 (1H, с, H5), 8.25 (1H, д, H5', J 7.5 Гц), 8.37 (1H, д, H6', J 7.5 Гц), 8.68 (1H, с, H3'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.16 (OCH₃), 109.38 (C8), 112.15 (C3), 113.04 (C4a), 124.37 (C6), 126.14 (Cb), 130.45 (C5), 136.35 (Ca), 137.60 (C7), 139.24 (C5'), 140.75 (C3'), 141.76 (C6'), 144.25 (C4), 150.46 (C2'), 161.29 (C2), 163.68 (C8a), 167.21 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₂N₂O₄, % С 66.23; Н 3.92; N 9.09 найдено, %: С 66.15; Н 4.05; N 9.03.



(E)-6-(метоксикарбонил)-7-стирил-2H-хромен-2-он 112d.

Получен по методу f) с выходом 79% (0.112 г), желтый осадок. Т.пл 240–242°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3059, 3026, 2966, 2927, 2856, 1734, 1678, 1624, 1600, 1580, 1487, 1450, 1389, 1354, 1281, 1203, 1165, 1140, 1060, 1036, 900, 820, 806, 756, 717, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 203 (4.50), 230 (4.08), 250 (3.71), 271 (3.52), 279 (3.48), 335 (3.54). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.80 (3H, с, OCH₃), 6.19 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.74 (1H, д, H1b, J 14.8 Гц), 6.88 (1H, д, H1a, J 14.8 Гц), 7.16 (2H, м, H2',6'), 7.23 (3H, м, H3',4',5'), 7.41 (1H, с, H8), 7.77 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.36 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.33 (OCH₃), 106.02 (C8), 112.96 (C3), 113.08 (C4a), 124.31 (Cb), 125.34 (C2',6'), 125.80 (C6), 125.66 (C4'), 128.58 (C3',5'), 129.34 (C5), 130.14 (Ca), 137.10 (C1'), 137.41 (C7), 144.45 (C4), 159.70 (C2), 163.80 (C8a), 168.05 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₄O₄·H₂O, %: С 74.50; Н 4.61 найдено, %: С 74.61; Н 4.82.



(E)-6-(метоксикарбонил)-7-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил]-2H-

хромен-2-он 112e. Получен по методу f) с выходом 45% (0.04 г), желтый осадок. Т.пл. 239–240°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2922, 2852, 1721, 1680, 1660, 1624, 1600, 1558, 1507, 1500, 1438, 1283, 1214, 1149, 1111, 1048, 1000, 961, 908, 828, 750, 674. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 200 (4.72), 242 (4.30), 273 (3.84), 295 (3.92), 319 (4.00). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.87 (3H, с, OCH₃), 6.40 (1H, д, H3, J 9.8 Гц), 7.50 (1H, д, H1b, J 15.8 Гц), 7.46 (1H, с, H8), 7.70 (1H, д, H4, J 9.8 Гц), 8.08 (1H, д, H1a, J 15.8 Гц), 7.98 (1H, с, H5'), 8.09 (1H, с, H5), 8.43 (1H, с, H3'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 52.19 (OCH₃), 107.40 (C8), 110.56 (C4a), 113.36 (C3), 118.27 (Cb), 121.07 (C5), 122.36 (Ca), 128.21 (C6), 137.11 (C7),

144.46 (C4), 145.63 (C5'), 154.28 (C3'), 161.06 (C2), 166.22 (C8a), 167.26 (C=O). Вычислено для $C_{15}H_{11}N_3O_4$, %: C 60.61; H 3.73; N 14.14 найдено, %: C 60.88; H 3.52; N 14.05.

Получение 7-алкинилзамещенных кумаринов реакцией Соногаширы трифлатов кумаринов 108a-с с арилацетиленами (общая методика). **Метод а.** К раствору 0.178 г (0.5 ммоль) трифлата **108a** или **108с** в 5 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.75 ммоль терминального ацетилена и 0.0172 г (2 моль. %) CuI, 0.014 г (4 моль. %) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0.14 мл (1.3 экв.) NEt_3 . Реакционную смесь перемешивали при 115–120°C в течение 8 ч (контроль ТСХ), затем упаривали на чашке Петри. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Фракцию, содержащую продукт, перекристаллизовывали из эфира.

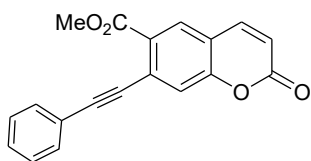
Метод б. К раствору 0.178 г (0.5 ммоль) трифлата **108a** в 5 мл бензола в токе аргона последовательно добавляли 0.0765 г (0.75 ммоль) фенилацетилена **116a**, 0.002 г (2 моль. %) CuI, 0.014 г (4 моль. %) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и 0.14 мл (1.4 экв.) NEt_3 . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 21 ч, затем упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем.

Метод с. К раствору 0.5 ммоль трифлатов **108a-с** в 5 мл ДМФА в токе аргона добавляли 0.75 ммоль соответствующего ацетилена, 0.005 г (5 моль. %) CuI, 0.035 г (10 моль. %) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0.13 мл (1.4 экв.) NEt_3 и 0.032 г (0.1 ммоль) ТВАВ. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100–105°C (контроль методом ТСХ), растворитель упаривали на чашке Петри, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Твердые продукты дополнительно переосаждали растиранием фракции продукта в эфире. Аналитический образец перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Метод d. К раствору 5 ммоль трифлата **108b** или **108с** в 5 мл ацетонитрила в токе аргона добавили 0.75 ммоль соответствующего ацетилена, 0.035 г (10 моль. %) $PdCl_2(PPh_3)_2$, 0.21 мл (3 экв.) $(i-Pr)_2NH$ и 0.032 г (0.1 ммоль) ТВАВ. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C (контроль ТСХ), затем упаривали в вакууме до объема примерно 1 мл, обрабатывали остаток 5 мл воды, экстрагировали хлористым метиленом (4x5 мл), сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме.

Метод е. К раствору 0.215 г (0.46 ммоль) трифлата пеуценола **108с** в 5 мл этиленгликоля в токе аргона добавили 0.92 ммоль алкина **116b**, 0.020 г (10 моль. %) $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, 0.037 г NaOH и 0.032 г (0.1 ммоль) ТВАВ. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч

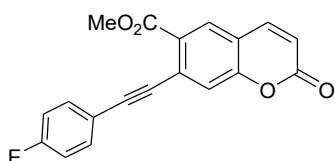
(контроль методом ТСХ) при температуре 120 °С, затем упарили на чашке Петри. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Целевое соединение при этом не выделялось.



Метил-2-оксо-7-(фенилэтинил)-2H-хромен-6-карбоксилат

113a. Выход 32% (метод а), 44% (метод b), 72% (метод с).

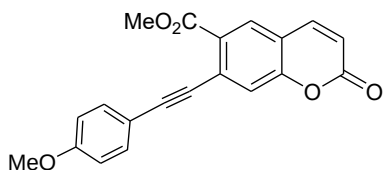
Коричневатый порошок. Т. пл. 141–142 °С (Et₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3084, 3057, 2922, 2208, 1737, 1697, 1616, 1600, 1496, 1446, 1354, 1294, 1271, 1143, 1103, 1078, 1016, 931, 912, 852, 835, 808, 750, 731, 700, 663, 634. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 243(4.39), 280 (4.08), 306 (3.18), 328 (4.07). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.95 (3H, с, CH₃O), 6.30 (1H, д, J = 9.8, H3), 7.30–7.44 (3H, м, H3',4',5'), 7.52 (1H, с, H8), 7.58–7.65 (2H, м, H2',6'), 7.87 (1H, д, J = 9.8, H4), 8.13 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 55.4 (CH₃O); 87.2 (C1b); 93.9 (C1a); 113.1 (C3); 114.7 (C8); 115.9 (C4a); 118.2 (C6); 120.8 (C1'); 125.8 (C5); 128.2 (C3',5'); 131.2 (C4'); 131.8 (C2',6'); 132.1 (C7); 141.0 (C4); 157.0 (C8a); 160.7 (C2); 166.4 (C=O). M/z, вычислено: 304.0730 (C₁₉H₁₂O₄), найдено, m/z: 304.0729. Вычислено, %: C 74.99; H 3.97 найдено, %: C 75.16; H 3.88.



Метил-2-оксо-7-[(4-фторфенил)этинил]-2H-хромен-6-

карбоксилат 113b. Выход 65% (метод с). Светло-коричневый

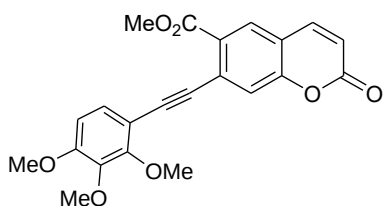
порошок. Т. пл. 135–136 °С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3084, 3047, 2924, 2852, 2223, 1735, 1672, 1614, 1597, 1543, 1508, 1425, 1388, 1236, 1222, 1107, 908, 839, 752, 694, 680. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 233 (4.33), 261 (4.04), 304(3.99), 325 (4.11). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 4.10 (3H, с, CH₃O), 6.50 (1H, д, J = 9.8, H3), 7.07–7.12 (2Hм, H3',5'), 7.51 (1H, с, H8), 7.64–7.66 (2H, м, H2',6'), 7.67 (1H, д, J = 9.8, H4), 7.91 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 58.7 (CH₃O), 85.8 (C1b), 93.4 (C1a), 111.5 (C3), 116.3 (C1'), 118.4 (C8), 118.6 (C4a), 119.3 (C3',5'), 120.2 (C6), 121.2 (C5), 132.3 (C2',6'), 132.6 (C7), 141.4 (C4), 157.4 (C8a), 161.1 (C2), 162.4 (J_{CF} = 241.2, C4'), 164.5 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₁FO₄, %: C 70.81; H 3.44; F 5.89. Найдено, %: C 70.21; H 3.14; F 5.86.



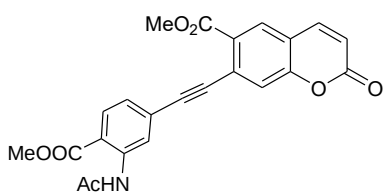
Метил-7-[(4-метоксифенил)этинил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 113c. Выход 65% (метод с). Светло-

коричневый порошок. Т. пл. 126–127 °С (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3124, 2899, 2189, 1737, 1689, 1616, 1508, 1441, 1383, 1275, 1232, 1117, 1107, 1069, 966, 934, 843, 812, 723, 640. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм

(lgε): 231 (3.62), 266 (4.56), 305(3.86), 325 (4.21). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.84 (3H, с, CH_3O), 3.98 (3H, с, CH_3O), 6.43 (1H, д, $J = 9.8$, H3), 6.89 (2H, д, $J = 8.0$, H3',5'), 7.50 (1H, с, H8), 7.52 (2H, д, $J = 8.0$, H2',6'), 7.71 (1H, д, $J = 9.8$, H4), 8.13(1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 52.2 (CH_3O), 55.3 (CH_3O), 86.4 (C1b), 98.5 (C1a), 113.5 (C3), 114.2 (C3',5'), 117.3 (C4a), 118.8 (C1'), 119.3 (C8), 120.1 (C6), 121.4 (C5), 131.2 (C7), 133.6 (C2',6'), 142.5(C4), 155.5 (C8a), 159.7 (C4'), 160.4 (C-2), 165.3 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_5$, %: C 71.85; H 4.22. Найдено, %: C 71.45; H 4.02. Вычислено, m/z: 334.0836. Найдено, m/z: 334.0833.

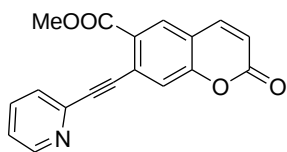


Метил-2-оксо-7-[(2,3,4-триметоксифенил)этинил]-2H-хромен-6-карбоксилат 113d. Выход 60% (метод с). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925, 2850, 2208, 1737, 1706, 1618, 1573, 1504, 1463, 1409, 1330, 1288, 1236, 1128, 1100, 1074, 1028, 993, 964, 837, 822, 802, 748, 723, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 218 (4.56), 239(4.36), 273 (4.07), 302 (3.79), 322 (4.23). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.85 (3H, с, CH_3O), 3.87 (3H, с, CH_3O), 3.89 (3H, с, CH_3O), 3.97 (3H, с, CH_3O), 6.45 (1H, д, $J = 9.8$, H3), 6.62 (1H, д, $J = 7.2$, H5'), 6.82 (1H, д, $J = 7.2$, H6'), 7.45 (1H, с, H8), 7.51 (1H, д, $J = 9.8$, H4), 8.15 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 52.1 (CH_3O), 53.0 (CH_3O), 61.2 (CH_3O), 61.8 (CH_3O), 80.1 (C1b), 86.3(C1a), 108.3 (C5'), 111.0 (C1'), 113.1 (C3), 114.3(C8), 115.9 (C6), 119.7 (C5), 119.8 (C4a), 124.1 (C6'), 130.3 (C7), 142.8 (C4), 143.4 (C3'), 157.2 (C2'), 157.9(C4'), 160.5 (C8a), 162.6 (C2), 169.0 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_7$, %: C 67.00; H 4.60 найдено, %: C 66.81; H 4.35.



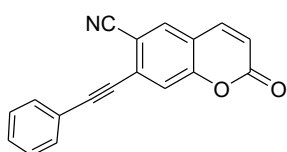
Метил-7-[4-ацетамидо-3-(метоксикарбонил)фенил-этинил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 113e. Выход 43% (метод с). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3390, 3128, 3058, 2958, 2920, 2193, 1722, 1628, 1608, 1592, 1493, 1431, 1377, 1296, 1223, 1203, 1134, 1101, 1059, 1030, 960, 935, 885, 870, 843, 793, 750, 730, 657. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 239 (4.41), 274 (4.15), 285(4.11), 321 (3.95). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.18 (3H, с, CH_3); 3.87 (3H, с, CH_3O); 3.93 (3H, с, CH_3O); 6.21 (1H, д, $J = 9.4$, H3); 6.79 (1H, с, H8); 7.51 (1H, д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, H6'); 7.68 (1H, д, $J = 9.4$, H4); 7.95 (1H, с, H5); 8.08 (1H, д, $J = 1.8$, H2'); 8.44 (1H, д, $J = 8.6$, H5'); 11.15 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 25.2 (CH_3), 52.4 (CH_3O), 52.6 (CH_3O), 82.2 (C1b), 86.4 (C1a), 111.8 (C6), 113.8 (C3), 114.6(C8), 116.2 (C3'), 120.1 (C4a), 121.2 (C1'), 123.7(C5'), 125.2 (C5), 130.7 (C7), 131.2 (C6'), 134.6 (C2'), 141.2 (C4), 143.1 (C4'), 158.7 (C8a), 160.2

(C2), 163.9(C=O), 167.8 (C=O), 169.3 (C=O). Вычислено для $C_{23}H_{17}NO_7$, %: C 65.87; H 4.09; N 3.34 найдено, %: C 65.51; H 4.19; N 3.21.

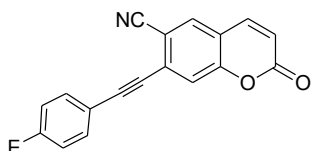


Метил-2-оксо-7-(пиридин-2-ил-этинил)-2H-хромен-6-

карбоксилат 113f. Выход 52% (метод с). Коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3086, 3059, 2958, 2919, 2850, 2193, 1743, 1726, 1630, 1608, 1575, 1500, 1493, 1460, 1431, 1337, 1296, 1238, 1223, 1203, 1170, 1134, 1101, 1059, 1030, 960, 935, 904, 885, 870, 842, 792, 750, 658. УФ спектр (EtOH), λ_{max} ., нм ($lg\epsilon$): 239 (4.56), 274 (4.08), 285 (4.08), 328 (3.89). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.76 (3H, с, CH_3O), 6.11 (1H, д, $J = 9.7$, H3), 6.77 (1H, д, $J = 6.4$, H6'), 7.46 (1H, д, $J = 6.8$, $J = 6.6$, H4'), 7.49 (1H, с, H8), 7.52 (1H, д, $J = 9.7$, H4), 7.55 (1H, д, $J = 6.8$, $J = 6.4$, H5'), 7.96 (1H, уш. с, H5), 8.42 (1H, д, $J = 6.8$, H3'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.8 (CH_3O), 83.2(C1b), 90.6 (C1a), 110.9 (C6), 115.6 (C3), 117.4 (C8), 117.9 (C4a), 119.9 (C5), 123.6 (C4'), 125.0 (C6'), 132.0 (C7), 136.6 (C5'), 141.6 (C4), 144.5 (C1'), 147.5 (C3'), 155.8 (C8a), 160.3 (C2), 166.3 (C=O). Вычислено для $C_{18}H_{11}NO_4$, %: C 70.82; H 3.63; N 4.59 найдено, %: C 70.63; H 3.61; N 4.29.



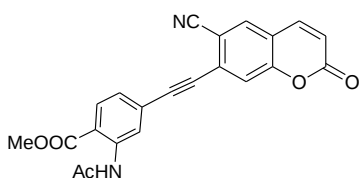
2-Оксо-7-(фенилэтинил)-2H-хромен-6-карбонитрил 114a. Выход 38% (метод с), 68% (метод d). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3084, 3057, 2991, 2978, 2950, 2231, 2181, 1706, 1625, 1600, 1580, 1535, 1509, 1470, 1446, 1402, 1354, 1294, 1271, 1260, 1211, 1170, 1143, 1103, 1078, 1016, 912, 852, 835, 808, 776, 748, 720. УФ спектр (EtOH), λ_{max} ., нм ($lg\epsilon$): 221(4.25), 241 (3.94), 273 (3.67), 289(3.79), 326 (3.56). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.46 (1H, д, $J = 9.6$, H3), 7.28–7.36 (3H, м, H3',4',5'), 7.41(1H, с, H8), 7.53–7.60 (2H, м, H2',6'), 7.63 (1H, д, $J = 9.6$, H4), 7.76 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 86.6 (C1b), 92.6 (C1a), 112.1 (CN), 115.6 (C3), 118.1(C8), 118.6 (C6), 120.0 (C4a), 123.2 (C5), 123.6 (C1'), 127.7 (C3',5'), 128.5 (C4'), 131.0 (C2',6'), 131.4 (C7), 141.6 (C4), 155.7 (C8a), 159.0 (C2). Вычислено для $C_{18}H_9NO_2$, % C 79.70; H 3.34; N 5.16 найдено, %: C 79.81; H 3.41; N 5.04.



2-Оксо-7-[(4-фторфенил)этинил]-2H-хромен-6-карбонитрил

114b. Выход 50% (метод с), 78% (метод d). Желтый порошок. Т. пл. 117–118°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3086, 3059, 2204, 2191, 1726, 1630, 1606, 1573, 1541, 1508, 1490, 1431, 1377, 1331, 1296, 1225, 1203, 1134, 1101, 1059, 1030, 1003, 960, 935, 906, 885, 870, 843, 793, 750. УФ спектр (EtOH), λ_{max} ., нм ($lg\epsilon$):

230 (4.51), 268(4.04), 284 (3.88), 328 (3.41). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.45 (1H, д, J = 9.7, H3), 7.02 (2H, уш. т, J = 8.2, H3',5'), 7.44 (1H, с, H8), 7.53–7.58 (2H, м, H2',6'), 7.69 (1H, д, J = 9.7, H4), 7.80 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 84.4 (C1b), 93.1 (C1a), 112.0 (CN), 115.8 (C3), 116.0 (C8), 116.2 (C3',5'), 118.1 (C4a), 118.6 (C6), 120.0 (C5), 132.7 (C1'), 134.2 (C7), 134.3(C2',6'), 141.6 (C4), 155.7 (C8a), 159.0 (C2), 162.1 (J_{CF} = 243.7, C4'). Вычислено для C₁₈H₈NFO₂, %: C 74.74; H 2.79; N 4.84; F 6.57 найдено, %: C 74.81; H 2.91; N 5.04; F 6.62.

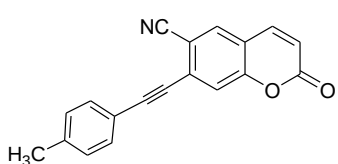


7-[4-Ацетамидо-3-(метоксикарбонил)фенилэтинил]-2-

оксо-2H-хромен-6-карбонитрил 114с. Выход 42% (метод d).

Желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3469,3079, 2921, 2850, 2227, 2187, 1737, 1703, 1622, 1565,1477, 1421, 1394, 1369, 1309,

1221, 1201, 1153, 1130,1085, 1054, 997, 910, 860, 822, 760, 746, 715. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 237 (4.15), 256 (3.86), 262 (3.96), 286(4.08), 326 (3.87). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.16(3H, с, CH₃), 3.99 (3H, с, CH₃O), 6.26 (1H, д, J = 9.6, H3), 6.85 (1H, с, H8), 7.53 (1H, д, J = 8.8, J = 1.8, H6'), 7.66 (1H, д, J = 9.6, H4), 8.01 (1H, с, H5), 8.19(1H, д, J = 1.8, H2'), 8.55 (1H, д, J = 8.8, H5'), 11.09(1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 26.9 (CH₃), 51.9 (CH₃O), 75.2 (C1b), 83.0 (C1a), 110.5 (CN), 112.5 (C3), 115.7 (C4a), 118.8 (C3'), 119.8 (C8), 121.3 (C6), 123.5 (C5'), 123.9 (C1'), 128.9 (C5), 131.4 (C6'), 131.9 (C2'), 135.8 (C7), 142.9 (C4), 144.6 (C4'), 156.1 (C8a), 162.1 (C2), 168.3 (C=O), 169.0 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₄N₂O₅, %: C 68.39; H 3.65; N 7.25. Найдено, %: C 68.05; H 3.35; N 7.33.

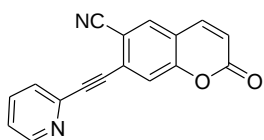


2-Оксо-7-[(p-толил)этинил]-2H-хромен-6-карбонитрил 114d.

Выход 58% (метод d). Коричневатый порошок. Т. пл. 145–146°C

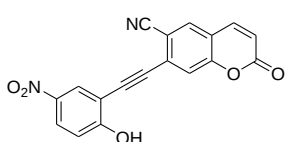
(эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3085, 3006, 2958, 2850, 2204, 2190, 1727, 1621, 1606,1540, 1513, 1490, 1430, 1376, 1310, 1295, 1224,

1203, 1153,1101, 1058, 997, 910, 885, 869, 822, 750, 715. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 218 (4.27), 249 (4.21), 286 (3.98), 310 (3.81). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, CH₃) 6.12 (1H, д, J = 9.8, H3) 6.98 (1H, с, H8) 6.97(2H, д, J = 8.0, H3',5') 7.23 (2H, д, J = 8.0, H2',6') 7.49 (1H, д, J = 9.8, H4) 7.52 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.8 (CH₃) 74.1 (C1b) 84.7 (C1a) 111.4 (CN); 114.1(C4a) 116.1 (C3); 118.5 (C1'); 119.0 (C8); 120.3 (C6);129.4 (C5); 129.8 (C2',6'); 132.1 (C7); 139.5 (C3',5');141.9 (C4); 156.1 (C8a); 159.4 (C4'); 162.6 (C2). Вычислено для C₁₉H₁₁NO₂, %: C 79.99; H 3.89; N 4.91 найдено, %: C 80.11; H 3.78; N 4.69.



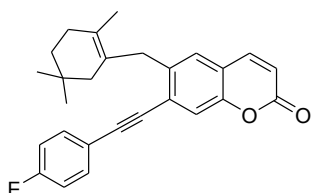
2-Оксо-7-(пиридин-2-илэтинил)-2Н-хромен-6-карбонитрил 114f.

Выход 55% (метод d). Светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3074, 3054, 2898, 2954, 2919, 2850, 2227, 2223, 1729, 1679, 1625, 1600, 1576, 1550, 1484, 1460, 1439, 1425, 1396, 1377, 1288, 1238, 1186, 1120, 1095, 1070, 1050, 1020, 995, 987, 887, 877, 775, 754, 721, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 227 (4.35), 244 (4.12), 274 (3.87), 330 (3.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.53 (1H, д, J = 9.7, H3), 6.99 (1H, с, H8), 7.29 (1H, д, J = 6.4, H6'), 7.55 (1H, д.д, J = 6.8, J = 6.6, H4'), 7.67 (1H, д.д, J = 6.8, J = 6.4, H5'), 7.74 (1H, д, J = 9.7, H4), 8.28 (1H, с, H5), 8.60 (1H, д, J = 6.8, H3'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 72.8 (C1b), 80.5 (C1a), 111.5 (CN), 113.7 (C4a), 116.1 (C3), 118.2 (C8), 120.4 (C6), 123.4 (C4'), 128.0 (C6'), 129.3 (C5), 132.3 (C7), 136.6 (C5'), 141.3 (C4), 150.0 (C1'), 156.4 (C8a), 157.7 (C3'), 162.5 (C2). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 75.00; H 2.96; N 10.29 найдено, %: C 75.35; H 3.18; N 10.51.



7-((2-гидрокси-5-нитрофенил)этинил)-2-оксо-2Н-хромен-6-

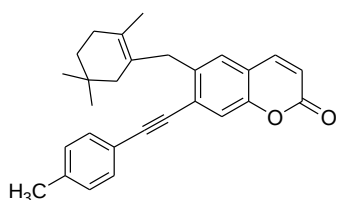
карбонитрил 114е. Получен по методу d) с выходом 58%, желтый осадок. Т.пл. 116-117°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3367, 3145, 3108, 3056, 2954, 2917, 2848, 2736, 2233, 1745, 1625, 1591, 1508, 1484, 1434, 1348, 1288, 1265, 1218, 1184, 1133, 1097, 1072, 1027, 1020, 979, 904, 885, 769, 748. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 379 (3.19), 283 (3.86), 275 (3.86), 238 (4.39). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.40 (1H, д, H3), 7.09 (1H, с, H8), 7.39 (1H, д, H4), 7.61 (1H, д, H3'), 7.79 (1H, с, H5), 8.03 (1H, д, H4'), 8.35 (1H, д, H'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 83.65 (C1a), 93.39 (C1b), 116.35 (C7), 116.63 (C3), 117.79 (C3'), 118.96 (C4a), 119.14 (C5), 120.12 (C8), 127.75 (C4'), 130.33 (C6'), 131.87 (C6), 133.83 (C1'), 140.79 (C5'), 141.84 (C4), 157.58 (C8a), 160.47 (C2), 163.09 (C2'), 164.24 (CN). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$, % C 65.07, H 2.43, N 8.43 найдено C 65.25, H 2.55, N 8.80



6-[(2,5,5-Триметилциклогекс-1-енил)метил]-7-[(4-

фторфенил)этинил]-2Н-хромен-2-он 115а. Выход 15% (метод с). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2952, 2925, 2218, 1716, 1624, 1566, 1485, 1448, 1392, 1367, 1281, 1259, 1192, 1134, 1093, 1062, 1036, 1018, 1000, 950, 901, 850, 823, 787, 754, 723. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 225 (4.18), 249 (3.92), 260 (3.81), 299 (3.94), 326 (4.27). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.94 (3H, с, CH_3), 0.99 (3H, с, CH_3), 1.29–1.39 (2H, м, 4' CH_2), 1.53–1.66 (2H, м, 3' CH_2), 1.68 (3H, с, CH_3), 1.83–1.91 (2H, м, 6' CH_2), 3.55 (2H, уш. с, 6a- CH_2), 6.38 (1H, д, J = 9.6, H3), 7.09 (2H, уш. д, J = 8.0, H-3'', 5''), 7.15 (1H, с, H8), 7.53 (2H, д, J = 8.0, H2'', 6''), 7.65

(1H, д, J = 9.6, H4), 7.88 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 17.8 (CH₃), 26.0(C3'), 26.5 (2CH₃), 27.5 (C5'), 31.5 (C4'), 34.0 (C6'), 44.5 (6a-CH₂), 77.1 (C1b), 83.8 (C1a), 106.6 (C8), 110.6(C4a), 110.8 (C3'',5''), 113.7 (C3), 116.6 (C1''), 122.3 (C5), 122.6 (C7), 123.9 (C2'), 126.8 (C6), 127.7 (C1'), 130.4 (C2'',6''), 141.7 (C4), 152.5 (C8a), 158.7 (C2), 162.7 (J_{CF} = 248.3, C4''). Вычислено для C₂₇H₂₅FO₂, %: С 80.97; Н 6.29; F 4.74 найдено, %: С 80.59; Н 6.09; F 4.54.



7-(p-Толилэтинил)-6-[(2,5,5-триметилциклогекс-1-

енил)метил]-2H-хромен-2-он 115b. Выход 14% (метод с).

Желтый осадок. Т. пл. 103–104°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3016, 2952, 2925, 2865, 2208, 1723, 1622, 1568, 1545, 1450,

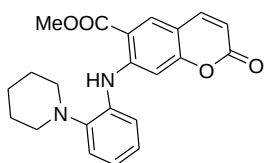
1425, 1392, 1365, 1330, 1278, 1262, 1182, 1172, 1130, 1107, 1061, 1028, 1018, 943, 920, 901, 818, 756, 718, 667. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 223 (4.36), 250 (4.11), 271 (4.00), 324 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.95 (3H, с, CH₃), 0.98 (3H, с, CH₃), 1.26–1.35 (2H, м, H4'), 1.55–1.63 (2H, м, H3'), 1.65 (3H, с, CH₃), 1.81–1.90 (2H, м, H6'), 2.36 (3H, с, CH₃), 3.46 (2H, уш. с, 6a-CH₂), 6.18 (1H, д, J = 9.4, H3), 6.78 (1H, с, H8), 7.13 (2H, д, J = 8.0, H3'',5''), 7.40 (2H, д, J = 8.0, H2'',6''), 7.52 (1H, с, H5), 7.76 (1H, д, J = 9.4, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 27.3 (C3'), 28.1 (2CH₃), 29.0(C5'), 31.3 (C4'), 33.5 (C6'), 43.5 (6aCH₂), 77.4 (C1b), 83.5 (C1a), 103.9 (C8), 110.5 (C4a), 110.9 (C3), 116.1 (C1''), 121.5 (C7), 122.2 (C2'), 123.8 (C5), 127.0 (C6), 128.4 (C1'), 129.7 (C3'',5''), 134.7 (C2'',6''), 138.3 (C4''), 144.3 (C4), 152.0 (C8a), 158.8 (C2). Вычислено для C₂₈H₂₈O₂, %: С 84.81; Н, 7.12 найдено, %: С 84.64; Н 7.01.

Синтез 7-аминокумаринов с помощью реакции каталитического аминирования пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина. Общие методики. Метод а) К раствору 0.3 ммоль трифлатов **108a** или **108b** в 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.6 ммоль соответствующего амина, 0.004 г (4 мол%) Pd(OAc)₂, 0.022 г (8 мол %) BINAP, 0.062 мл (0.3 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали 8 часов при 135–140°C, затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) были выделены целиком исходные трифлаты.

Метод б. К раствору 0.3 ммоль соответствующего трифлата в 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.6 ммоль амина, 0.004 г (4 мол%) Pd(OAc)₂, 0.022 г (8 мол %) BINAP, 0.062 мл (0.3 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали 16 часов при 135–140°C, затем

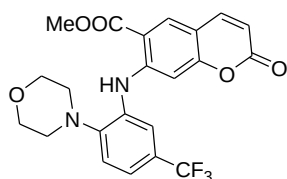
вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) были получены целевые 7-аминокурины.

Метод с. К раствору 0.15 г (0.4 ммоль) тозилата пеурутеницина **108d** в 3 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.141 г (0.8 ммоль) 2-пиперидино анилина, 0.005 г (4 мол %) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.028 г (8 мол %) BINAP и 0.081 мл (0.4 ммоль) Et_3N . Смесь перемешивали 32 часа при 135–140°C, затем вылили смесь на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) было выделено 36% соединения **117a** и большое количество продуктов осмоления.



Метил 2-оксо-7-[2-(пиперидин-1-ил)фениламино]-2H-хромен-6-карбоксилат 117a. Получен по методу b) с выходом 71% (0.08 г), желтый осадок. Т.пл. 70–71°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435,

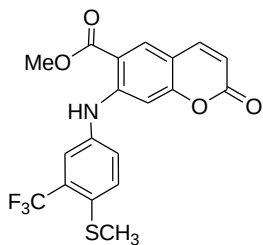
3065, 2959, 1723, 1678, 1630, 1612, 1600, 1576, 1491, 1431, 1377, 1331, 1292, 1221, 1178, 1140, 1099, 1059, 1030, 962, 905, 878, 835, 785, 752. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 222 (4.27), 240 (4.24), 275 (3.75), 285 (3.87), 311 (3.46). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.59 (2H, м, $\text{H}^{3'',5''}$), 1.71 (2H, м, $\text{H}^{3'',5''}$ и 2H, $\text{H}^{4''}$), 2.87 (4H, м, $\text{H}^{2'',6''}$), 3.99 (3H, с, OCH_3), 6.52 (1H, д, H^3 , J 9.7 Гц), 6.71 (1H, д, $\text{H}^{3'}$, J 7.7 Гц), 6.74 (1H, дд, $\text{H}^{5'}$, J 7.2, 7.7 Гц), 6.92 (1H, дд, $\text{H}^{4'}$, J 7.2, 8.0 Гц), 6.99 (1H, д, $\text{H}^{6'}$, J 8.0 Гц), 7.33 (1H, с, H^8), 7.73 (1H, д, H^4 , J 9.7 Гц), 8.28 (1H, с, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 24.13 ($\text{C}^{4''}$), 26.58 ($\text{C}^{3'',5''}$), 52.82 ($\text{C}^{2'',6''}$), 52.14 (OCH_3), 93.16 (C^8), 100.46, 100.51 ($\text{C}^{4a,3'}$), 108.39 (C^6), 111.83 ($\text{C}^{4'}$), 115.26 (C^3), 118.49 ($\text{C}^{6'}$), 119.69 ($\text{C}^{5'}$), 132.59 (C^5), 139.72 ($\text{C}^{1'}$), 141.41 ($\text{C}^{2'}$), 142.86 (C^4), 156.71 (C^7), 158.65 (C^{8a}), 161.33 (C^2), 162.92 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 69.83; H 5.86; N 7.40 найдено, %: C 70.09; H 5.67; N 6.99.



Метил 7-[[2-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]амино]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 117b. Получен по методу b) с выходом 63% (0.085 г). коричневый осадок. Т.пл. 89–91°C (этанол).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3065, 2959, 1735, 1678, 1630, 1611, 1576, 1491, 1431, 1377, 1331, 1292, 1221, 1178, 1140, 1099, 1059, 1030, 962, 905, 878, 835, 785, 752. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 239 (4.41), 274 (3.95), 285 (3.92), 309 (3.79). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.84 (4H, м, $\text{H}^{3'',5''}$), 3.76 (4H, м, $\text{H}^{2'',6''}$), 3.89 (3H, с, OCH_3), 4.58 (1H, с, NH), 6.38 (1H, д, H^3 , J 9.6 Гц), 6.46 (1H, д, $\text{H}^{3'}$, J 7.6 Гц), 6.87 (1H, дд, $\text{H}^{4'}$, J 7.6, 2.2 Гц), 6.91 (1H, д, $\text{H}^{6'}$, J 2.2 Гц), 7.16 (1H, с, H^8), 7.67 (1H, д, H^4 , J 9.6 Гц), 8.19 (1H, с, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 50.96 ($\text{C}^{3'',5''}$), 52.93 (OCH_3), 67.36

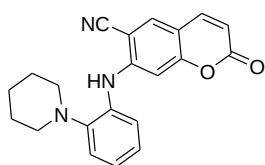
(C2'',6''), 93.22 (C8), 97.36 (C4a), 110.60(C6), 111.67 (C3), 114.67 (C3'), 115.49 (C6'), 116.47(C4'), 117.49 (C5'), 119.49 q (CF₃, J 147.9 Гц), 132.67(C5), 141.74 (C1'), 145.91 (C4), 149.57 (C2'), 156.72(C7), 158.37 (C8a), 161.78 (C2), 162.94 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₉F₃N₂O₅, %: C 58.93; H 4.27; F 12.71; N 6.25 найдено, %: C 59.22; H 4.03; F 12.28; N 6.69.



Метил 7-[[4-метилсульфанил-3-(трифторметил)-фенил]амино]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 117с. Получен по методу б) с выходом 69% (0.09 г), коричневый осадок. Т.пл. 132–133°C(этанол).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3393, 3222, 3061, 2964, 1735, 1676, 1626, 1579, 1491, 1446, 1393, 1342, 1299, 1278, 1234, 1214, 1195, 1145, 1109,

1076, 1064, 948, 915, 903, 826, 797, 735. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.10), 245 (3.84), 288(3.66), 325 (3.84), 335 (3.75). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.39 (3H, с, SCH₃), 3.99 (3H, с, OCH₃), 4.58 (1H, с, NH), 6.53 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.76 (1H, дд, H6', J 7.8, 2.2 Гц), 6.94 (1H, с, H8), 6.96 (1H, д, H2', J 2.2 Гц), 7.32 (1H, д, H5', J 7.8 Гц), 7.74 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.27 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м.д.: 19.52 (SCH₃), 52.93 (OCH₃), 104.84(C8), 110.02 (C4a), 111.89 (C3), 112.08 (C6), 113.18(C2'), 116.58 (C4'), 121.45 q (CF₃, J 147.9 Гц), 125.54(C6'), 127.21 (C5'), 132.67 (C5), 134.52 (C3'), 141.68(C1'), 145.35 (C4), 156.79 (C7), 158.45 (C8a), 161.73(C2), 162.98 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₄F₃NO₄S, %: C 55.74; H 3.42; F 13.92; N 3.42; S 7.83 найдено, %: C 56.08; H 3.65; F 13.26; N 3.69; S 8.02.

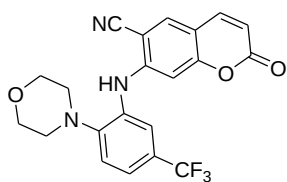


2-оксо-7-[2-(пиперидин-1-ил)фениламино]-2H-хромен-6-карбонитрил 118а. Синтезирован по методу б) с выходом 54% (0.06 г), желтый осадок. Т.пл. 78–80°C (этанол).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3437, 3344, 3057, 2932, 2853, 2804, 2239, 1753, 1665, 1626, 1609, 1572, 1501,

1439, 1425, 1379, 1319, 1273, 1238, 1229, 1177, 1136, 1101, 1072, 1034, 918, 907, 870, 833, 777, 748, 698. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 220 (4.39), 240 (4.18), 286 (3.74), 335(2.76). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.53 (2H, м, H3'',5''), 1.63–1.74 (2H, м, H3'',5'' и 2H, H4''), 2.79 (4H, м, H2'',6''), 6.55 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 6.70 (1H, д, H3', J 7.7 Гц), 6.74 (1H, дд, H5', J 7.2, 7.7 Гц), 6.86 (1H, дд, H4', J 7.2, 8.0 Гц), 6.95 (1H, д, H6', J 8.0 Гц), 7.43 (1H, с, H8), 7.71 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 7.92 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м.д.: 24.09 (C4''), 26.59 (C3'',5''), 52.59, 53.02 (C2'',6''), 103.41 (C6), 109.51 (C4a), 111.80 (C3), 112.35 (C8), 113.01 (C3'), 113.96 (C4'), 115.18 (C6'), 118.68 (CN), 118.90 (C5'), 123.98 (C1'), 132.59 (C5), 140.91 (C2'), 141.38 (C4), 156.86 (C7), 159.46 (C8a), 160.30 (C2).

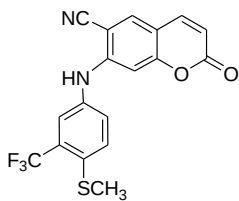
Вычислено для $C_{21}H_{19}N_3O_2$, %: С 73.03; Н 5.54; N 12.17 найдено, %: С 73.30; Н 5.67; N 11.79.



7-[[2-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]-амино}-2-

оксо-2Н-хромен-6-карбонитрил 118b. Получен по методу b) с выходом 65% (0.08 г), коричневый осадок. Т.пл. 138–139°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 3344, 3078, 3059, 2239, 1753,

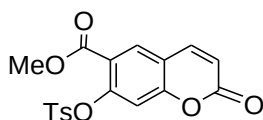
1655, 1628, 1605, 1570, 1485, 1452, 1425, 1379, 1337, 1275, 1240, 1219, 1177, 1136, 1101, 1072, 995, 939, 916, 907, 870, 833, 777, 750, 698. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 233 (4.54), 203 (4.47), 274 (3.96), 285 (3.93), 312 (3.86). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.86 (4H, м, H3", 5"), 3.78 (4H, м, H2", 6"), 6.48 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.54 (1H, д, H3', J 7.8 Гц), 6.91 (1H, дд, H4', J 7.8, 2.0 Гц), 6.94 (1H, д, H6', J 2.0 Гц), 7.41 (1H, с, H8), 7.73 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.94 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 50.53, 50.66 (C3", 5"), 67.11, 67.14 (C2", 6"), 93.98 (C8), 103.05 (C6), 104.54 (C4a), 111.66 (C3), 105.84 (C3'), 108.15 (C6'), 118.77 (CN), 119.29 (C4'), 125.12 q (CF₃, J 147.9 Гц), 129.65 (C5'), 131.82 (C5), 134.01 (C1'), 141.08 (C4), 142.54 (C2'), 156.71 (C7), 158.37 (C8a), 160.04 (C2). Вычислено для $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$, %: С 60.72; Н 3.88; F 13.72; N 10.12 найдено, %: С 60.20; Н 4.03; F 13.63; N 9.98.



7-[[4-метилсульфанил-3-(трифторметил)фенил]-амино}-2-оксо-

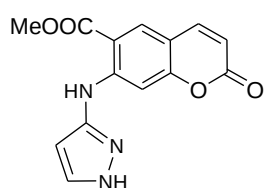
2Н-хромен-6-карбонитрил 118с. Получен по методу b) с выходом 57% (0.07 г), коричневый осадок. Т.пл. 139–140°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3431, 3061, 2230, 1760, 1705, 1624, 1504, 1483, 1439,

1394, 1327, 1286, 1263, 1240, 1223, 1157, 1130, 1030, 997, 908, 851, 826, 748, 725, 692. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 225 (4.57), 236 (4.54), 325 (4.11). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.08 (3H, с, SCH₃), 6.43 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.62 (1H, дд, H6', J 7.6, 1.8 Гц), 6.88 (1H, д, H2', J 1.8 Гц), 6.94 (1H, с, H8), 7.26 (1H, д, H5', J 7.6 Гц), 7.81 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.19 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 20.12 (SCH₃), 98.22 (C6), 103.69 (C8), 112.39 (C4a), 113.24 (C4'), 113.88 (C3), 115.72 (C2'), 117.47 (CN), 125.88 (CF₃, J 147.9 Гц), 129.66 (C6'), 130.95 (C5'), 134.00 (C5), 134.47 (C3'), 136.06 (C1'), 143.17 (C4), 158.17 (C7), 160.83 (C8a), 162.98 (C2). Вычислено для $C_{18}H_{11}F_3N_2O_2S$, %: С 57.44; Н 2.95; F 15.14; N 7.44; S 8.52, найдено, %: С 57.12; Н 3.03; F 14.95; N 7.89; S 8.43.



Метил 2-оксо-7-(тозилокси)-2Н-хромен-6-карбоксилат 108d. К раствору 0.2 г (0.91 моль) пеурутеницина в 3 мл ТГФ добавили 0.345

г (1.82 ммоль) р-толиолсульфонилхлорида и 0.579 г (2.73 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 часов. После завершения времени реакции смесь сконцентрировали до 1 мл, добавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4 × 5 мл), высушили над $MgSO_4$, растворитель упарили в вакууме. После перекристаллизации из хлороформа получили 73% (0.25 г) тозилата пеурутеницина. Желтый осадок, т.пл. 145–146°C (хлороформ). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3053, 2937, 2739, 2677, 2492, 1722, 1624, 1599, 1441, 1379, 1320, 1286, 1219, 1178, 1132, 1105, 1040, 1013, 966, 926, 908, 818, 779, 750, 690, 667. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (I_{ϵ}): 213(3.89), 239 (4.13), 334 (4.09). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.45 (3H, с, CH_3), 3.84 (3H, с, OCH_3), 6.43 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.90 (1H, с, H8), 7.37 (2H, д, H3',5', J 8.2 Гц), 7.70 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.78 (1H, д, H2', J 8.2 Гц), 7.88 (1H, д, H6', J 8.2 Гц), 8.09 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.68 (CH_3), 52.04 (OCH_3), 112.19 (C8), 117.27 (C6), 117.46 (C4a), 125.78 (C3), 128.37 (C2',6'), 128.70 (C5), 129.94 (C3',5'), 132.03 (C1'), 142.21 (C4'), 146.06 d (C4), 149.90 (C7), 156.15 (C8a), 159.01 (C2), 163.72 s (C=O при C6). Вычислено для $C_{18}H_{14}O_7S$, %: C 57.75; H 3.77; S 8.57 найдено, %: C 57.30; H 3.63; S 8.86.

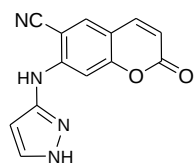


метил 2-оксо-7-[(1H-пиразол-3-ил)амино]-2H-хромен-6-

карбоксилат 117e. Получен по методу b) с выходом 44% (0.05 г),

желтый осадок. Т.пл. 124–125°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325, 3088, 3060, 2959, 2855, 1744, 1725, 1680, 1630, 1609, 1576, 1550, 1493,

1430, 1376, 1297, 1238, 1228, 1222, 1205, 1181, 1135, 1101, 1060, 1031, 961, 904, 885, 870, 844, 785, 772, 750, 658, 601. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (I_{ϵ}): 232 (4.16), 274 (3.55), 285 (3.48), 311 (3.30). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.90 (3H, с, OCH_3), 4.52 (2H, с, NH), 6.05 (1H, д, H4', J 1.9 Гц), 6.46 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.18 (1H, с, H8), 7.22 (1H, д, H5', J 1.9 Гц), 7.72 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 8.21 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.77 (OCH_3), 104.49 (C4'), 111.68 (C5), 113.66 (C8), 113.94 (C3), 116.23 (C6), 133.59 (C4a), 141.87 (C5'), 142.90 (C4), 149.38 (C7), 156.52 (C1'), 158.58 (C8a), 160.76 (C2), 162.93 (C=O). Вычислено для $C_{14}H_{11}N_3O_4$, %: C 58.95; H 3.89; N 14.73, найдено, %: C 58.86; H 3.95; N 14.56.

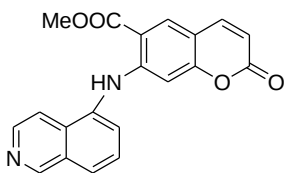


2-оксо-7-[(1H-пиразол-3-ил)амино]-2H-хромен-6-карбонитрил 118e.

Получен по методу b) с выходом 72% (0.08 г), желтый осадок. Т.пл. 124–125°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3339, 3245, 3148, 2233, 2220, 2855,

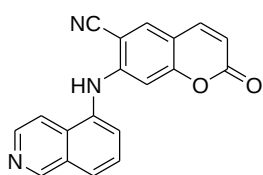
1725, 1702, 1690, 1627, 1630, 1598, 1552, 1492, 1430, 1416, 1398, 1323, 1270, 1254, 1231, 1173, 1138, 1118, 1030, 992, 856, 826, 819, 770, 763, 686, 638. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм

(lgε): 205 (4.08), 211(4.07), 227 (4.05), 236 (4.07), 301 (3.45), 325 (3.61). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 6.11 (2H, с, NH и 1H, H4'), 6.46 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.11 (1H, с, H8), 7.32 (1H, д, H5', J 1.9 Гц), 7.81 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 8.28 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 102.48(C6), 104.51 (C4'), 109.37 (C4a), 113.25 (C8), 113.84(C3), 118.99 (CN), 131.56 (C5), 140.99 (C5'), 142.51(C4), 143.97 (C7), 155.16 (C1'), 159.18 (C8a), 161.54(C2). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, %: С 61.90; Н 3.20; N 22.21 найдено, %: С 61.93; Н 3.70; N 22.66.



метил 7-(изохинолин-5-иламино)-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат 117d. Получен по методу b) с выходом 63% (0.07 г), коричневый осадок. Т.пл. 113–114°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3065, 3143, 1740, 1678, 1630, 1611, 1576, 1491, 1431, 1377,

1331, 1292, 1221, 1178, 1140, 1099, 1059, 1030, 962, 905, 878, 835, 780, 752. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 225(4.17), 240 (4.30), 275 (3.83), 285 (3.79), 311 (3.64). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.92 (3H, с, OCH_3), 6.46 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 6.90 (1H, дд, H6', J 8.2, 1.6 Гц), 7.18 (1H, с, H8), 7.32 (1H, дд, H7', J 8.2, 7.6 Гц), 7.52 (1H, д, H4', J 7.2 Гц), 7.60 (1H, дд, H8', J 7.6, 1.6 Гц), 7.71 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 8.20 (1H, с, H5), 8.32 (1H, д, H3', J 7.2 Гц), 9.04 (1H, с, H1'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 52.78(OCH_3), 104.12 (C6), 111.69 (C8), 113.32 (C4a), 114.76(C3), 117.54 (C8'), 118.35 (C6'), 120.56 (C4'), 125.92(C8a), 128.11 (C7'), 130.63 (C5), 132.54 (C4a'), 141.66(C5'), 142.35 (C4), 144.74 (C3'), 150.05 (C1'), 151.95(C7), 158.45 (C8a), 160.87 (C2), 162.88 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, %: С 69.36; Н 4.07; N 8.09 найдено, %: С 69.65; Н 4.32; N 7.78.

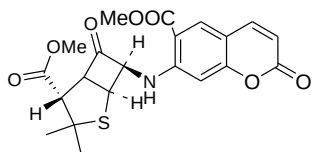


7-(изохинолин-5-иламино)-2-оксо-2Н-хромен-6-карбонитрил

118d. Получен по методу b) с выходом 64% (0.06 г), желтый осадок. Т.пл. 102–103°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3449, 3375, 3256, 2233, 1735, 1630, 1605, 1572, 1495, 1487, 1425, 1391, 1277, 1250, 1227,

1177, 1136, 1101, 1074, 1030, 916, 907, 870, 833, 800, 777, 750, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 220(4.12), 239 (4.22), 274 (3.34), 285 (3.45), 324 (3.72). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 6.53 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.13 (1H, дд, H6', J 8.0, 1.6 Гц), 7.14 (1H, с, H8), 7.37 (1H, дд, H7', J 8.0, 7.6 Гц), 7.48 (1H, д, H4', J 7.0 Гц), 7.56 (1H, дд, H8', J 7.6, 1.6 Гц), 7.87 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 8.12 (1H, с, H5), 8.23 (1H, дд, H3', J 7.0, 1.8 Гц), 8.77 (1H, д, H1', J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ, м. д.: 102.78 (C6), 111.47 (C8), 112.13 (C4a), 115.71 (C3), 117.15 (C8'), 118.20 (C6'), 118.41 (C4'), 118.99 (CN), 126.47 (C8a'), 128.56 (C7'), 130.38 (C5), 132.61 (C4a'), 140.30 (C5'), 141.16 (C4), 143.38 (C3'), 148.11 (C1'), 150.15

(C7), 157.96 (C8a), 160.88 (C2). Вычислено для $C_{19}H_{11}N_3O_2$, %: C 72.84; H 3.54; N 13.41 найдено, %: C 73.14; H 3.26; N 13.59.

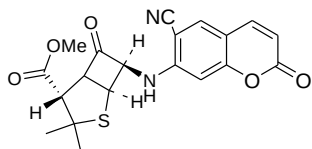


метил (2R,5S,6S)-3,3-диметил-6-[(6-метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)амино]-7-оксо-4-тиа-1-

азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат 117f. Получен по

методу b) с выходом 65% (0.084 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3465, 3412, 3143, 3065, 1785, 1740, 1678, 1630, 1611, 1526, 1495, 1431, 1375, 1331, 1292, 1221, 1178, 1140, 1099, 1059, 1030, 962, 930, 905, 878, 850, 780, 752, 728. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (4.21), 224 (4.17), 240 (4.30), 278 (3.83), 285 (3.79), 321 (3.64), 365 (3.02). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.33 (3H, с, C3''H3), 1.52 (3H, с, C4''H3), 3.71 (3H, с, OCH3), 3.92 (3H, с, OCH3), 4.26 (1H, с, H2'), 4.40 (1H, д, NH, J 6.2 Гц), 4.60 (1H, д, H5', J 4.4 Гц), 5.26 (1H, дд, H6', J 6.2, 4.4 Гц), 6.48 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.22 (1H, с, H8), 7.78 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 8.10 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.24 (CH₃), 29.16 (CH₃), 51.75 (OCH₃), 52.36 (OCH₃), 63.54 (C6'), 67.02 (C5'), 68.08 (C3'), 73.86 (C2'), 111.69 (C8), 113.65 (C4a), 114.08 (C3), 117.02 (C6), 130.38 (C5), 143.06 (C4), 146.15 (C7), 156.88 (C8a), 160.91 (C2), 162.88 (C=O), 165.39 (C7'), 170.12 (C=O при C2'). Вычислено для $C_{21}H_{21}NO_7S$,

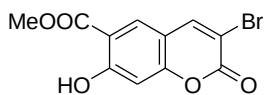
%: C, 58.46; H, 4.91; N, 3.25; S, 7.43 найдено, % C, 57.94; H, 4.31; N, 3.54; S, 7.12.



метил (2R,5S,6S)-3,3-диметил-6-[(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)амино]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-

карбоксилат 118f. Получен по методу b) с выходом 65% (0.08 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478, 3431, 3086, 3055, 2241, 1784, 1738, 1703, 1674, 1626, 1505, 1445, 1404, 1369, 1329, 1292, 1271, 1213, 1161, 1138, 1099, 1030, 926, 909, 854, 835, 755, 762, 748, 731. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (4.32), 220 (4.21), 237 (4.19), 298 (3.51), 326 (3.73), 371 (3.24). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.37 (3H, с, C3''H3), 1.55 (3H, с, C4''H3), 3.72 (3H, с, OCH3), 4.26 (1H, с, H2'), 4.31 (1H, д, NH, J 6.2 Гц), 4.68 (1H, д, H5', J 4.3 Гц), 5.48 (1H, дд, H6', J 6.2, 4.3 Гц), 6.40 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.11 (1H, с, H8), 7.82 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 8.12 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.24 (CH₃), 29.16 (CH₃), 51.75 (OCH₃), 63.54 (C6'), 67.02 (C5'), 68.08 (C3'), 73.86 (C2'), 103.10 (C6), 111.57 (C8), 112.06 (C4a), 113.27 (C3), 118.11 (CN), 130.16 (C5), 142.44 (C4), 145.29 (C7), 157.36 (C8a), 161.11 (C2), 165.26 (C7'), 169.88 (C=O, C2'). Вычислено для $C_{20}H_{18}N_2O_5S$, %: C, 60.29; H, 4.55; N, 7.03; S, 8.05 найдено, %: C, 60.71; H, 4.30; N, 7.24; S, 8.02.

Синтез 3-аминокумаринов на основе 3-бромопеурутеницина



Получение метил 3-бromo-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилата **119**. Метод а)

Раствор 1.0 г (4.5 ммоль) пеурутеницина, 1.1 г (9 ммоль) оксона, 0.52 мл HBr в CH₂Cl₂ (30 мл) был выдержан при перемешивании в течение 12 часов при комнатной температуре. Далее прибавили 1.32 мл Et₃N и реакцию проэкстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄ и упарили. Выход 3-бромопеурутеницина **119** составил 30% при 45% конверсии исходного пеурутеницина.

Метод б) К раствору 1.0 г (4.5 ммоль) пеурутеницина и 1.16 г (9 ммоль) оксона в CH₂Cl₂ (80 мл) прикапали раствор 0.45 мл (9 ммоль) Br₂ в CH₂Cl₂ (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 8 ч. После охлаждения твердый осадок отфильтровали, фильтрат упарили и перекристаллизовали из хлороформа. Выход соединения **119** составил 88% (1.17 г).

Метод в) Раствор 1.0 г (4.5 ммоль) пеурутеницина и 2.48 г (9 ммоль) свежеприготовленного диоксан дибромида в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивали при 40°C в течение 6 часов. Твердый осадок отфильтровали, фильтрат упарили и перекристаллизовали из хлороформа. 3-бромопеурутеницин **119** был получен с выходом 86% (1.14 г), белый осадок. Т.пл. 187-188°C (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3350, 3116, 3050, 2956, 2853, 1720, 1675, 1621, 1616, 1598, 1440, 1311, 1293, 1231, 1163, 1124, 1089, 1030, 989, 964, 918, 845, 783, 750, 729, 719. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 244 (4.19), 314 (4.02), 334 (4.10), 400 (3.39). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, OCH₃), 6.85 (1H, с, H8), 7.97 (2H, с, H4,5), 11.21 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 52.90 (OCH₃), 104.80 (C8), 108.73 (C4a), 110.52 (C3), 112.46 (C6), 129.92 (C4), 143.83 (C5), 156.35 (C8a), 157.86 (C7), 164.34 (C=O), 169.22 (C=O); M/z вычислено 297.9471; найдено: 297.9468. Вычислено для C₁₁H₇BrO₅, % C, 44.18; H, 2.36; Br, 26.72 найдено, % C, 44.08; H, 2.16; Br, 26.70.

Синтез 3-(N-замещенных)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилатов, общая методика. Метод д)

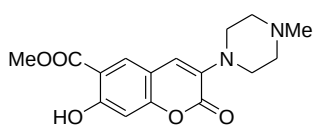
Соответствующий амин (1 ммоль) был добавлен одной порцией к раствору 0.15 г (0.5 ммоль) 3-бромопеурутеницина **119** в 10 мл хлороформа при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали 16 ч при 60°C (контроль ТСХ), растворитель упарили в вакууме. Остаток обработали водой (10 мл), проэкстрагировали хлористым метиленом (4×5 мл), органические слои высушили над MgSO₄ и упарили.

после колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) выделяли целевые продукты.

Метод е) К раствору 0.15 г (0.5 ммоль) 3-бромопеурутеницина **119** и 0.24 мл (3 ммоль) пиридина в 6 мл диоксана добавили 1 ммоль соответствующего амина и нагревали смесь 10 ч при 80°C. Растворитель упарили, к остатку добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x5 мл), органические слои высушили над MgSO₄ и упарили. После перекристаллизации из подходящего растворителя выделяли соответствующие продукты.

Метод f) К раствору 0.15 г (0.5 ммоль) 3-бромопеурутеницина **119** в 6 мл ДМФА добавили в токе аргона последовательно 0.0022 г (2 мол.%) Pd(OAc)₂, 0.012 г (8 мол.%) (o-Tol)₃P, 0.104 мл (0.75 ммоль) Et₃N и 0.214 г (1 ммоль) анилина **116k**. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 100 °С (контроль ТСХ), затем реакционную смесь вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ-этанол 50:3) выделяли соединения **120g**.

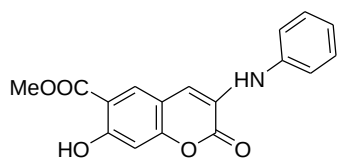
Метод g) К раствору 0.15 г (0.5 ммоль) 3-бромопеурутеницина **119** в 5 мл диоксана в токе аргона последовательно прибавили 0.0022 г (2 мол.%) Pd(OAc)₂, 0.0058 г (2 мол.%) Xantphos, 0.244 г (0.75 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.128 г (0.6 ммоль) анилина **116k**. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 8 ч, затем растворитель упарили в вакууме, к остатку добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x5 мл), органические слои высушили над MgSO₄ и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ-этанол 50:3) выделяли соединения **120g**.



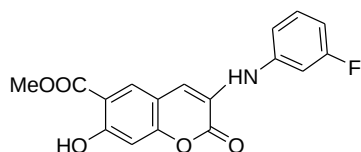
метил 7-гидрокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 120a. Выход по методу d) 88%, по методу e) 85%, желтый осадок. Т.пл. 112-113°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3413, 3030, 2918, 2850, 1740, 1630, 1606, 1588, 1462, 1435, 1377, 1332, 1311, 1227, 1176, 1134, 1100, 1099, 1047, 1030, 955, 918, 868, 831, 786, 750, 729, 719. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 240 (4.06), 274 (3.71), 286 (3.55), 317 (3.51). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃), 2.18-2.47 (4H, м, H3',5'), 2.50-2.80 (4H, м, H2',6'), 3.96 (3H, с, OCH₃), 6.82 (1H, с, H8), 7.97 (2H, с, H4,5), 11.11 (1H, с, OH); Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 45.52 (CH₃), 52.23 (C2',6'), 52.89 (OCH₃), 53.45 (C3',6'), 102.65 (C8), 108.54 (C4a), 110.40 (C6), 112.32 (C4), 118.70 (C3), 143.15 (C5), 155.86 (C8a), 156.82 (C2), 167.09 (C7),

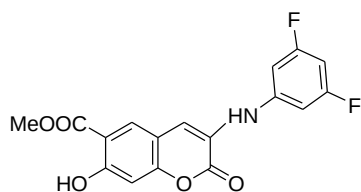
170.01 (C=O); Вычислено для $C_{16}H_{18}N_2O_5$, % С, 60.37; Н, 5.70; N, 8.80 найдено, С, 60.17; Н, 5.63; N, 8.67. М.в. найдено: 318.95.



метил 7-гидрокси-2-оксо-3-(фениламино)-2Н-хромен-6-карбоксилат 120b. Выход 58% (метод d), желтый осадок. Т.пл. 164-165°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392, 3049, 2955, 2854, 1751, 1735, 1676, 1622, 16001, 1572, 1500, 1440, 1367, 1290, 1230, 1163, 1124, 1090, 962, 941, 866, 795, 748. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 243 (3.51), 315 (3.29), 334 (3.37), 387(2.64). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.98 (3H, с, OCH₃), 4.20 (2H, м, NH, OH), 6.70 (2H, д, J = 7.6 Гц, H2',6'), 6.74 (1H, т, J = 8.0 Гц, H4'), 6.84 (1H, с, H8), 7.12 (2H, дд, J = 7.6 Гц, J = 8.0 Гц, H3',5'), 7.95 (2H, с, H4,5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.90 (OCH₃), 104.69 (C8), 108.59 (C4a), 110.46 (C6), 112.38 (C4), 115.24 (C4'), 118.71 (C3), 129.18 (C2',6'), 129.92 (C3',5'), 130.34 (C1'), 143.85 (C5), 145.84 (C8a), 157.84 (C2), 164.22 (C=O), 169.16 (C7); Вычислено для $C_{17}H_{13}NO_5$, % С, 65.59; Н, 4.21; N, 4.50 найдено, С, 65.65; Н, 4.24, N, 4.41.

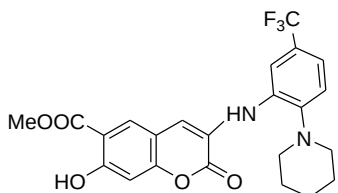


Метил 3-(3-фторфениламино)-7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат 120с. Выход 77% (метод d). коричневый осадок. Т.пл. 183-184°C (эфир); ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3388, 3049, 2956, 2922, 2852, 1751, 1736, 1676, 1621, 1438, 1367, 1232, 962, 794, 750, 734, 703. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 229 (3.46), 245 (3.36), 312 (3.11), 334 (3.12), 386 (2.39); Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.98 (3H, с, OCH₃), 4.01 (2H, м, NH, OH), 6.30-6.45 (3H, м, H2',4',6'), 6.83 (1H, с, H8), 7.03 (1H, м, H3'), 7.94 (2H, с, H4,5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.85 (OCH₃), 101.81, 102.06 (C2',4'), 104.58 (C8), 104.81 (C6'), 108.47 (C4a), 110.63 (C6), 112.33 (C4), 129.91 (C3), 130.34 (C5), 143.86 (C5'), 147.92 (C1'), 156.37 (C8a), 157.66 (C2), 163.67 (C3'), 164.16 (C7), 169.12 (C=O); Вычислено для $C_{17}H_{12}FNO_5$, % С, 62.01; Н 3.67; F 5.77; N, 4.28 найдено С, 61.95; Н, 3.62; F, 5.69; N, 4.23.



Метил 3-(3,5-дифторфениламино)-7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат 120d. Выход 84% (метод d), коричневый осадок. Т.пл. 163-164°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3049, 2955, 2854, 1751, 1736, 1676, 1623, 1601, 1574, 1490, 1438, 1367, 1340, 1288, 1232, 1165, 1124, 1089, 993, 962, 943, 866, 795, 750, 735. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 235 (4.18), 244 (4.20), 313 (3.99), 334 (4.06), 385 (3.35), 441 (2.95), 447 (2.92); Спектр

ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.75-3.90 (2H, м, NH, OH), 3.99 (3H, с, OCH_3), 6.14 (3H, д, $J_{\text{H-F}} = 6.4$ Гц, $\text{H}_2', 4', 6'$), 6.86 (1H, с, H8), 7.97 (2H, с, H4,5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.90 (OCH_3), 93.47 (C_4'), 97.63 ($\text{C}_2', 6'$), 104.73 (C8), 108.58 (C_{4a}), 110.51 (C6), 112.42 (C4), 128.16 (C3), 129.95 (C5), 143.94 (C_1'), 156.52 (C_{8a}), 157.75 (C2), 163.44 ($\text{C}_3', 5'$), $J_{\text{C-F}} 165.7$ Гц, 165.20 (C7), 169.21 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_5$, % C, 58.80; H, 3.19; F, 10.94; N, 4.03 найдено C, 58.90; H, 3.26; F, 10.89; N, 3.98.



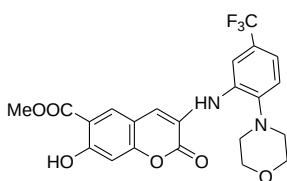
метил

7-гидрокси-2-оксо-3-(2-(1-пиперидинил)-5-

(трифторметил)фениламино)-2H-хромен-6-карбоксилат

120e. Выход 70% (метод d), коричневый осадок. Т.пл. 112-113°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3454, 3358, 3049, 2951, 2854, 1753,

1736, 1674, 1614, 1574, 1441, 1367, 1336, 1290, 1230, 1163, 1113, 1090, 962, 937, 898, 862, 811, 792, 748, 655. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 244 (3.45), 299 (3.13), 312 (3.23), 334 (3.30), 386 (2.38). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.68-1.76 (6H, м, $\text{H}_3'', 4'', 5''$), 2.84-2.88 (4H, м, $\text{H}_2'', 6''$), 3.85-3.98 (2H, м, NH, OH), 4.00 (3H, с, OCH_3), 6.92 (1H, с, H8), 6.96 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H_3'), 6.98 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H_4'), 7.01 (1H, с, H_6'), 7.97, 7.99 (2H, оба с, H4,5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 24.15 (C_4''), 26.51 ($\text{C}_3'', 5''$), 52.27 ($\text{C}_2'', 6''$), 52.86 (CH_3O), 104.84 (C8), 110.60 (C_{4a}), 111.40 (C4), 112.53 (C6), 115.25 (C_6'), 115.38 (C_3'), 119.49 (C_4'), 123.30 (C_5'), 122.96, 124.65, 126.36, 128.05 (q, CF_3), 129.93 (C3), 141.33 (C5), 143.86 (C_2'), 143.93 (C_1'), 156.42 (C_{8a}), 157.85 (C2), 164.33 (C7), 169.25 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$, % C, 59.74; H, 4.58; F, 12.33; N, 6.06 найдено C, 59.83; H, 4.60; F, 12.28; N, 6.01.



метил

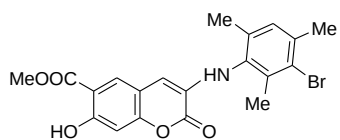
7-гидрокси-3-(2-(4-морфолино)-5-

(трифторметил)фениламино)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат

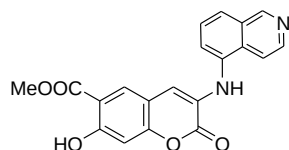
120f. Выход 79% (метод d), желтый осадок. Т.пл. 118-119°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 3342, 3049, 2967, 2956, 2855,

1752, 1735, 1675, 1623, 1601, 1574, 1517, 1500, 1452, 1442, 1364, 1341, 1335, 1298, 1259, 1220, 1161, 1126, 1107, 1066, 962, 940, 901, 862, 820, 800, 750, 666, 656. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 245 (3.21), 304 (2.95), 334 (2.77), 385 (2.23). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.92 (4H, с, $\text{H}_3'', 5''$), 3.84 (4H, с, $\text{H}_2'', 6''$), 3.97 (3H, с, OCH_3), 4.35-4.53 (2H, м, NH, OH), 6.81 (1H, с, H8), 6.97 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H_3'), 6.99 (1H, с, H_6'), 7.00 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, H_4'), 7.94, 7.95 (2H, оба с, H4,5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.95 ($\text{C}_3'', 5''$), 52.59 (OCH_3), 66.46 ($\text{C}_2'', 6''$), 104.51 (C8), 110.19 (C_{4a}), 111.08 (C4), 112.56 (C6), 114.87 (C_6'), 114.96 (C_3'), 119.17 (C_4'), 121.93 (C_5'), 120.13, 122.72, 125.49, 127.75 (CF_3),

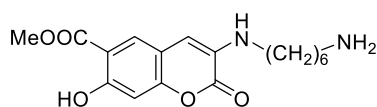
130.24 (C3), 141.15 (C5), 143.27 (C2'), 143.54 (C1'), 156.10 (C8a), 157.48 (C2), 164.20 (C7), 169.00 (C=O). Вычислено для $C_{22}H_{19}F_3N_2O_6$, % C, 56.90; H 4.12; F, 12.27; N, 6.03 найдено C, 57.03; H, 4.16; F, 12.19; N, 5.95.



метил 3-(3-бром-2,4,6-триметилфениламино)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 120g. Выход 51% (метод e), 57% (метод f), 88% (метод g), коричневый осадок. Т.пл. 202-203⁰C (эфир). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.09, 2.26, 2.28 (3x3H, все с, CH₃), 3.99 (3H, с, OCH₃), 6.79 (1H, с, H5'), 6.84 (1H, с, H8), 7.95 (2H, с, H4,5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 17.32 (CH₃), 17.61 (CH₃), 23.34 (CH₃), 52.85 (OCH₃), 104.70 (C8), 108.62 (C4a), 110.43 (C4), 112.40 (C6), 120.59 (C3'), 128.07 (C5'), 128.10 (C4'), 129.57 (C6'), 129.89 (C2'), 130.60 (C3), 132.82 (C1'), 143.78 (C5), 156.29 (C8a), 157.80 (C2), 164.27 (C7), 169.19 (C=O). M/z вычислено для $C_{20}H_{18}NBrO_5$ [M]⁺: 432.2700, найдено 432.2697. Вычислено для $C_{20}H_{18}NBrO_5$, % C, 55.57; H, 4.20; N, 3.24; Br, 18.48, найдено C, 55.17; H, 4.02; N, 3.33; Br 19.08.

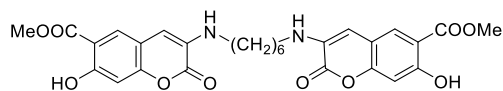


метил 7-гидрокси-3-(изохинолин-5-иламино)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 120h. Выход 89% (метод d), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3441, 3310, 3173, 3050, 2981, 2957, 2853, 1751, 1736, 1675, 1644, 1620, 1582, 1495, 1447, 1383, 1371, 1296, 1231, 1164, 1124, 1089, 1040, 962, 885, 813, 795, 750. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 243 (3.21), 335 (2.91), 357 (2.94). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, OCH₃), 4.20 (2H, м, NH, OH), 6.86 (1H, с, H8), 6.95 (1H, д, J = 8.2 Гц, H6'), 7.39 (1H, дд, J = 7.8 Гц, 8.2 Гц, H7'), 7.40 (1H, с, H4), 7.58 (1H, д, J = 8.0 Гц, H4'), 7.90 (1H, д, J = 7.8 Гц, H8'), 7.95 (1H, с, H5), 8.47 (1H, д, J = 8.0 Гц, H3'), 9.16 (1H, с, H1'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 52.89 (OCH₃), 104.74 (C8), 108.54 (C4a), 110.48 (C6), 113.07 (C4), 114.15 (C6'), 117.85 (C3), 125.93 (C4'), 127.81 (C8'), 129.28 (C9'), 129.88 (C10'), 141.29 (C5), 141.63 (C6'), 143.86 (C5'), 152.69 (C3'), 156.46 (C1'), 157.74 (C8a), 161.13 (C2), 164.15 (C7), 169.20 (C=O). M/z вычислено для $C_{20}H_{14}N_2O_5$ [M]⁺: 362.3410, найдено: 362.3404. Вычислено для $C_{20}H_{14}N_2O_5$: C, 66.30; H, 3.89; N, 7.7, найдено: C, 66.38; H, 3.93; N, 7.66.



метил 3-(6-аминогексиламино)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 120i. Смесь 0.2 г (0.00067 моль) бромиды **119**, 0.11 г (0.00067 моль) гексаметилендиамина **116i**, 6 мг (0.0000268 моль, 4 mol.%) Pd(OAc)₂, 0.033 г BINAP (0.0000536 моль, 8 mol%) и

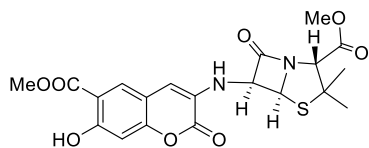
0.27 мл NEt_3 (0,00201 моль, 3 экв). нагревали при 80°C в ультразвуковой бане в течение 16 ч. По окончании времени реакции смесь промыли смесью вода-хлороформ 1:2, органический слой отделили, высушили и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле получили продукт **120i** с выходом 56%, а также соединение **120j** с выходом 22%. Соединение **120i**, желтый осадок. Т.пл $118-119^\circ\text{C}$ (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3428, 3286, 3054, 2929, 2856, 1722, 1668, 1646, 1600, 1550, 1504, 1436, 1371, 1309, 1259, 1197, 1145, 1116, 1076, 923, 873, 750, 725, 698. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg\epsilon$): 332(3.55), 320(3.57), 285(3.81), 274(3.8), 231(4.48). ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.29, 1.53, 3.14, 3.37 (12H, м, $\text{CH}_2\text{1}'-6'$), 3.96 (3H, с, OMe), 7.00 (1H, с, H8), 7.94 (1H, с, H5), 8.17 (1H, с, H4), 11.06 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 25.93 ($\text{C2}'$), 26.10 ($\text{C4}'$), 29.17 ($\text{C3}'$), 29.41 ($\text{C5}'$), 37.67 ($\text{C6}'$), 38.98 ($\text{C1}'$), 52.49 (OMe), 99.41 (C8), 110.31 (C4a), 113.39 (C6), 114.63 (C3), 133.95 (C4), 149.49 (C5), 158.43 (C8a), 158.90 (C2), 161.36 (C=O), 170.46 (C7). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 61.07; H, 6.63; N, 8.38 найдено: C 60.54, H 6.16, N 8.26. М.в. найдено 336, рассч. 334.



3,3'-[Гексано-1,6-диилбис(азанедиил)]бис-(7-гидрокси-6-метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромен

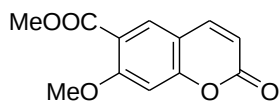
120j. К перемешиваемому раствору 0.2 г (0.67 ммоль) 3-бромпеурутеницина **119** и 0.26 г (0.66 ммоль) 3-(6-аминогексиламино)пеурутеницина **120i** в 5 мл ДМФА в токе аргона последовательно добавили 1.5 мг (2 мол%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 3.7 мг (2 мол%) Xantphos и 0.46 мл (.35 ммоль, 5 экв) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, затем перенесли на чашку Петри для свободного испарения растворителя. Остаток растворили в хлороформе и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ:этанол 10:1→10:3) последовательно выделили соединение **120j** 0.196 г (53%) и 0.035 г (16%) 3-бромпеурутеницина **119**. Соединение **120j**, оранжевое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3405, 3396, 2927, 2854, 2289, 2125, 1749, 1733, 1675, 1606, 1550, 1436, 1145, 1112, 1079, 995, 746, 723, 698, 667, 613. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg\epsilon$): 230 (3.87), 275 (3.35), 301 (3.14), 333 (2.78), 349 (2.79). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.55 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{3}',4'$), 1.70 (м, 2H, NH), 1.80 (4H, м, $\text{CH}_2\text{3}',4'$), 3.39, 3.64 (по 2H, оба м, $\text{CH}_2\text{1}',6'$), 4.21 (с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.99 (2H, с, $2\times\text{H8}$), 8.19 (2H, с, $2\times\text{H5}$), 8.41 (2H, с, $2\times\text{H4}$), 11.32 (2H, с, $2\times\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 26.08 ($\text{C2}'$), 26.35 ($\text{C4}'$), 29.43 ($\text{C3}'$), 29.67 ($\text{C5}'$), 37.93 ($\text{C6}'$), 39.23 ($\text{C1}'$), 52.74 ($2\times\text{OCH}_3$), 96.29 ($2\times\text{C8}$), 110.57 ($2\times\text{C4a}$), 110.95 ($2\times\text{C6}$), 111.48 ($2\times\text{C3}$), 120.70 ($2\times\text{C4}$), 143.20 ($2\times\text{C5}$), 158.68 ($2\times\text{C8a}$), 159.19 ($2\times\text{C2}$), 161.50

($2 \times \text{C}=\text{O}$), 169.52 ($2 \times \text{C}7$). Найдено, %: С 61.18; Н 5.16; N 4.86. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 60.87; Н 5.11; N 5.07. М.в. (ацетон) найдено 554, вычислено 552.



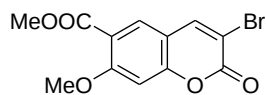
метил (2R,5S,6S)-6-((7-гидрокси-6-(метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-3-ил)амино)-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат 120k. Получен по

методу g) с выходом 68%, белый осадок. Т.пл. 200-201°C (этанол). $[\alpha]_D^{25} +2.13$ (с 1.00, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 3402, 3121, 3015, 1745, 1717, 1658, 1630, 1610, 1516, 1495, 1430, 1372, 1329, 1285, 1221, 1175, 1140, 1096, 1065, 1033, 960, 938, 904, 878, 845, 788, 762, 724. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 224 (4.12), 244 (4.08), 276 (3.86), 303 (3.75), 358 (3.12). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.31 (3H, с, $\text{C}3''\text{H}3$), 1.55 (3H, с, $\text{C}4''\text{H}3$), 3.68 (3H, с, OCH_3), 3.96 (3H, с, OCH_3), 4.24 (1H, с, $\text{H}2''$), 4.44 (1H, д, NH, J 6.0 Гц), 4.60 (1H, д, $\text{H}5'$, J 4.4 Гц), 5.22 (1H, дд, $\text{H}6'$, J 6.4, 4.6 Гц), 7.01 (1H, с, $\text{H}8$), 7.98 (1H, д, $\text{H}4$, J 9.7 Гц), 8.12 (1H, с, $\text{H}5$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.22 (CH_3), 27.96 (CH_3), 52.16 (OCH_3), 52.34 (OCH_3), 63.55 ($\text{C}6'$), 68.18 ($\text{C}5'$), 68.48 ($\text{C}3'$), 74.14 ($\text{C}2'$), 98.99 ($\text{C}8$), 111.26 ($\text{C}4\text{a}$), 113.30 ($\text{C}3$), 113.84 ($\text{C}6$), 132.68 ($\text{C}4$), 144.68 ($\text{C}5$), 158.75 ($\text{C}8\text{a}$), 158.97 ($\text{C}2$), 161.12 ($\text{C}=\text{O}$), 163.43 ($\text{C}7'$), 168.48 ($\text{C}=\text{O}$ при $\text{C}2'$), 170.18 ($\text{C}7$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$, %: С, 53.57; Н, 4.50; N, 6.25; S, 7.15 найдено, % С, 52.99; Н, 4.26; N, 6.44; S, 7.08.



6-карбометокси-7-метоксикумарин 121. Смесь пеурутеницина **6** (0.5 г, 2.27 ммоль), диметилсульфата (0.84 г, 4.55 ммоль) и K_2CO_3 (0.62 г, 4.55 ммоль) нагревали в ацетоне (5 мл) в течение 12 ч. После

охлаждения смесь упарили, остаток встряхнули с водой (8 мл), проэкстрагировали хлористым метиленом (4x5 мл), высушили над MgSO_4 и упарили. Получили 90% (0.47 г) соединения **121**, бесцветный осадок. Т.пл. 168-169°C, соединение было идентифицировано согласно [464]. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.87 (3H, с, COOCH_3), 3.93 (3H, с, OCH_3), 6.27 (1H, д, $\text{H}3$), 6.83 (1H, с, $\text{H}8$), 7.63 (1H, д, $\text{H}4$), 7.96 (1H, с, $\text{H}5$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.11 (OCH_3), 56.43 (OCH_3), 100.04 ($\text{C}8$), 111.60 ($\text{C}4\text{a}$), 114.06 ($\text{C}3$), 117.08 ($\text{C}6$), 131.94 ($\text{C}4$), 142.78 ($\text{C}5$), 157.90 ($\text{C}8\text{a}$), 159.93 ($\text{C}2$), 162.05 ($\text{C}=\text{O}$), 164.93 ($\text{C}7$).



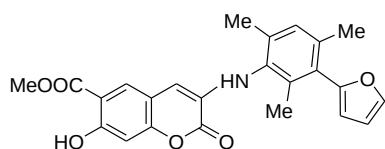
Метил 3-бromo-7-метокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 122. К

раствору 0.5 г (2.1 ммоль) соединения **121** и 1.31 г (4.2 ммоль) OXONE в CH_2Cl_2 (60 мл) прикапали раствор 0.21 мл (4.2 ммоль) Br_2 в 20 мл CH_2Cl_2 . Затем смесь нагревали при 40°C в течение 10 ч. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровали

выпавший осадок, раствор упарили в вакууме. После перекристаллизации из хлороформа получили бромид **122** с выходом 86% (0.56 г), бесцветный осадок. Т.пл. 165-166°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3081, 3055, 2951, 1730, 1697, 1620, 1554, 1497, 1433, 1412, 1354, 1284, 1263, 1223, 1207, 1173, 1138, 1086, 1009, 980, 955, 871, 802, 783, 752, 646. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 242 (4.47), 311 (4.32), 336 (4.52). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.85, 3.91 (2x3H, оба с, OCH_3), 6.85 (1H, с, H8), 7.92 (1H, с, H5), 8.00 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.31 (OCH_3), 56.53 (OCH_3), 95.99 (C8), 108.66 (C4a), 112.23 (C6), 113.83 (C3), 131.31 (C4), 144.03 (C5), 156.88 (C8a), 162.22 (C2), 164.34 (C7), 171.00 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrO}_5$, % C, 46.03; H, 2.90; Br, 25.52. найдено C, 46.08; H, 2.84; Br, 25.33.

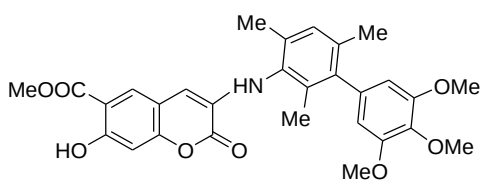
Синтез метил 3-(3-арил/гетарил)-2,4,5-триметилфениламино)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилатов 124a-с. Метод h) К перемешиваемому раствору соединения **120g** (0.03 г, 0.14 ммоль) в 5 мл диоксана в токе аргона добавили 0.036 г (0.17 ммоль) 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты **123a**, 0.004 г (2 мол %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.028 г (0.42 ммоль) K_2CO_3 и Bu_4NBr (0.005 г, 10 мол%). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 12 ч (контроль ТСХ), затем смесь охладил, добавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5×4 мл). высушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из эфира получили 83% (0.036 г) соединения **124a**.

Метод i) К раствору соединения **120g** (0.03 г, 0.14 ммоль) в 5 мл диоксана в токе аргона добавили борные кислоты **109c**, **123b** (0.17 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.005 г, 5 мол %), K_2CO_3 (0.028 г, 0.42 ммоль) и Bu_4NBr (0.005 г). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 12 ч (контроль ТСХ), затем смесь охладил, добавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5×4 мл). высушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из эфира получили соединения **124b-с**.



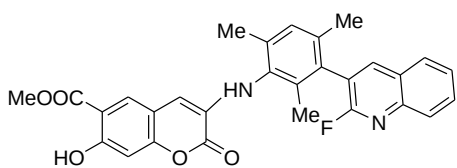
метил 3-(3-(фуран-2-ил)-2,4,6-триметилфениламино)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 124a. Выход 54% (метод i), желтый осадок. Т.пл. 133-134°C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3369, 3232, 3050, 2954, 2921, 2850, 1751, 1733, 1672, 1623, 1573, 1500, 1470, 1440, 1367, 1309, 1290, 1220, 1164, 1122, 1088, 1014, 958, 906, 864, 853, 796, 750, 713. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 236 (4.27), 309 (3.93), 334 (4.03), 383 (2.51). Спектр ЯМР

^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.98, 2.13, 2.17 (3x3H, все с, CH_3), 3.85 (3H, с, OCH_3), 6.26 (1H, д, $J = 1.6$ Гц, H-3''), 6.68 (1H, с, H-8), 6.72 (1H, с, H-5'), 6.85 (1H, дд, $J = 3.0, 1.6$ Гц, H-4''), 7.46 (1H, д, $J = 3.0$ Гц, H-5''), 7.89 (1H, с, H-4), 7.91 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.84 (CH_3), 17.21 (CH_3), 22.98 (CH_3), 52.51 (OCH_3), 97.54 ($\text{C}3''$), 104.29 ($\text{C}8$), 108.06 ($\text{C}4''$), 109.85 ($\text{C}4\text{a}$), 110.46 ($\text{C}4$), 112.32 ($\text{C}6$), 121.51 ($\text{C}2'$), 125.35 ($\text{C}4'$), 128.14 ($\text{C}3'$), 129.44 ($\text{C}6'$), 130.00 ($\text{C}5'$), 130.67 ($\text{C}3$), 131.46 ($\text{C}1'$), 139.77 ($\text{C}5''$), 144.09 ($\text{C}5$), 150.86 ($\text{C}2''$), 156.61 ($\text{C}8\text{a}$), 157.49 ($\text{C}2$), 163.84 ($\text{C}7$), 168.91 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_6$, % C, 68.73; H, 5.05; N, 3.34 найдено C, 68.08; H, 5.02; N, 3.64.



Метил 7-гидрокси-2-оксо-3-(3',4',5'-триметокси-2,4,6-триметилбифенил-3-иламино)-2H-хромен-6-карбоксилат 124b. Выход 83% (метод h); коричневый осадок. Т.пл. 177-178°C (эфир). ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3440, 3052, 2954, 2921, 2852, 1736, 1676, 1624, 1594, 1579, 1500, 1491, 1442, 1369, 1310, 1296, 1234, 1163, 1126, 1110, 1041, 999, 962, 862, 810, 792, 748, 729, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 244 (4.32), 299 (3.95), 335 (4.1). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.08, 2.22, 2.28 (3x3H, все с, CH_3), 3.76, 3.87, 3.90, 3.99 (4x3H, все с, OCH_3), 6.09 (2H, с, H-2'',6''), 6.88 (1H, с, H-8), 6.90 (1H, с, H-5'), 7.97 (2H, с? H-4,5), 11.24 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 22.68 (2x CH_3), 29.35 (CH_3), 52.82 (OCH_3), 55.90 (2x OCH_3), 56.10 (OCH_3), 104.35 ($\text{C}8$), 108.83 ($\text{C}4\text{a}$), 110.06 ($\text{C}4$), 112.74 ($\text{C}6$), 119.58 ($\text{C}2''$,6''), 127.29 ($\text{C}5'$), 128.52 ($\text{C}4'$), 128.65 ($\text{C}6'$), 129.92 ($\text{C}2'$), 130.64 ($\text{C}3'$), 131.34 ($\text{C}3$), 132.05 ($\text{C}1''$), 132.10 ($\text{C}1'$), 139.03 ($\text{C}4''$), 143.87 ($\text{C}5$); 153.09 ($\text{C}3''$,5''), 153.67 ($\text{C}8\text{a}$), 158.13 ($\text{C}2$) 163.96 ($\text{C}7$), 169.46 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_8$, % C, 67.04; H, 5.63; N, 2.70 найдено, C, 67.54; H, 5.32; N, 2.64.

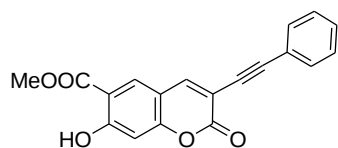


метил 3-(3-(2-фторхинолин-3-ил)-2,4,6-триметилфениламино)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 124c. Выход 62% (метод i),

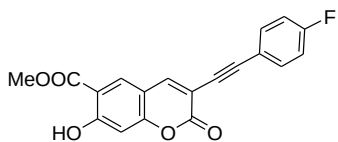
желтый осадок. Т.пл. 196-197°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3286, 3255, 3228, 3050, 3022, 2950, 2885, 2439, 2242, 1745, 1733, 1645, 1637, 1585, 1550, 1496, 1461, 1402, 1371, 1335, 1313, 1263, 1220, 1149, 1132, 1112, 1043, 995, 952, 840, 794, 748, 663, 622. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 231 (4.76), 279 (4.21), 287 (4.19), 339 (4.13), 358 (3.91). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.94, 2.08, 2.13 (3x3H, все с, CH_3), 3.80 (3H, с, OCH_3), 6.63 (1H, с, H-5'), 6.66 (1H, с, H-8), 7.05 (1H, дд, $J = 7.8, 7.2$ Гц, H-6''), 7.08 (1H, д, $J = 8.0$ Гц, H-8''), 7.13 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H-5''), 7.35 (1H, дд, $J = 7.2, 8.0$ Гц, H-7''), 7.85 (1H, с, H-

4), 7.89 (1H, с, Н-5), 8.16 (1H, с, Н-4''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 16.96 (CH_3), 16.52 (CH_3), 21.91 (CH_3), 51.59 (OCH_3), 103.44 (C8), 107.24 (C4a), 110.08 (C4), 111.93 (C6), 114.61 (C3''), 124.64 (C2'); 125.31 (C4'), 126.40 (C6''), 126.75 (C8''), 127.46 (C7''), 127.97 (C3'), 128.35 (C5''), 129.52 (C6'), 129.85, 129.99 (C5,9''), 130.59 (C3), 131.11 (C1'), 132.18 (C4''), 143.25 (C5), 144.04 (C9''), 156.28 (C8a), 157.23 (C2), 157.52 (d, C2'', $J_{\text{C-F}}$ 235.2 Гц), 163.57 (C7), 168.60 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F δ , м.д.: 90.19 (F). Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5$, % C, 69.87; H, 4.65; F, 3.81; N, 5.62 найдено C 68.88, H 4.92, N 5.88, F 3.65.

Синтез 3-алкинилкумаринов на основе 3-бромопеурутеницина. Общая методика. К раствору 3-бромопеурутеницина **119** (0.1 г, 0.34 ммоль) и терминального ацетилена (0.54 ммоль) в бензоле (5 мл) в токе аргона добавили CuI (0.006 г, 10 мол %), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.012 г, 5 мол%) и Et_3N (0.076 мл, 0.44 ммоль; 1.3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12-14 ч при 80°C , затем охладили, добавили 5 мл воды, проэкстрагировали CH_2Cl_2 (5×4 мл), высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из эфира выделяли соответствующие 3-*R*-алкинилкумарины **125a-f**.

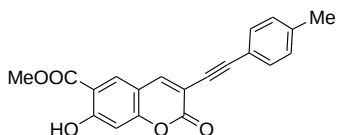


метил 7-гидрокси-2-оксо-3-(фенилэтинил)-2H-хромен-6-карбоксилат 125a. Выход 65% (0.07 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 3350, 3052, 2954, 2925, 2852, 2112 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1736, 1682, 1616, 1571, 1442, 1367, 1290, 1224, 1160, 1128, 1091, 966, 873, 792, 750. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg\epsilon$): 237(4.14), 272(3.86), 280(3.88), 315(3.78), 335(3.83). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.85 (3H, с, OCH_3), 6.79 (1H, с, Н-8), 7.48-7.56 (5H, м, Н-Ph), 7.92 (1H, с, Н-4), 7.93 (1H, с, Н5), 11.21 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.14 (OCH_3), 83.36 (C1a), 95.18 (C1b), 108.10 (C8), 112.03 (C4a), 113.12 (C6), 114.74 (C3), 129.84 (C3',5'), 129.99 (C4), 130.76 (C1'), 132.77 (C4'), 133.64 (C2',6'), 144.38 (C5), 157.57 (C8a), 158.42 (C2), 164.61 (C7), 169.74 (C=O). M/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$: 320.0745; найдено: 320.0743.



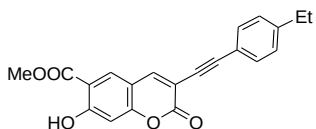
метил 3-((4-фторфенил)этинил)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 125b. Выход 68% (0.078 г), желтый осадок. Т.пл. $167-168^\circ\text{C}$ (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 2933, 2836, 2145, 1733, 1673, 1608, 1517, 1463, 1450, 1373, 1346, 1257, 1228, 1124, 1012, 939, 873, 852, 840, 792, 753. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg\epsilon$): 218(4.56), 225(4.54), 245(4.64), 305(4.3), 329(4.41). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.91 (3H, с,

OCH₃), 6.77 (1H, с, H-8), 6.93 (2H, дд, J = 8.2, 7.2 Гц, H-3',5'), 7.40 (2H, дд, J = 8.2, 3.4 Гц, H-2',6'), 7.74 (1H, с, H-4), 7.92 (1H, с, H-5), 11.26 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 53.28 (OCH₃), 82.00 (C-1a), 95.72 (C-1b), 104.74 (C-8), 110.69 (C-4a), 111.25 (C-6), 112.12 (C-3), 118.89 (C-3',5'), 128.63 (C-1'), 130.48 (C-4), 131.81 (C-2',6'), 143.43 (C-5), 157.98 (C-8a), 160.12 (C-4', JC-F 259.1 Гц), 161.33 (C-2), 164.38 (C-7), 169.42 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₁FO₅, % С 67.46, Н 3.28, F 5.62 найдено С 68.08, Н 3.50 F 5.12.



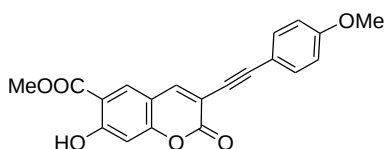
метил 7-гидрокси-2-оксо-3-(p-толилэтинил)-2H-хромен-6-карбоксилат 125c. Выход 61% (0.07 г), коричневый осадок.

Т.пл. 132-133°C (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430, 3299, 3259, 3049, 2956, 2852, 2121, 1753, 1735, 1697, 1677, 1594, 1516, 1436, 1367, 1321, 1294, 1234, 1203, 1162, 1087, 960, 848, 794, 748, 734. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 237(4.41), 251(4.21), 272(4.13), 281(4.16), 314(4.04), 338(4.11). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.36 (3H, с, CH₃), 4.00 (3H, с, OCH₃), 6.88 (1H, с, H-8), 7.15 (2H, д, J = 8.2 Гц, 2H, H-3',5'), 7.45 (2H, д, J = 8.2 Гц, 2H, H-2',6'), 7.81 (1H, с, H-4), 8.00 (1H, с, H-5), 11.24 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 21.69 (CH₃), 52.87 (OCH₃), 82.40 (C1a), 95.91 (C1b), 104.82 (C8), 110.48 (C4a), 111.24 (C6), 112.13 (C3), 119.00 (C1'), 129.16 (C3',5'), 130.46 (C4), 131.81 (C2',6'), 139.34 (C4'), 143.88 (C5), 157.99 (C8a), 158.76 (C2), 164.38 (C7), 169.51 (C=O). Вычислено для C₂₀H₁₄O₅, % С 71.85, Н 4.22, найдено С 71.36, Н 3.94.



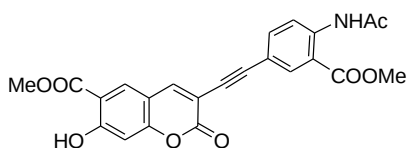
метил 3-((4-этилфенил)этинил)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 125d. Выход 52% (0.061 г), коричневый осадок.

Т.пл. 130-131°C (диэтиловый эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3380, 3139, 3049, 2929, 2856, 2185, 1736, 1673, 1625, 1579, 1481, 1439, 1389, 1351, 1288, 1230, 1162, 1126, 1091, 1037, 962, 946, 865, 825, 750, 736. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 225(4.1), 249(3.67), 259(3.59), 335(4.18). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.21 (3H, т, J = 6.8 Гц, Et), 2.62 (2H, кв., J = 6.8 Гц, Et), 3.97 (3H, с, OCH₃), 6.85 (1H, с, H-8), 7.13 (2H, д, J = 8.4 Гц, 2H, H-3',5'), 7.40 (2H, д, J = 8.4 Гц, H-2',6'), 7.96 (1H, с, H-4), 7.97 (1H, с, H-5), 11.21 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 17.33 (CH₃), 28.23 (CH₂-Et), 53.54 (OCH₃), 81.95 (C1a), 97.29 (C1b), 105.58 (C8), 112.14 (C4a), 113.51 (C6), 114.82 (C3), 122.85 (C1'), 129.23 (C4), 129.93 (C3',5'), 132.58 (C2',6'), 144.18 (C5), 144.52 (C4'), 158.75 (C8a), 159.53 (C2), 165.15 (C7), 170.17 (C=O). Вычислено для C₂₁H₁₆O₅, % С, 72.41, Н 4.63, найдено С 72.08, Н 4.90.



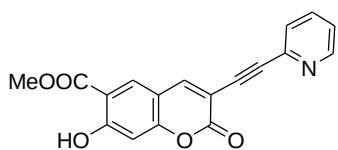
метил 7-гидрокси-3-((4-метоксифенил)этинил)-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат 125e. Выход 58% (0.07 г), коричневый осадок. Т.пл. 134-135°C (эфир). ИК спектр, ν ,

cm^{-1} : 3430, 3303, 3216, 3049, 3014, 2956, 2129, 1732, 1677, 1594, 1516, 1491, 1436, 1367, 1321, 1294, 1267, 1234, 1203, 1163, 1124, 1088, 960, 865, 849, 794, 748, 734. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 237(4.18), 265(3.78), 277(3.91), 280(3.92), 324(3.84), 335(3.88). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.91 (3H, с, OCH_3), 3.96 (3H, с, OCH_3), 6.86 (1H, с, H-8), 7.13 (2H, д, $J = 8.6$ Гц, H-3',5'), 7.41 (2H, д, $J = 8.6$ Гц, H-2',6'), 7.97 (1H, с, H-4), 7.98 (1H, с, H-5), 11.18 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 53.17 (OCH_3), 53.56 (OCH_3), 81.55 (C1a), 95.39 (C1b), 105.12 (C8), 111.12 (C4a), 111.67 (C6), 112.83 (C3), 118.70 (C1'), 119.37 (C3',5'), 129.48 (C4), 133.32 (C2',6'), 144.12 (C5), 157.87 (C8a), 158.66 (C2), 161.55 (C4'), 164.70 (C7), 169.83 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$, % C, 68.57; H, 4.03 найдено C, 68.88; H, 3.90.



Метил 3-((4-ацетиламино-3-(метоксикарбонил)фенил)этинил)-7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат 125f. Выход 45% (0.066 г),

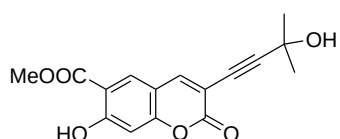
желтый осадок. Т.пл. 154-155°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 3299, 3259, 3216, 3049, 2956, 2925, 2852, 2208, 1753, 1735, 1697, 1677, 1620, 1594, 1515, 1491, 1437, 1367, 1321, 1294, 1234, 1203, 1162, 1124, 1088, 960, 920, 866, 849, 795, 748, 735. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 237(4.28), 272(4.00), 280(4.01), 316(3.92), 335(3.96). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.19 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3.88, 3.95 (6H, оба с, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.82 (1H, с, H-8), 7.55 (1H, дд, $J = 8.8, 2.0$ Гц, H-6'), 7.94 (1H, с, H-4), 7.95 (1H, с, H-5), 8.09 (1H, д, $J = 2.0$ Гц, H-2'), 8.58 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, H-5'), 11.16 (2H, с, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 25.24 (CH_3), 52.46 (OCH_3), 52.81 (OCH_3), 71.32 (C1a), 82.22 (C1b), 104.60 (C8), 108.50 (C4a), 112.41 (C6), 116.23 (C1'), 120.04 (C3'), 129.96 (C3), 130.52 (C4), 133.71 (C5'), 134.57 (C2'), 137.71 (C6'), 141.22 (C4'), 143.95 (C5), 156.51 (C8a), 157.70 (C2), 166.43 (C7), 167.87 (COO), 169.06 (CO- CH_3), 169.30 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_8$, % C, 63.45; H, 3.94; N, 3.22 найдено C, 63.08; H, 3.92; N, 3.12.



метил 7-гидрокси-2-оксо-3-(пиридин-2-илэтинил)-2Н-хромен-6-карбоксилат 125g. Выход 55% (0.06 г), коричневое

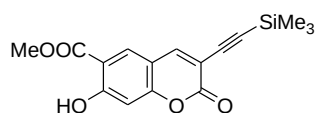
масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3444, 2971, 2929, 2856, 2133, 1735, 1674, 1626, 1579, 1481, 1438, 1388, 1352, 1300, 1230, 1163, 1126, 1092, 1038, 962, 947, 865, 825, 750, 736, 723. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 227(4.25), 238(4.15), 294(3.93),

306(3.92), 351(4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.76 (3H, с, OCH_3), 6.72 (1H, с, H-8), 7.18 (1H, ддд, $J = 7.4, 5.2, 1.4$ Гц, H-4'), 7.31 (1H, дд, $J = 6.6, 1.4$ Гц, H-6'), 7.54 (1H, ддд, $J = 7.4, 6.6, 1.8$ Гц, H-5'), 7.69 (1H, с, H-4), 7.77 (1H, с, H-5), 8.49 (1H, ддд, $J = 5.2, 1.8$ Гц, H-3'), 11.20 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.89 (OCH_3), 82.65 (C1a), 94.78 (C1b), 105.03 (C8), 112.83 (C4a), 115.08 (C6), 116.64 (C3), 123.48 (C4'), 129.44 (C6'), 130.39 (C4), 134.06 (C5'), 138.13 (C3'), 141.64 (C1'), 144.38 (C5), 156.94 (C8a), 158.13 (C2), 164.43 (C7), 169.73 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_5$, % C, 67.29; H, 3.45; N, 4.36 найдено C, 67.08; H, 3.38; N, 4.22.



метил 7-гидрокси-3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 125i. Выход 66% (0.068 г). коричневый осадок. Т.пл. 114-115°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

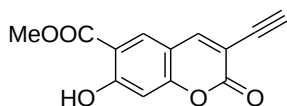
3282, 3221, 2981, 2932, 2868, 2250, 1741, 1679, 1612, 1600, 1584, 1462, 1446, 1363, 1296, 1269, 1210, 1170, 1120, 1096, 1058, 998, 964, 954, 900, 889, 842, 792, 735, 723. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 223(4.04), 246(3.84), 338(3.67), 365(3.57). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.34 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$), 3.95 (3H, с, OCH_3), 6.78 (1H, с, H-8), 7.76 (1H, с, H-4), 7.93 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 30.86 (CH_3), 30.98 (CH_3), 52.74 (OCH_3), 65.32 (COH), 66.21 (C1a), 84.08 (C1b), 104.76 (C8), 109.94 (C4a), 110.51 (C3), 114.02 (C6), 130.65 (C4), 143.07 (C5), 157.79 (C8a), 160.04 (C2), 164.14 (C7), 169.39 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$, % C 63.57, H 4.67, найдено C 60.12, H 3.44. M/z вычислено: 302.0785; найдено 302.0783.



метил 7-гидрокси-2-оксо-3-((триметилсилил)этинил)-2H-хромен-6-карбоксилат 125h. В герметичную пробирку

поместили 0.1 г (0.34 ммоль) 3-бромопеуртеницина **119**, 3 мл толуола, 0.1 мл (0.68 ммоль) триметилсилилацетилена **61**, CuI (0.003 г, 5 мол %), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.023 г, 10 мол. %) и 0.061 мл (1.3 экв.) Et_3N и нагревали 2 часа при 100°C и мощности 50 Ватт в реакторе Microwave 50 (Anton Paar). После охлаждения до 25°C пробирка была извлечена из реактора, реакцию смесь разбавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5×4 мл). органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали, растворитель упарили в вакууме. После перекристаллизации из эфира получили 64% (0.68 г) соединения **125h**, коричневый осадок. Т.пл. 102-103°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 2924, 2852, 2223, 1735, 1672, 1314, 1597, 1508, 1425, 1388, 1328, 1236, 1222, 1159, 1107, 908, 839, 752, 694, 680. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 325(3.97), 304(3.85), 241(4.01). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.20 (9H, с, SiMe_3), 3.93

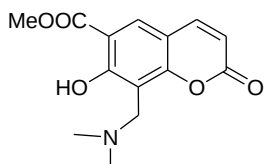
(3H, с, OMe), 6.76 (1H, с, H8), 7.74 (1H, с, H4), 7.91 (1H, с, H5), 10.97 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 8.64 (SiMe₃), 52.75 (OCH₃), 73.82 (C1a), 81.51 (C1b), 101.60 (C8), 110.15 (C4a), 110.43 (C3), 111.72 (C6), 128.35 (C4), 145.13 (C5), 158.01 (C8a), 158.28 (C2), 164.47 (C7), 169.18 (C=O). Вычислено для C₁₆H₁₆O₅Si, % С 60.74, Н 5.10, Si 8.88 найдено С 60.55, Н 5.18, Si 8.54.



метил 3-этинил-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат

126. К раствору 0.06 г (0.19 ммоль) соединения **125h** в 3 мл метанола добавили 0.014 г (0.95 ммоль) CsF и ТЕВА (0.005 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, затем разбавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5 × 4 мл), высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из эфира получили 85% (0.044 г) соединения **126**, коричневый осадок. Т.пл. 93-94⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3463, 2956, 2923, 2854, 2102, 1741, 1677, 1621, 1581, 1494, 1444, 1416, 1367, 1295, 1234, 1186, 1157, 1120, 1099, 1024, 952, 914, 856, 721. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 344(3.92), 321(3.84), 246(3.96), 225(4.1), 202(3.99). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.16 (1H, с, CH), 3.99 (3H, с, OMe), 6.86 (1H, с, H8), 7.83 (1H, с, H4), 8.00 (1H, с, H5), 11.29 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.33 (OMe), 75.43 (C1a), 82.19 (C1b), 105.09 (C8), 112.63 (C4a), 113.99(C3), 114.77 (C6), 128.50 (C4), 143.32 (C5), 159.41 (C8a), 159.73 (C2=O), 164.70 (C-OH), 168.93 (C=OOMe). Вычислено для C₁₃H₈O₅, % С 63.94, Н 3.30 найдено С 63.65, Н 3.84.

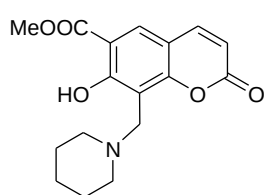
Изучение реакции аминометилирования кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола. Общая методика. Раствор соответствующего 7-гидроксикумарина (**6**, **7**, **107**, 2 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), амина (2.5 ммоль), формалина (1 мл, 35%) или параформальдегида (2.5 ммоль) и 4-N,N-диметиламинопиридина (0.005 г) нагревали в течение 10–24 ч (контроль ТСХ) при 100⁰С. Затем раствор охладили, разбавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x10 мл). высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ-этанол 50:3) и перекристаллизации из подходящего растворителя выделяли соответствующие 8-(R-аминометил)кумарины **127a-d**, **128a-d**, **129a-d**.



7-гидрокси-6-(метоксикарбонил)-8-((диметиламино)-метил)-2H-

хромен-2-он 127a. Выход 55% (0.213 г), желтое масло. ИК спектр, ν ,

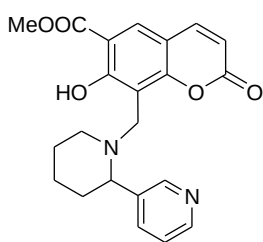
см⁻¹: 3479, 3431, 1784, 1737, 1703, 1674, 1625, 1506, 1444, 1404, 1328, 1292, 1271, 1213, 1137, 1029, 910, 835, 765, 725. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 239 (4.51), 274 (4.04), 285 (4.01), 309 (3.89). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.45 (6H, с, 2×CH₃), 3.95 (3H, с, OCH₃), 3.99 (2H, с, CH₂), 6.21 (1H, д, J = 9.4 Гц, H3), 7.60 (1H, д, J = 9.4 Гц, H4), 7.99 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 44.35 (2C, N(CH₃)₂), 52.35 (OCH₃), 52.88 (CH₂), 109.85 (C4a), 110.35 (C6), 112.51 (C3), 113.09 (C8), 131.15 (C5), 143.84 (C4), 155.72 (C8a), 160.14 (C2), 164.44 (C7), 167.19 (C=O). Вычислено для C₁₄H₁₅NO₅, % С, 60.64; Н, 5.45; N, 5.05 найдено С, 60.70; Н, 5.05; N, 4.50%.



7-гидрокси-6-(метоксикарбонил)-8-(пиперидин-1-илметил)-2Н-

хромен-2-он 127b. Выход 48% (0.155 г), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3390, 2944, 2875, 2838, 2800, 1714, 1697, 1648, 1602, 1496, 1442, 1394, 1373, 1280, 1199, 1155, 1112, 1027, 1008, 983, 821, 804,

754. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 249 (4.09), 298 (4.01), 326 (3.94). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.68-1.72 (6H, м, 3×CH₂), 2.22-2.35 (4H, м, 2×CH₂), 3.68 (3H, с, OCH₃), 3.81 (2H, с, CH₂), 6.04 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.58 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.96 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 22.22 (C4'), 22.98 (2C, C3',5'), 45.54 (2C, C2',6'), 51.89 (OCH₃), 58.01 (CH₂), 102.39 (C4a), 103.69 (C6), 111.19 (C8), 112.85 (C3), 127.82 (C5), 142.87 (C4), 157.84 (C8a), 159.89 (C2), 167.06 (C7), 168.60 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₉NO₅, % С, 64.34; Н, 6.03; N, 4.41 найдено С, 64.31; Н, 6.35; N, 4.10%.

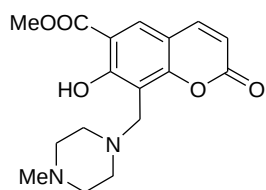


7-гидрокси-6-(метоксикарбонил)-8-((2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2Н-хромен-2-он 127с. Выход 42% (0.231 г), желтое

масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3423, 3080, 3062, 2951, 2852, 1733, 1674, 1625, 1600, 1581, 1560, 1490, 1431, 1396, 1315, 1300, 1236, 1196, 1144, 1113, 1076, 1012, 995, 943, 903, 827, 797, 756, 730, 711. УФ спектр

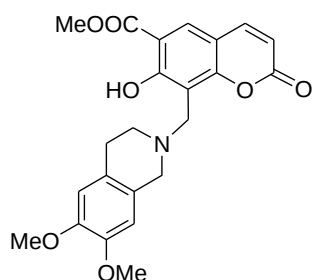
(EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 218 (4.49), 225 (4.47), 245 (4.07), 298 (4.01), 305(3.23), 329 (3.94). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.42-1.61 (4H, м, H4',5'), 1.72-1.88 (2H, м, H3'), 2.4-2.62 (2H, м, H6'), 3.10-3.22 (1H, м, H2'), 3.78 (3H, с, OCH₃), 4.24 (2H, с, CH₂), 6.03 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.18-7.32 (1H, м, H5''), 7.52 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.73 (1H, д, J = 6.8 Гц, H4''), 7.81 (1H, с, H5), 8.26 (1H, дд, J = 7.2, 1.8 Гц, H6''), 8.49 (1H, д, J = 1.8 Гц, H2''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 22.92 (C4'), 23.42 (C5'), 31.36 (C3'), 45.96 (C6'), 48.90 (CH₂), 52.31 (OCH₃), 58.44 (C2'), 102.81 (C4a), 104.12 (C6), 111.62 (C8), 113.28 (C3), 123.77 (C5''), 129.65 (C5), 135.18 (C4''), 138.19 (C3''), 143.29 (C4), 147.70 (C6''), 148.51 (C2''), 158.27 (C8a),

160.32 (C2), 163.66 (C7), 169.02 (C=O). Вычислено для $C_{22}H_{22}N_2O_5$, % С, 66.99; Н, 5.62; N, 7.10 найдено С, 70.17; Н, 5.68; N, 7.19%.



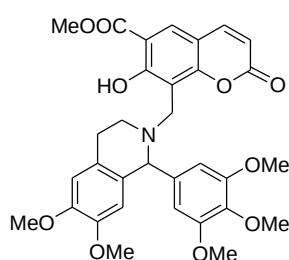
7-гидрокси-6-(метоксикарбонил)-8-((4-метилпиперазин-1-

ил)метил)-2Н-хромен-2-он 127d. Выход 68% (0.451 г), желтый осадок. Т.пл. 134-135°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3072, 2944, 2875, 2800, 1714, 1695, 1620, 1602, 1551, 1500, 1444, 1436, 1396, 1338, 1284, 1199, 1155, 1113, 1065, 1027, 1008, 983, 947, 908, 821, 804, 754. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 247 (4.27), 296 (4.02), 325 (3.96). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.24 (3H, с, CH_3), 2.34-2.51 (4H, м, $\text{H}_3', 5'$), 2.55-2.71 (4H, м, $\text{H}_2', 6'$), 3.88 (3H, с, OCH_3), 3.95 (2H, с, CH_2), 6.18 (1H, д, $J = 9.6$ Гц, H_3), 7.56 (1H, д, $J = 9.6$ Гц, H_4), 7.91 (1H, с, H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 45.74 (CH_3), 45.94 (CH_2), 54.47 ($\text{C}_2', 6'$), 55.01 (OCH_3), 61.44 ($\text{C}_3', 6'$), 106.48 (C_4a), 110.02 (C_6), 110.71 (C_8), 112.89 (C_3), 130.67 (C_5), 143.66 (C_4), 155.82 (C_8a), 160.03 (C_2), 163.47 (C_7), 167.07 (C=O). Вычислено для $C_{17}H_{20}N_2O_5$, % С, 61.44; Н, 6.07; N, 8.43 найдено С, 61.01; Н, 6.15; N, 8.12%.



7-гидрокси-8-((6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

ил)метил)-6-(метоксикарбонил)-2Н-хромен-2-он 127e. Выход 52% (0.2 г), желтый осадок. Т.пл. 100-101°C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3040, 2995, 2933, 2848, 2837, 1731, 1673, 1608, 1518, 1463, 1450, 1373, 1346, 1257, 1228, 1167, 1140, 1124, 1100, 1064, 1012, 995, 939, 873, 854, 830, 806, 792, 752, 711. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 226 (4.28), 286 (3.84), 325 (3.64), 379 (3.32). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.80-2.88 (2H, м, H_3'), 2.90-2.98 (2H, т, H_4' , $J=5.64$ Гц), 3.72 (2H, с, H_1'), 3.77 (3H, с, OCH_3), 3.80 (3H, с, OCH_3), 3.91 (3H, с, OCH_3), 4.11 (2H, с, CH_2), 6.21 (1H, д, $J = 9.7$ Гц, H_3), 6.45 (1H, с, H_5'), 6.54 (1H, с, H_8'), 7.60 (1H, д, $J = 9.7$ Гц, H_4), 7.85 (1H, с, H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.96 (C_4'), 50.48 (CH_2), 52.36 (OCH_3), 54.73 (C_3'), 55.80 ($2 \times \text{OCH}_3$), 66.96 (C_1'), 109.17 (C_8'), 119.26 (C_4a), 110.62 (C_6), 110.80 (C_8), 111.18 (C_3), 112.94 (C_5'), 124.95 ($\text{C}_8\text{a}'$), 125.14 ($\text{C}_4\text{a}'$), 130.68 (C_5), 143.69 (C_4), 147.31 (C_7'), 147.72 (C_6'), 155.97 (C_8a), 160.03 (C_2), 163.63 (C_7), 167.35 (C=O). Вычислено для $C_{23}H_{23}NO_7$, % С, 64.93; Н, 5.45; N, 3.29 найдено С, 64.57; Н, 5.60; N, 3.19%.

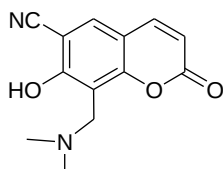


7-гидрокси-8-((6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4-

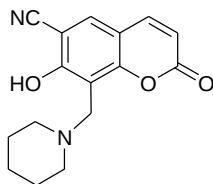
дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-6-(метоксикарбонил)-2Н-хромен-2-он 127f. Выход 43% (0.25 г), желтый осадок. Т.пл. 120-

122°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3434, 2995, 2941, 2910, 2834, 1745, 1625, 1602, 1593, 1515, 1463, 1450, 1423, 1336, 1321, 1257, 1236, 1220, 1153, 1126, 1080, 1007, 950, 867, 820, 798, 769, 708. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 247 (4.33), 292 (4.06), 332 (3.95). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.76-2.88 (2H, м, H3'), 3.04-3.12 (2H, м, H4'), 3.62 (3H, с, OCH₃), 3.76 (3H, с, OCH₃), 3.78 (6H, с, 2×OCH₃), 3.85 (3H, с, OCH₃), 3.89 (3H, с, OCH₃), 4.10 (2H, с, CH₂), 4.10 (1H, с, H1'), 6.18 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 6.21 (1H, с, H2''), 6.49 (1H, с, H6''), 6.50 (1H, с, H5'), 6.60 (1H, с, H8'), 7.56 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.87 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.96 (C4'), 40.13 (C3'), 52.26 (CH₂), 55.81 (OCH₃), 55.87 (OCH₃), 55.94 (OCH₃), 56.06 (2×OCH₃), 60.64 (OCH₃), 69.61 (C1'), 106.20 (C4a), 106.52 (C2'',6''), 107.59 (C8), 110.67 (C6), 110.77 (C8'), 111.28 (C3), 112.69 (C5'), 125.88 (C4a'), 125.96 (C5), 127.98 (C8a'), 130.58 (C4''), 137.23 (C1''), 143.85 (C4), 147.26 (C6'), 147.97 (C7'), 153.04 (C3'',5''), 155.37 (C8a), 160.30 (C2), 163.36 (C7), 166.69 (C=O) M/z вычислено для C₃₂H₃₃NO₁₀: 591.2099, найдено: 591.2096.

6-циано-8-((диметиламино)метил)-7-гидрокси-2H-хромен-2-он 128a.



Выход 58% (0.276 г), желтый осадок. Т.пл. 112-113°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 2972, 2933, 2871, 2854, 2216, 1726, 1641, 1633, 1577, 1469, 1462, 1388, 1363, 1213, 1141, 1120, 1037, 979, 875, 823, 780, 720. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 207 (4.18), 223 (4.23), 262 (3.53), 329 (3.81). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.78 (6H, с, 2×CH₃), 4.21 (2H, с, CH₂), 6.01 (1H, д, J = 9.4 Гц, H3), 7.58 (1H, д, J = 9.4 Гц, H4), 7.69 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 42.78 (2C, N(CH₃)₂), 53.09 (CH₂), 100.28 (C6), 105.13 (C4a), 106.54 (C8), 111.97 (C3), 118.03 (CN), 134.68 (C5), 144.34 (C4), 156.67 (C8a), 161.17 (C2), 163.03 (C7). Вычислено для C₁₃H₁₂N₂O₃, % C, 63.93; H, 4.95; N, 11.97 найдено C, 62.75; H, 4.29; N, 11.60.

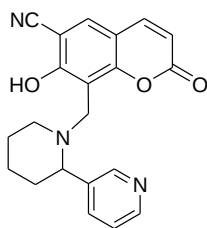


6-циано-7-гидрокси-8-(пиперидин-1-илметил)-2H-хромен-2-он 149b.

Выход 58% (0.329 г), желтый осадок. Т.пл. 199-200°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429, 2937, 2860, 2210, 1712, 1600, 1525, 1508, 1485, 1444, 1419, 1409, 1301, 1274, 1176, 1134, 1103, 1018, 943, 891, 804, 775, 716. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 207 (4.43), 223 (4.18), 258 (3.86), 346 (4.26). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.36-1.52 (6H, м, 3×CH₂), 2.05-2.18 (4H, м, 2×CH₂), 4.15 (2H, с, CH₂), 5.91 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.44 (1H, д, J = 9.4 Гц, H4), 7.59 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.87 (C4'), 23.16 (C3',5'), 48.17 (CH₂), 53.51 (C2',6'), 100.22 (C6), 105.29 (C4a), 106.69 (C8), 108.07 (C3), 117.70 (CN), 134.68 (C), 144.13 (C4), 156.65 (C-

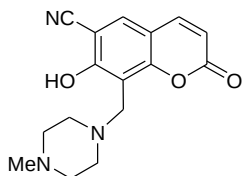
8a), 161.11 (C-2), 162.78 (C-7). M/z вычислено для C₁₆H₁₅N₂O₃: 283.1077 найдено: 283.1076.

Вычислено, % C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85 найдено C, 68.00; H, 5.62; N, 9.65.



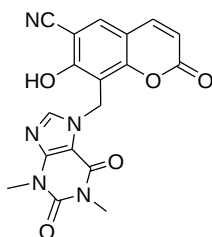
6-циано-7-гидрокси-8-((2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2H-хромен-2-он 128с. Выход 53% (0.237 г), желтый осадок. Т.пл. 101-102°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3367, 3038, 2933, 2855, 2224, 1739, 1607, 1560, 1500, 1475, 1427, 1404, 1371, 1274, 1134, 1099, 1024, 988, 896, 819, 806, 756, 718. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 222 (4.13), 241 (3.98),

256 (3.76), 334 (3.77), 363 (3.81). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.20-1.65 (2H, м, H4',5'), 1.66-1.90 (3H, м, H3', 4',5'), 2.61-2.74 (2H, м, H6'), 3.01-3.27 (1H, м, H3'), 3.50-3.56 (1H, м, H2'), 3.86 (2H, с, CH₂), 4.22 (1H, с, OH), 6.05 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.12-7.18 (1H, м, H5''), 7.41 (1H, с, H5), 7.56 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.68 (1H, д, J = 6.8 Гц, H4''), 8.36 (1H, дд, J = 7.0, 2.0 Гц, H6''), 8.48 (1H, д, J = 2.0 Гц, H2''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 24.61 (C4'), 25.37 (C5'), 36.81 (C3'), 51.83 (CH₂), 58.81 (C6'), 63.88 (C2'), 97.87 (C6), 107.61 (C4a), 110.41 (C8), 112.41 (C3), 115.66 (CN), 123.15 (C5''), 131.83 (C5), 134.72 (C6''), 142.83 (C1''), 144.95 (C4), 147.95 (C4''), 148.77 (C2''), 154.68 (C8a), 159.26 (C2), 164.28 (C7). M/z вычислено для C₂₁H₁₉N₃O₃: 361.1421, найдено: 361.1416. Вычислено, % C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63 найдено C, 69.70; H, 5.15; N, 11.26.



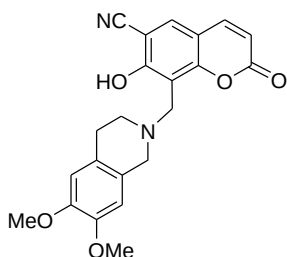
6-циано-7-гидрокси-8-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-2H-хромен-2-он 128d. Выход 60% (0.358 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 2937, 2860, 2214, 1713, 1600, 1541, 1508, 1485, 1444, 1419, 1409, 1302, 1275, 1234, 1176, 1134, 1103, 1030, 1018, 974, 943, 804, 775, 715.

УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 207 (4.04), 223 (4.13), 257 (3.61), 334 (3.09), 361 (4.12). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, CH₃), 2.28-2.44 (4H, м, H3',5'), 2.48-2.64 (4H, м, H2',6'), 3.90 (2H, с, CH₂), 6.12 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.36 (1H, с, H5), 7.53 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 44.37 (CH₃), 45.33 (CH₂), 51.70 (C2',6'), 52.83 (C3',5'), 100.68 (C6), 105.00 (C4a), 110.04 (C8), 111.88 (C3), 114.05 (CN), 135.10 (C5), 142.94 (C4), 158.87 (C8a), 159.97 (C2), 165.67 (C7). Вычислено для C₁₆H₁₇N₃O₃, % C, 64.20; H, 5.72; N, 14.04 найдено C, 64.12; H, 5.75; N, 13.88.



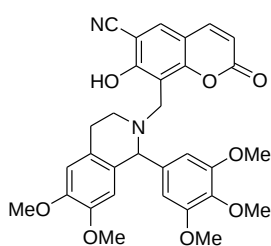
6-циано-7-гидрокси-8-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1H-пурин-7(6H)-ил)метил)-2H-хромен-2-он 128е. Выход 52% (0.394 г), желтый осадок. Т.пл. 181-182°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3468, 3219, 3084, 2920, 2850, 2224, 1732, 1705, 1655, 1622, 1605, 1574, 1550, 1483,

1441, 1395, 1325, 1281, 1250, 1227, 1161, 1132, 1093, 1038, 982, 941, 900, 853, 824, 783, 756, 746, 713. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 209 (4.47), 236 (4.27), 297 (4.11), 328 (4.17), 368 (3.81). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.32, 3.52 (6H, оба с, 2xOCH₃), 4.21 (2H, с, CH₂), 6.20 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.59 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.61 (1H, с, H5), 7.69 (1H, с, H8'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 28.03 (CH₃), 29.19 (CH₂), 29.90 (CH₃), 97.76 (C6), 103.37 (C5'), 111.84 (C4a), 113.61 (C3), 115.42 (CN), 121.40 (C8), 128.05 (C5), 142.67 (C4), 148.10 (C8'), 151.60 (C4'), 155.34 (C2'), 157.75 (C6'), 159.49 (C8a), 160.28 (C2), 162.78 (C7). Вычислено для C₁₈H₁₃N₅O₅, % С, 56.99; Н, 3.45; N, 18.46 найдено С, 57.29; Н, 3.21; N, 18.10.



6-циано-7-гидрокси-8-((6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-2H-хромен-2-он 128f. Выход 58% (0.227 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 2995, 2933, 2848, 2836, 2254, 1731, 1673, 1608, 1517, 1463, 1450, 1373, 1346, 1257, 1228, 1124, 1100, 1065, 1012, 990, 939, 880, 873, 854, 806, 792, 752, 718.

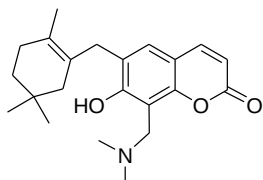
УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 226 (4.17), 283 (3.69), 337 (3.36). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.59 (1H, т, J = 6.7 Гц, H3'), 2.76 (1H, т, J = 6.7 Гц, H3'), 2.80 (1H, т, J = 6.7 Гц, H4'), 2.89 (1H, т, J = 6.7 Гц, H4'), 3.75 (2H, с, H1'), 3.76, 3.77 (6H, оба с, 2xOCH₃), 4.08 (2H, с, CH₂), 6.18 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 6.42 (1H, с, H5'), 6.51 (1H, с, H8'), 7.56 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.91 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 28.74 (C4'), 50.50 (CH₂), 52.37 (C3'), 55.82 (2xOCH₃), 65.91 (C1'), 106.05 (C6), 107.91 (C4a), 109.19 (C8'), 110.15 (C8), 110.64 (C3), 110.96 (C5'), 119.11 (CN), 124.97 (C8a'), 125.16 (C4a'), 130.69 (C5), 143.70 (C4), 147.34 (C7'), 147.75 (C6'), 155.98 (C8a), 161.07 (C2), 166.40 (C7). Вычислено для C₂₂H₂₀N₂O₅, % С, 67.34; Н, 5.14; N, 7.14 найдено С, 67.62; Н, 5.65; N, 7.03.



6-циано-7-гидрокси-8-((6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-2H-хромен-2-он 128g. Выход 24% (0.134 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 2995, 2937, 2208, 1724, 1648, 1605, 1537, 1514, 1461, 1454, 1419, 1400, 1332, 1274, 1250, 1217, 1190, 1153, 1126, 1065, 1007, 946, 910, 877, 860, 820,

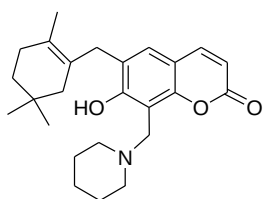
784, 769, 740, 715. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 206 (4.27), 242 (4.19), 292 (4.16), 332 (4.11). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.59-2.66 (1H, м, H3'), 2.70-2.78 (1H, м, H3'), 2.80-2.96 (1H, м, H4'), 2.98-3.10 (1H, м, H4'), 3.62 (3H, с, OCH₃), 3.77 (2H, с, CH₂), 3.78, 3.80 (6H, оба с, 2xOCH₃), 3.64 (3H, с, OCH₃), 3.87 (3H, с, OCH₃), 4.50 (1H, с, H1'), 6.01 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 6.17 (1H, с, H2''), 6.47 (1H, с, H6''), 6.48 (1H, с, OH), 6.65 (1H, с, H5'),

6.83 (1H, c, H8'), 7.53 (1H, d, J = 9.6 Гц, H4), 7.78 (1H, c, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.75 (C4'), 40.12 (C3'), 52.29 (CH₂), 54.98 (OCH₃), 55.84 (OCH₃), 55.90 (OCH₃), 56.09 (2×OCH₃), 73.68 (C1'), 106.23 (C6), 106.55 (C2'',6''), 107.62 (C4a), 110.64 (C3), 110.80 (C8'), 111.30 (C8), 112.72 (C5'), 118.46 (CN), 125.92 (C8a'), 125.97 (C4a'), 128.01 (C5), 130.61 (C4''), 137.25 (C1''), 143.87 (C4), 147.29 (C7'), 148.00 (C6'), 153.07 (C3'',5''), 156.13 (C8a), 161.09 (C2), 166.72 (C7). Вычислено для C₃₁H₃₀N₂O₈, % С, 66.66; Н, 5.41; N, 5.02 найдено С, 66.76; Н, 5.16; N, 4.87.



8-((диметиламинометил)метил)-7-гидрокси-6-((2,5,5-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2Н-хромен-2-он 129a.

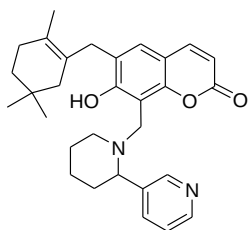
Выход 56% (0.139 г). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 2941, 2924, 2860, 2848, 1728, 1610, 1567, 1520, 1458, 1398, 1296, 1278, 1161, 1134, 1004, 914, 819, 750, 730. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 206 (4.14), 256 (3.98), 274 (3.74), 337 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.88 (3H, c, CH₃), 0.91 (3H, c, CH₃), 1.20-1.33 (2H, м, H4'), 1.64 (3H, c, CH₃), 1.60-1.68 (2H, м, H3'), 1.82 (2H, м, H6'), 2.39 (6H, c, N(CH₃)₂), 3.32 (2H, c, H1''), 3.99 (2H, c, CH₂), 6.12 (1H, d, J = 9.6 Гц, H3), 6.96 (1H, c, OH), 7.55 (1H, d, J = 9.6 Гц, H4), 7.76 (1H, c, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.50 (CH₃), 27.45 (C3'), 28.26 (2 × CH₃), 29.21 (C5'), 31.43 (C4'), 35.90 (C6'), 45.62 (CH₂), 45.93 (2C, (N(CH₃)₂), 53.45 (CH₂), 107.03 (C4a), 110.72 (C8), 111.04 (C3), 125.00 (C2'), 125.55 (C6), 126.18 (C5), 128.54 (C1'), 144.46 (C4), 152.20 (C8a), 160.88 (C2), 161.46 (C7). Вычислено для C₂₂H₂₉NO₃, % С, 74.33; Н, 8.22; N, 3.94 найдено С, 75.03; Н, 8.65; N, 4.02.



7-гидрокси-8-(пиперидин-1-илметил)-6-((2,5,5-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2Н-хромен-2-он 129b.

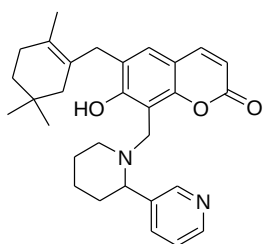
Выход 35% (0.133 г). $[\alpha]_D$ -16.6 (с 0.5, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3444, 2935, 2858, 1729, 1610, 1577, 1523, 1471, 1446, 1398, 1284, 1228, 1132, 1037, 987, 819, 800, 754. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 205 (4.38), 228 (4.13), 257 (4.02), 339 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86 (6H, c, 2 × CH₃), 1.30-1.42 (2H, м, H4'), 1.48-1.62 (6H, м, 3×CH₂), 1.61 (3H, c, CH₃), 1.70-1.79 (2H, м, H3'), 1.81-1.92 (2H, м, H6'), 2.30-2.44 (4H, м, 2×CH₂), 3.29 (2H, c, CH₂), 3.95 (2H, c, CH₂), 6.07 (1H, d, J = 9.6 Гц, H3), 6.91 (1H, c, OH), 7.53 (1H, d, J = 9.6 Гц, H4), 7.76 (1H, c, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.83 (CH₃), 22.97 (C4''), 24.29 (C3'',5''), 27.78 (C3'), 28.59 (2 × CH₃), 29.54 (C5'), 31.76 (C4'), 36.23 (C6'), 45.08 (CH₂), 51.18 (CH₂), 53.90 (C2'',6''), 106.88 (C4a), 111.05 (C8), 111.37 (C3), 125.33 (C2'), 125.55 (C6), 126.52 (C5), 127.87 (C1'), 145.64 (C4),

151.75 (C8a), 161.21 (C2), 161.79 (C7). Вычислено для $C_{25}H_{33}NO_3$, % С, 75.91; Н, 8.41; N, 3.54 найдено С, 62.70; Н, 3.65; N, 9.10%.



7-гидрокси-8-((2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)- 6-((2,5,5-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2Н-хромен-2-он 129с. Выход 50% (0.165 г), желтый осадок. Т.пл. 58-59°C (этанол); $[\alpha]_D + 13.3$ (с 0.5, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3432, 3030, 2935, 2858, 1730, 1610, 1577, 1523, 1471, 1446, 1398, 1282, 1228, 1130, 1097, 1024, 987, 964,

819, 804, 788, 760, 715. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 225 (4.18), 257 (4.02), 337 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.84 (3H, с, CH_3), 0.86 (3H, с, CH_3), 1.20-1.35 (2H, м, $H_4'',5''$), 1.39-1.52 (4H, м, $H_4'',5'',4'$), 1.57 (3H, с, CH_3), 1.58-1.90 (6H, м, $H_3',3'',6''$), 2.61-2.74 (2H, м, H_6''), 3.10-3.19 (1H, м, H_2''), 3.27 (2H, с, CH_2), 3.88 (2H, с, CH_2), 6.01 (1H, д, J = 9.6 Гц, H_3), 6.83 (1H, с, OH), 7.12-7.20 (1H, м, H_5''), 7.45 (1H, д, J = 9.6 Гц, H_4), 7.55 (1H, с, H_5), 7.68 (1H, д, J = 6.8 Гц, H_4'''), 8.38 (1H, дд, J = 7.0, 2.0 Гц, H_6'''), 8.52 (1H, д, J = 2.0 Гц, H_2'''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.50 (CH_3), 24.40 (C_4''), 24.78 (C_5''), 24.98 (C_4'), 27.50 (C_6'), 28.14 (C_3''), 29.19 ($2 \times CH_3$), 31.45 (CH_2), 35.90 (C_5'), 45.91 (C_3'), 52.01 (CH_2), 53.82 (C_6''), 64.00 (C_2''), 106.95 (C_4a), 110.67 (C8), 110.84 (C3), 123.68 (C_2'), 124.63 (C_5'''), 125.03 (C5), 125.73 (C6), 127.87 (C_1'), 134.86 (C_6'''), 135.08 (C_1'''), 144.50 (C4), 149.18 (C_4'''), 149.36 (C_2'''), 151.22 (C8a), 160.47 (C2), 161.49 (C7). M/z вычислено для $C_{30}H_{36}N_2O_3$: 472.2721. M/z найдено: 472.2718. Вычислено, %: С, 76.24; Н, 7.68; N, 5.93 найдено, С, 75.99; Н, 7.61; N, 6.24.

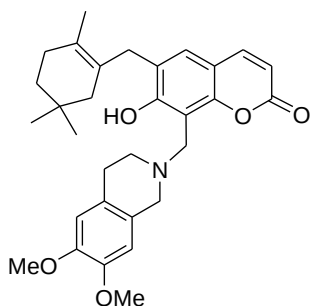


7-гидрокси-8-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)- 6-((2,5,5-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2Н-хромен-2-он 129d.

Выход 62% (0.178 г), желтое масло. $[\alpha]_D -11.7$ (с 0.4, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3448, 2952, 2924, 2852, 1730, 1624, 1568, 1483, 1463, 1390, 1365, 1282, 1259, 1191, 1136, 1088, 1065, 1038, 1020, 980, 941,

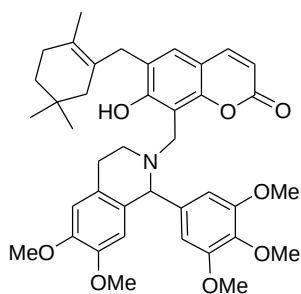
821, 745, 721. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 207 (4.58), 250 (3.95), 336 (4.20). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89 (6H, с, $2 \times CH_3$), 1.20-1.33 (2H, м, H_4'), 1.46-1.68 (2H, м, H_3'), 1.90-1.96 (2H, м, H_6'), 1.99-2.22 (4H, м, $H_3'',5''$), 1.63 (3H, с, CH_3), 2.12-2.21 (4H, м, $H_2'',6''$), 2.24 (3H, с, CH_3), 3.28 (2H, с, CH_2), 4.13 (2H, с, CH_2), 6.21 (1H, д, J = 9.6 Гц, H_3), 7.01 (1H, с, OH), 7.55 (1H, д, J = 9.6 Гц, H_4), 7.57 (1H, с, H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.57 (CH_3), 27.52 (C_6'), 28.33 ($2 \times CH_3$), 29.28 (C_4'), 31.51 (CH_2), 35.97 (C_5'), 45.69 (C_3'), 45.99 (CH_3), 52.28 ($C_2'',6''$), 53.52 (CH_2), 54.58 ($C_3'',5''$), 106.63 (C_4a), 110.79 (C8), 111.11 (C3), 125.07 (C_2'), 125.58 (C6), 126.26 (C5), 127.85 (C_1'), 144.56 (C4), 151.49 (C8a),

160.95 (C2), 161.54 (C7). Вычислено для $C_{25}H_{34}N_2O_3$, % С, 73.14; Н, 8.35; N, 6.82 найдено С, 73.58; Н, 8.25; N, 6.98%.



7-гидрокси-8-((6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)- 6-((2,5,5-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2H-хромен-2-он 129e. Выход 50% (0.176 г), желтый осадок. Т.пл. 117-118°C (эфир); $[\alpha]_D$ -42.6 (с 0.5, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 2995, 2941, 2834, 1745, 1672, 1626, 1593, 1516, 1464, 1450, 1336, 1321, 1257, 1236, 1220, 1153, 1126, 1007, 1014, 868, 820, 798,

769, 750, 720. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 206 (4.67), 245 (4.33), 292 (3.75), 332 (4.02). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.86 (6H, с, $2 \times CH_3$), 1.22-1.36 (2H, м, H4'), 1.46-1.63 (2H, м, H3'), 1.62 (3H, с, CH_3), 1.79-1.86 (2H, м, H6'), 2.61-2.68 (2H, м, H3''), 2.81-2.89 (2H, м, H4''), 3.17 (2H, с, CH_2), 3.66 (2H, с, H1''), 3.79 (3H, с, OCH_3), 3.82 (3H, с, OCH_3), 4.17 (2H, с, CH_2), 6.10 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 6.47 (1H, с, H5''), 6.58 (1H, с, H8''), 7.59 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.80 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.65 (CH_3), 27.64 (C4''), 26.73 (C6'), 28.33 ($2 \times CH_3$), 29.34 (C4'), 31.96 (CH_2), 36.05 (C5'), 44.49 (C3'), 50.63 (CH_2), 51.49 (C3''), 52.15 (C1''), 55.77 ($2 \times OCH_3$), 107.93 (C8), 109.13 (C8''), 110.10 (C5''), 110.36 (C4a), 111.87 (C3), 123.93 (C6), 124.40 (C2'), 124.78 (C8a''), 126.23 (C4a''), 128.01 (C1'), 130.46 (C5), 144.64 (C4), 147.16 (C7''), 147.37 (C6''), 153.70 (C8a), 160.61 (C2), 163.28 (C7). Вычислено для $C_{31}H_{37}NO_5$, % С, 73.93; Н, 7.41; N, 2.78 найдено С, 74.14; Н, 7.42; N, 2.50.



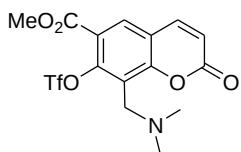
7-гидрокси-8-((6,7-диметокси -1-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-6-((2,4,4-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2H-хромен-2-он 129f.

Выход 35% (0.234 г), желтый осадок. Т.пл. 51-52°C (этанол); $[\alpha]_D$ -36.2 (с 0.5, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3434, 2993, 2933, 1728, 1608, 1597, 1515, 1462, 1417, 1332, 1255, 1227, 1184, 1150, 1126,

1066, 1009, 956, 922, 876, 864, 821, 808, 771, 749, 719. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg\epsilon$): 206 (4.85), 262 (4.09), 282 (3.97), 336 (3.99). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.77 (3H, с, CH_3), 0.78 (3H, с, CH_3), 1.19-1.30 (2H, м, H4'), 1.53 (3H, с, CH_3), 1.56-1.67 (2H, м, H3'), 1.74-1.82 (2H, м, H6'), 2.76-2.88 (2H, м, H3''), 2.92-3.10 (2H, м, H4''), 3.19 (2H, с, CH_2), 3.64 (3H, с, OCH_3), 3.68 (3H, с, OCH_3), 3.70 (3H, с, OCH_3), 3.72 (3H, с, OCH_3), 3.75 (3H, с, OCH_3), 3.77 (2H, с, CH_2), 4.12 (1H, с, H1''), 6.11 (1H, с, H2''), 6.18 (1H, с, J = 9.6 Гц, H3), 6.38 (1H, с, H6'''), 6.41 (1H, с, H5''), 6.83 (1H, с, H8''), 6.98 (1H, с, OH), 7.44 (1H, д, J = 9.6

Гц, Н4), 7.82 (1Н, с, Н5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.92 (CH_3), 26.60 ($\text{C6}'$), 27.92 ($\text{C4}''$), 28.56 ($\text{C4}'$), 29.62 ($2 \times \text{CH}_3$), 32.24 (CH_2), 36.33 ($\text{C5}'$), 40.22 ($\text{C3}''$), 44.77 ($\text{C-3}'$), 52.43 (CH_2), 54.48 (OCH_3), 54.49 (OCH_3), 55.39 (OCH_3), 56.11 ($2 \times \text{OCH}_3$), 70.57 ($\text{C1}''$), 107.37 (C4a), 109.01 ($\text{C2}''$, 6'''), 110.63 (C8), 111.27 (C6), 111.28 (C3), 113.22 ($\text{C8}''$), 113.22 ($\text{C5}''$), 124.20 ($\text{C2}''$), 125.05 ($\text{C4a}''$), 125.89 (C5), 127.66 ($\text{C8a}''$), 128.29 ($\text{C1}'$), 130.77 ($\text{C4}'''$), 138.33 ($\text{C1}'''$), 144.92 (C4), 147.65 ($\text{C6}''$), 148.51 ($\text{C7}''$), 153.08 (C8a), 154.19 ($\text{C3}'''$, 5'''), 160.89 (C2), 163.40 (C7). M/z вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{NO}_8$: 669.3296. M/z найдено: 669.3292.

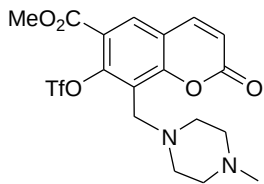
Синтез трифлатов кумаринов 130, 131. Общая методика. К раствору 0.5 г (1.5 ммоль) кумаринов **127a**, **127b** в 5 мл пиридина при 0°C добавили 0.75 мл (4.5 ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты в течение 15 минут в токе аргона. Смесь нагрели до комнатной температуры и выдерживали в течение двух дней. Затем реакционную смесь разбавили водой (10 мл), проэкстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После азеотропной отгонки с бензолом и перекристаллизации остатка из этанола выделяли соответствующие трифлаты.



6-(метоксикарбонил)-8-((диметиламино)метил)-7-

(((трифторметил)сульфанил)окси)-2Н-хромен-2-он 130. Выход 65% (0.4 г), коричневый осадок. Т.пл. 161-162°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3033, 2954, 2854, 1727, 1677, 1604, 1520, 1512, 1470, 1446, 1398, 1340, 1267, 1255, 1228, 1205, 1171, 1119, 1090, 1043, 1013, 993, 950, 918, 822, 795, 750, 729. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 240 (4.08), 274 (3.74), 288 (3.68), 318 (3.53). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.42 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$), 3.83 (3H, с, OCH_3), 3.92 (2H, с, CH_2), 6.08 (1H, д, $J = 9.4$ Гц, Н3), 7.56 (1H, д, $J = 9.4$ Гц, Н4), 7.91 (1H, с, Н5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 45.36 (2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 52.17 (OCH_3), 54.49 (CH_2), 104.80 (C4a), 112.32 (C6), 117.95 (CF_3), 118.08 (C3), 119.79 (C8), 131.68 (C5), 141.48 (C4), 149.67 (C7), 156.32 (C8a), 159.01 (C2), 162.85 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$, % C, 44.01; H, 3.45; F, 13.92; N, 3.42; S, 7.83 найдено C, 43.55; H, 3.14; F 13.82; N, 3.09; S, 7.94.

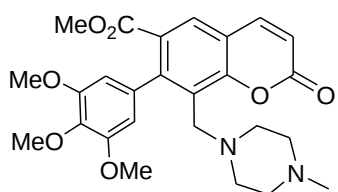


6-(метоксикарбонил)-8-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-

(((трифторметил)сульфонилокси)-2Н-хромен-2-он 131. Выход 72% (0.5 г), желтый осадок. Т.пл. 187-188°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3030, 2918, 2850, 1740, 1630, 1606, 1588, 1462, 1435, 1377, 1332, 1311, 1227, 1176, 1134, 1100, 1099, 1047, 1030, 955, 918, 868, 831, 786, 750, 729, 719. УФ

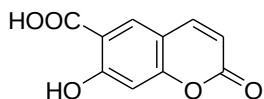
спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 240 (4.06), 274 (3.71), 286 (3.55), 317 (3.51). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.15 (3H, с, CH₃), 2.16-2.42 (4H, м, H-3',5'), 2.48-2.70 (4H, м, H-2',6'), 3.82 (2H, с, CH₂), 3.85 (3H, с, OCH₃), 6.38 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.54 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 8.09 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 45.55 (CH₃), 50.20 (CH₂), 52.13 (C2',6'), 52.85 (OCH₃), 53.43 (C3',6'), 105.04 (C4a), 111.75 (C6), 117.98 (CF₃), 118.40 (C3), 118.64 (C8), 132.65 C5), 141.80 (C4), 149.45 (C7), 156.64 (C8a), 159.33 (C2), 162.84 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₉F₃N₂O₇S, % С, 46.55; Н, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 6.90 найдено С, 45.92; Н, 4.14; F, 12.37; N, 6.19; S, 6.64.



6-(метоксикарбонил)-7-(3,4,5-триметоксифенил)-8-((4-метилпиперазин-1-ил)-метил)-2Н-хромен-2-он 132. Смесь 0.13 г (0.37 ммоль) трифлата **131**, 0.086 г (0.4 ммоль) 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты **123a**, Pd(dppf)Cl₂ (0.013 г, 5

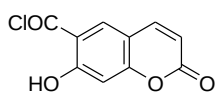
мол%), Bu₄NBr (0.007 г, 10 мол%) и K₂CO₃ (0.15 г, 1.11 ммоль) в 5 мл безводного диоксана нагревали при 100°C в течение 12 ч в токе аргона. После охлаждения смесь разбавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метилом (4 × 5 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ-этанол 50:3) и перекристаллизации из эфира получили 0.287 г (66%) соединения **132**. Желтый осадок, т.пл. 160-161°C (эфир); ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080, 2956, 2921, 2852, 1738, 1680, 165, 1606, 1500, 1446, 1400, 1389, 1338, 1309, 1248, 1234, 1175, 1120, 1055, 1041, 1024, 1009, 988, 955, 960, 930, 918, 8798, 825, 798, 758, 729, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 209 (4.45), 223 (4.27), 245 (4.33), 306 (4.09), 334 (4.24). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.19 (3H, с, CH₃), 2.25-2.38 (4H, м, H3',5'), 2.41-2.56 (4H, м, H2',6'), 3.69 (3H, с, OCH₃), 3.71 (6H, с, 2 × OCH₃), 3.84 (3H, с, OCH₃), 4.08 (2H, с, CH₂), 6.26 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 6.38 (2H, с, H2'',6''), 7.63 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.85 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 45.57 (CH₃), 50.79 (CH₂), 52.30 (C2',6'), 53.16 (OCH₃), 54.79 (2 × OCH₃), 60.59 (C3',6'), 62.28 (OCH₃), 109.85 (C4a), 118.27 (C6), 118.67 (C3), 119.06 (C8), 120.51 (C5), 121.88 (C1''), 131.94 (C2'',6''), 132.25 (C7), 132.36 (C4''), 141.87 (C4), 155.94 (C8a), 157.89 (C3'',5'') 161.86 (C2), 163.75 (C=O). Вычислено для C₂₆H₃₀N₂O₇, %: С, 64.72; Н, 6.27; N, 5.81 найдено С, 64.89; Н, 6.68; N, 5.35.

Синтез и превращения хлорангидрида умбеллиферон 6-карбоновой кислоты



7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоновая кислота **133**. К

раствору 1.0 г (4.5 ммоль) пеурутеницина **6** в 200 мл диоксана добавили 400 мл 20%-го водного раствора NaOH. Реакционную смесь кипятили в течение 20 мин. По окончании реакции раствор охладили до 10°C и обработали 10%-ным раствором H₂SO₄ (70 мл) до pH=3-4, продукт экстрагировали из водной фазы CHCl₃ (3×15 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, осушитель отфильтровали, раствор упарили. Остаток перекристаллизовали из этанола и высушили в вакууме. Выход 55% (0.514 г). т.пл. 248-250°C (ацетон, разл.) {по данным [387], т.пл. 258°C (разл.)}. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3504, 3394, 3066, 2849, 2702, 2472, 1705, 1678, 1628, 1597, 1579, 1392, 1294, 1242, 1147, 1119, 916, 862, 810, 760, 727, 633. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 208 (3.69), 224 (3.58), 238 (3.56), 305 (3.32), 330 (3.50). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.14 (1H, д, H4, J 9.4 Гц), 6.70 1H, с, H8), 7.59 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 7.96 (1H, с, H5), 11.25 с (OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 95.83 (C4a), 103.27 (C8), 110.97 (C6), 111.74 (C3), 131.30 (C4), 144.52 (C5), 157.37 (C8a), 161.79 (C7), 164.51 (C2), 173.13 (C=O). Методом медленного испарения раствора образца в ДМСО получен кристаллический сольват. Кристаллографические данные соединения **2**: триклинная сингония, а 9.8317(16), b 14.153(3), c 14.642(2) Å, α 94.164(6), β 103.756(5), γ 97.066(6)°, V 1952.9(6) Å³, пространственная группа P-1, C₁₀H₆O₅ + C₂H₆SO, Z 6, $d_{\text{выч}}$ 1.450 г/см³, μ 0.268 мм⁻¹. Измерили интенсивности 12184 отражений с $2\theta < 50^\circ$, из них 6847 независимых (Rint 0.0554). Результаты уточнения: wR2 0.1992, R 0.1144, S 0.901 для всех отражений, R 0.0620 для 3446 наблюдаемых отражений ($F > 4\sigma(F)$).



7-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбонилхлорид **134**. а) К раствору

100 мг (0.49 ммоль) умбеллиферон 6-карбоновой кислоты **133** в 20 мл безводного бензола добавили 0.282 мл (3.92 ммоль) SOCl₂. Реакционную смесь кипятили 24 ч. По окончании реакции растворитель упаривали в вакууме. Получили 84% (0.085 г) хлорангидрида **134**, который использовали в дальнейших синтезах без дополнительной очистки.

б) Раствор 100 мг (0.49 ммоль) умбеллиферон-6-карбоновой кислоты **133** в 2 мл SOCl₂ кипятили 1.5 ч. Затем тионил хлорид упаривали в вакууме, получили 88% (0.096 г) хлорангидрида **134** в виде твердого осадка, который использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц):

6.34 (1H, д, H4, J 9.4 Гц), 6.88 (1H, с, H8), 7.70 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 8.26 (1H, с, H5), 9.98 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 105.10 (C8), 112.92 (C6), 114.62 (C4a), 114.96 (C3), 135.00 (C4), 142.55 (C5), 158.90 (C8a), 160.23 (C2), 163.42 (C7), 172.39 (C=O)..
Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClO}_4$, %: С 53.48; Н 2.24; Cl 15.78 Найдено, %: С 53.52; Н 2.26; Cl 15.75.

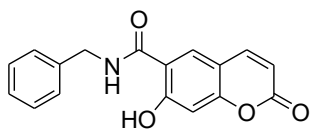
Взаимодействие хлорангидрида 134 с аминами 135a,b, 136 или эфирами аминокислот

140a-g. Общая методика. а) К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **134** в 7.5 мл безводного CH_2Cl_2 добавили 0.074 мл (0.54 ммоль) безводного Et_3N и 0.049 г (1.03 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили 20 ч, по охлаждении растворитель упарили, получившийся осадок обработали смесью вода-хлористый метилен. Слои разделили, органический слой высушили MgSO_4 и упарили.

б) К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **134** в 7.5 мл безводного бензола добавили 0.074 мл (0.54 ммоль) безводного Et_3N и 0.049 г (1.03 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили 20 ч, по охлаждении упарили, получившийся осадок обработали смесью вода-хлористый метилен. Слои разделили, органический слой высушили MgSO_4 и упарили.

с) К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **134** в 7.5 мл безводного бензола добавили 0.31 мл (2.23 ммоль) безводного Et_3N и 0.049 г (0.054 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили 20 ч, по охлаждении растворитель упарили, получившийся осадок обработали смесью вода-хлористый метилен. Слои разделили, органический слой высушили MgSO_4 и упарили.

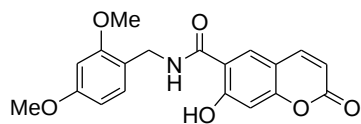
д) К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **155** в 7.5 мл безводного ТГФ добавили 0.310 мл (2.23 ммоль) безводного Et_3N и 0.049 г (0.054 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили в течение 2-х сут. По окончании реакции растворитель упарили, получившийся осадок обработали смесью вода-хлористый метилен. Органический слой высушили MgSO_4 и упарили.



N-бензил-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамид 137.

Получен по методу (с) с выходом 77% (0.101 г), светлый осадок. Т.пл. 115°C (эфир, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3398, 3066, 3032, 2920, 2850, 1741, 1649, 1569, 1392, 1300, 1238, 1144, 823, 752, 698. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (3.79), 204 (3.79), 206 (3.65), 223 (3.43), 244 (3.24), 329 (3.07), 372 (3.45). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 4.56 (2H, с, $-\text{CH}_2-$), 6.10 (1H, д, H4, J 9.4

Гц), 6.67 (1H, с, H8), 7.23 (2H, м, H2'+6'), 7.25 (1H, м, H4'), 7.28 (2H, м, H3'+5'), 7.55 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 7.91 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 43.31 (-CH₂-), 104.73 (C8), 110.70 (C6), 112.21 (C3), 114.05 (C4a), 120.49 (C5), 127.33 (C4'), 127.56 (C6',2'), 128.49 (C5',3'), 137.71 (C1'), 143.65 (C4), 157.40 (C8a), 159.33 (C2), 161.00 (C-OH), 164.73 (C=O), 167.76 (C7).. Вычислено для C₁₇H₁₃NO₄%, С 69.15; Н 4.44; N 4.74. Найдено, %: С 69.24; Н 4.52; N 4.68.

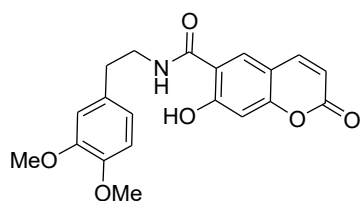


N-(2,4-диметоксибензил)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-

карбоксамида 138. Получен по методу (с) с выходом 67% (0.106 г), желтый осадок. Т.пл. 197-200°C (эфир). ИК спектр,

ν , см⁻¹: 3384, 3082, 3064, 2944, 2921, 2846, 2515, 1747, 1656, 1626, 1589, 1567, 1510, 1392, 1292, 1243, 1211, 1155, 1134, 1114, 1037, 831. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (3.55), 278 (3.79), 283 (3.53), 327 (3.22), 373 (2.91). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.69 (3H, с, OCH₃), 3.75 (3H, с, OCH₃), 4.44 (2H, с, -CH₂-), 6.12 (1H, д, H4, J 9.7 Гц), 6.34 (1H, дд, H5', J 8.2, 2.0 Гц), 6.37 (1H, д, H3', J 2.0 Гц), 6.69 (1H, с, H8), 7.13 (1H, д, H6', J 8.2 Гц), 7.58 (1H, д, H3 J 9.7 Гц), 7.83 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 38.72 (-CH₂-), 55.19 (OMe), 55.21 (OMe), 98.45 (C8), 103.94 (C8'), 104.34 (C6'), 111.28 (C4a), 112.70 (C6), 114.21 (C3), 117.98 (C5), 128.54 (C4'), 130.08 (C5'), 143.87 (C4), 157.15 (C8a), 158.37 (C2), 160.44 (C7'), 161.20 (C9'), 163.06 (C=O), 166.85 (C7), 167.16 (C=O)... Вычислено для C₁₉H₁₇NO₆, %: С 64.22; Н 4.82; N 3.94. Найдено, %: С 64.27, Н 4.62, N 3.96.

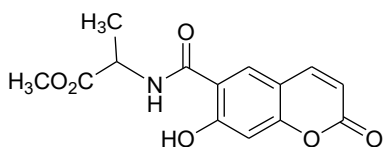
M/z вычислено 355.1050, M/z найдено 355.1044.



N-(3,4-диметоксифенэтил)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-

карбоксамида 139. Получен по методу (с) с выходом 56% (0.092 г). Желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377, 2953, 2922, 2850, 1739, 1650, 1602, 1572, 1516, 1463, 1390, 1305, 1261,

1234, 1143, 1025, 906, 823, 259. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (3.61), 286 (3.78), 328 (3.36), 372 (3.07). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.88 (2H, т, -CH₂7', J 8.8 Гц), 3.70 (2H, м, -CH₂8', J 8.8 Гц), 3.82 (3H, с, OCH₃), 3.84 (3H, с, OCH₃), 6.17 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 6.73 (1H, с, H8), 6.74-6.89 (3H, м, H2'-4') 7.34 (1H, с, H5), 7.51 (1H, д, H4, J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 34.97 (C7'), 41.02 (C8'), 55.87 (2OMe), 105.41 (C8), 111.03 (C4a), 111.47 (C7'), 111.94 (C10'), 112.96 (C3), 113.41 (C6), 120.69 (C6'), 126.23 (C5), 130.87 (C5'), 142.97 (C4), 147.89 (C8'), 149.14 (C9'), 157.81 (C8a), 161.64 (C2), 165.05 (C=O), 168.63 (C7). Вычислено для C₂₀H₁₉NO₆, %: С 65.03; Н 5.18; N 3.79. Найдено, %: С 65.22; Н 5.32; N 3.65.

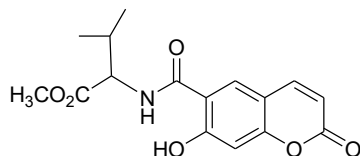


Метил

2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-

карбоксиямидо)пропаноат 141a. Получен по методу (с) с

выходом 46% (0.067 г), коричневый осадок. Т.пл. 168°C (эфир, разл.), $[\alpha]_D + 6.15$ (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3386, 3351, 3060, 2952, 2921, 2850, 1741, 1650, 1571, 1390, 1309, 1215, 1147, 1111, 825. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 225 (3.77), 242 (3.53), 327 (3.42), 371 (3.12). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.54 (3H, д, -CH₃, J 7.2 Гц), 3.71 (3H, с, OCH₃), 4.75 (1H, дд, CH, J 6.5, 7.2 Гц), 6.25 (1H, д, H₄, J 9.4 Гц), 6.79 (1H, с, H₈), 7.58 (1H, д, H₃, J 9.4 Гц), 7.64 (1H, с, H₅), 8.35 (1H, д, NH, J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 18.21 (-CH₃), 48.41 (-OCH₃), 52.90 (-CH-), 105.42 (C₈), 111.40 (C_{4a}), 111.67 (C₆), 113.89 (C₃), 126.38 (C₅), 142.82 (C₄), 158.02 (C_{8a}), 160.18 (C₂), 164.70 (C=O), 168.35 (C₇), 173.43 (COOMe). Вычислено для C₁₄H₁₃NO₆, % C 57.73; H 4.50; N 4.81. Найдено, %: C 57.89; H 4.60; N 4.73.

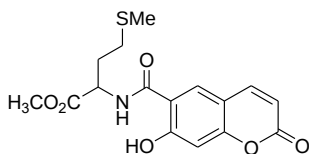


Метил

2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-

карбоксиямидо)-3-метилбутаноат 141b. Получен по

методу (с) с выходом 40% (0.06 г), желтый осадок. Т.пл. 168°C (этанол), $[\alpha]_D + 3.18$ (с 1.05, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3344, 3066, 2952, 2919, 1743, 1620, 1600, 1565, 1538, 1496, 1388, 1307, 1282, 1147, 1103, 987, 825. УФ спектр (CHCl₃), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 247 (4.78), 307 (4.24), 330 (4.52), 343 (4.44). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.85 (6H, д, 2×CH₃, J 7.0 Гц), 3.50 (1H, м, -CH₂'), 3.68 (3H, с, OCH₃), 5.09 (1H, дд, CH₁', J 7.0, 6.4 Гц), 6.26 (1H, д, H₃, J 9.4 Гц), 6.86 (1H, с, H₈), 7.59 (1H, д, H₄, J 9.4 Гц), 8.00 (1H, с, H₅), 8.67 (1H, д, NH, J 6.4 Гц), 11.17 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 22.60 (-CH₃-), 23.42 (-CH₃-), 29.68 (C₂'), 52.76 (-OCH₃), 60.02 (C₁'), 104.81 (C₈), 109.96 (C_{4a}), 111.13 (C₆), 111.91 (C₃), 126.99 (C₄), 142.97 (C₅), 158.87 (C_{8a}), 160.43 (C₂), 161.83 (C=O), 164.23 (C₇), 169.43 (COOMe). Вычислено для C₁₆H₁₇NO₆, %: C 60.18; H 5.37; N 4.39. Найдено, %: C 60.80; H 5.94; N 4.40

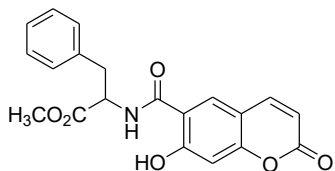


Метил 2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксиямидо)-4-

(метилтио)бутаноат 141c. Получен по методике (с) с выходом

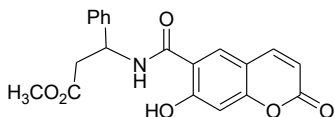
60% (0.104 г), желтое масло, $[\alpha]_D + 13.34$ (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3344, 3062, 2952, 2920, 2850, 1739, 1648, 1600, 1568, 1548, 1439, 1388, 1307, 1230, 1147, 1103, 912, 825, 752. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 247 (4.84), 306 (4.27), 330 (4.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.08 (3H, с, SCH₃), 2.14 (2H, м, H₁'), 2.58 (2H, т, H₂', J 8.4 Гц), 3.79 (3H, с, OCH₃), 4.90 (1H, т, CH), 6.19 (1H, д, H₃, J 9.5 Гц), 6.71 (1H, с, H₈), 7.56 (1H, д,

H4, J 9.5 Гц), 7.77 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.47 (SCH_3), 30.21 ($\text{C2}'$), 30.73 ($\text{C1}'$), 51.86 (OCH_3), 52.90 (CH), 105.23 (C8), 111.37 (C4a), 111.71 (C6), 113.69 (C3), 126.90 (C4), 143.03 (C5), 157.92 (C8a), 160.25 (C2), 164.49 (C=O), 168.61 (C7), 172.49 (COOMe). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$, %: С 54.69; Н 4.88; N 3.99; S 9.12. Найдено, %: С 54.86; Н 4.94; N 3.87; S 9.02. M/z вычислено 351.0771, M/z найдено 351.0772.



Метил 2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат 141d. Получен по методу (с) с выходом 55% (0.057 г), желтое масло, $[\alpha]_D +7.12$ (с 1.00, CHCl_3). ИК спектр, ν ,

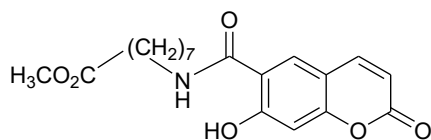
cm^{-1} : 3369, 3062, 3029, 2919, 2850, 1743, 1648, 1619, 1600, 1571, 1540, 1388, 1217, 1147, 1101, 823, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (4.57), 205 (4.32), 225 (4.67), 243 (4.21), 327 (4.18), 375 (3.84). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.01-3.24 (2H, м, CH_2), 3.71 (3H, с, OCH_3), 4.95 (1H, м, CH), 6.13 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 6.72 (1H, с, H8), 7.15-7.24 (3H, м, H2', 4', 6'), 7.32-7.40 (3H, м, H3', 5'), 7.42 (1H, с, H5), 7.43 (1H, д, H4, J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 37.57 (CH_2), 52.64 (OCH_3), 53.37 (CH), 105.32 (C8), 111.32 (C4a), 111.72 (C6), 113.72 (C3), 126.35 (C4), 127.32 ($\text{C4}'$), 128.65 ($\text{C2}'+6'$), 129.13 ($\text{C3}'+5'$), 135.29 ($\text{C1}'$), 142.77 (C5), 157.96 (C8a), 160.05 (C2), 164.51 (C=O), 168.11 (COOMe), 171.77 (C7). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6$, %: С 65.39; Н 4.66; N 3.81. Найдено, %: С 65.68; Н 4.73; N 3.75. M/z вычислено 367.1050, M/z найдено 367.1053.



Метил 3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат 141e. Получен по методу (с) с выходом 53%

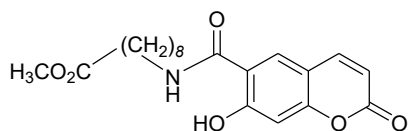
(0.095 г), коричневый осадок. Т.пл. 94°C (эфир, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3336, 3060, 3033, 2951, 2850, 1737, 1621, 1600, 1533, 1436, 1390, 1296, 1238, 1213, 1168, 1116, 910, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 206 (4.75), 223 (4.45), 328 (4.29), 372 (4.03). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.65, 2.97 (оба м, 2H, CH_2), 3.61 (3H, с, OCH_3), 5.58 (1H, м, CH), 6.18 (1H, д, H4, J 9.4 Гц), 6.75 (1H, с, H8), 7.22-7.30 (3H, м, H2', 4', 6'), 7.41-7.48 (3H, м, H3', 5'), 7.61 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 7.89 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 39.76 (CH_2), 49.79 (CH), 51.99 (OCH_3), 104.76 (C8), 111.23 (C4a), 112.93 (C6), 113.38 (C3), 126.13 ($\text{C2}'+6'$), 128.12 (C4), 128.17 ($\text{C4}'$), 128.72 ($\text{C3}'+5'$), 143.61 (C5), 147.22 ($\text{C1}'$), 157.50 (C8a), 160.89 (C2), 163.92 (C=O), 167.21 (C7), 171.93 (COOMe). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6$, %: С 65.39; Н 4.66; N 3.81. Найдено, %: С 65.48; Н 4.73; N 3.77.

Метил 8-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксамидо)октаноат 141f. Получен по



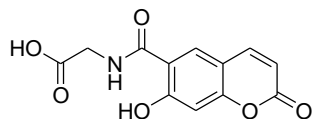
методу (с) с выходом 75% (0.132 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3380, 3055, 2925, 2854, 1736, 1708, 1653, 1622, 1570, 1437, 1390, 1311, 1246, 1145, 916, 854,

837, 825. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 245 (3.72), 307 (3.34), 331 (3.20). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.33 (6H, м, C5'+4'+3'), 1.59 (4H, м, H6'+2'), 2.28 (2H, т, H7'), 3.43 (2H, т, H1'), 3.64 (3H, с, OCH₃), 6.22 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 6.83 (1H, с, H8), 7.59 (1H, д, H4, J 9.4 Гц), 7.65 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 24.63 (C6'), 26.57 (C3'), 28.73 (C5'), 28.87 (C4'), 29.22 (C2'), 33.93 (C7'), 39.82 (C1'), 51.53 (-OCH₃), 105.36 (C8), 111.15 (C4a), 112.45 (C6), 113.55 (C3), 126.19 (C4), 143.03 (C5), 157.74 (C8a), 160.38 (C2), 164.82 (C=O), 168.72 (C7), 174.34 (COOMe). Вычислено для C₁₉H₂₃NO₆, %: C 63.15; H 6.42; N 3.88. Найдено, %: C 63.29; H 6.52; N 3.77



Метил 8-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксамидо)нонаноат 141g. Получен по методу (с) с выходом 71% (0.13 г), желтый осадок. Т.пл 78°C (эфир).

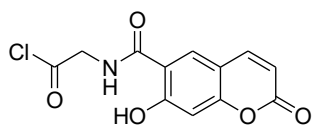
ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3380, 3055, 2925, 2854, 1736, 1708, 1653, 1622, 1570, 1437, 1390, 1311, 1246, 1145, 916, 854, 837, 825. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 245 (3.72), 307 (3.34), 331 (3.20). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.27 м (8H, H2'-5'), 1.59 м (4H, H6'+7'), 2.28 т (2H, H8'), 3.43 т (2H, H1'), 3.64 с (3H, OCH₃), 6.20 д (1H, H3, J 9.4 Гц), 6.81 с (1H, H8), 7.59 с (1H, H5), 7.65 д (1H, H4, J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 24.72 (C6'), 26.72 (C3'), 28.64 (C5'), 28.84 (C4'), 29.20 (C2'), 33.92 (C7'), 39.84 (C1'), 51.37 (OCH₃), 105.17 (C8), 111.09 (C4a), 112.51 (C6), 113.37 (C3), 126.26 (C4), 143.06 (C5), 157.63 (C8a), 160.37 (C2), 164.72 (C=O), 168.64 (C7), 174.29 (COOMe). Найдено, %: C 63.29; H 6.52; N 3.77. C₁₉H₂₃NO₆. Вычислено, %: C 63.15; H 6.42; N 3.88.



2-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксамидо)уксусная кислота 143. Получен по методике (d) с выходом 86% (0.101 г), белый осадок, т.пл. 208°C (изопропанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3386,

3163, 3058, 3008, 2965, 2919, 2699, 1742, 1626, 1601, 1577, 1492, 1391, 1298, 1222, 1190, 1147, 1103, 1076, 1042, 904, 828. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 205 (4.38), 224 (4.29), 243 (4.33), 326 (4.15). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.97 (2H, с, CH₂), 6.05 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.65 (1H, с, H8), 7.59 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.93 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 40.96 (C1'), 103.88 (C8), 111.49 (C4a), 112.63 (C6), 113.98 (C3), 129.49

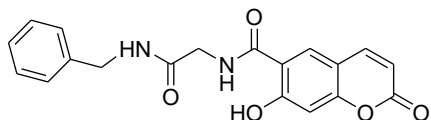
(C4), 144.05 (C5), 161.22 (C8a), 162.10 (C2), 167.28 (C=O), 167.30 (C7), 171.46 (COOH).
Вычислено для C₁₂H₉NO₆, %: С 54.76; Н 3.45; N 5.32. Найдено, %: С 55.01; Н 3.64; N 5.13.



2-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксамидо)уксусной

кислоты хлорангидрид 144. Раствор 0.15 г (0.49 ммоль) соединения **143** в 2 мл SOCl₂ кипятили в течение 1.5 ч. Затем

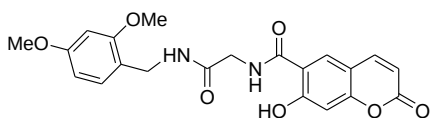
хлористый тионил упаривали в вакууме и получили 0.13 г (81%) хлорангидрида **144**. Белый осадок. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 4.23 (2H, с, CH₂), 6.31 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 6.91 (1H, с, H8), 7.85 (1H, д, H4, J 9.4 Гц), 8.19 (1H, с, H5), 9.97 (2H, с, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 50.10 (C1'), 95.65 (C8), 111.49 (C4a), 112.63 (C6), 113.89 (C3), 129.49 (C4), 144.05 (C5), 157.07 (C8a), 161.22 (C2), 162.04 (C7), 162.10 (C=O), 169.66 (COOCl). Вычислено для C₁₂H₈ClNO₆, %: С 48.42; Н 2.71; Cl 11.91, N 4.71. Найдено, %: С 48.22; Н 2.18; Cl 12.12; N 4.56.



N-[2-(бензиламино)-2-оксоэтил]-7-гидрокси-2-оксо-

2Н-хромен-6-карбоксамид 145a. Получен по методу (с)

с выходом 66% (0.081 г), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3445, 3348, 2917, 2849, 2599, 2489, 1753, 1737, 1645, 1612, 1601, 1496, 1480, 1418, 1388, 1320, 1299, 1287, 1146, 1134, 1096, 1028, 908, 826, 748, 741. УФ спектр (CHCl₃), λ_{макс.}, нм (lgε): 202 (4.48), 237 (4.25), 300 (3.85), 327 (3.97). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.73, 4.01 (по 2H, с, CH₂), 6.09 (1H, д, H3, J 9.8 Гц), 6.59, 7.00 (5H, м, H8'-12'), 6.69 (1H, с, H8), 7.57 (1H, д, H4, J 9.8 Гц), 7.93 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 42.92, 51.85 (CH₂), 95.77 (C8), 111.43 (C4a), 112.76 (C6), 113.73 (C3), 115.85 (C8'+12'), 119.36 (C4), 121.10 (C10'), 128.93 (C9'+11'), 131.14 (C7'), 143.93 (C5), 157.08 (C8a), 158.20 (C2), 161.05 (C7), 161.99 (C=O1'), 169.91 (C=O4'). Вычислено для C₁₉H₁₆N₂O₅, %: С 64.77; Н 4.58; N 7.95. Найдено, %: С 65.16; Н 4.21; N 8.08.

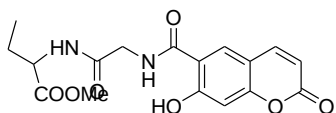


N-[2-(2,4-диметоксибензиламино)-2-оксоэтил]-7-

гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксамид 145b.

Получен по методу (с) с выходом 62% (0.089 г), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3372, 3285, 2993, 2953, 2918, 2849, 1736, 1628, 1591, 1510, 1464, 1456, 1391, 1287, 1209, 1159, 1141, 1030, 831. УФ спектр (CHCl₃), λ_{макс.}, нм (lgε): 204 (4.56), 227 (4.19), 283 (3.64), 329 (3.81), 372 (3.35). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 3.71, 3.73 (оба с по 3H, OCH₃), 3.99, 4.14 (оба м по 2H, CH₂), 6.09 (1H, д, H3, J 9.4 Гц), 6.29 (2H, с, H8',9'), 6.37 (1H, д,

H11', J 9.1 Гц), 6.65 (1H, с, H8), 7.57 (1H, д, H4, J 9.4 Гц), 7.92 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 44.84, 51.86 (CH_2), 67.92, 68.50 (OMe), 96.05 (C8), 98.38 (C11'), 104.65 (C9'), 110.00 (C4a), 111.81 (C6), 113.84 (C3), 114.91 (C7'), 120.04 (C4), 131.30 (C8'), 143.16 (C5), 159.03 (C8a), 159.52 (C12'), 160.16 (C10'), 164.74 (C2), 167.78 (C7), 168.93 ($\text{C}=\text{O}1'$), 171.09 ($\text{C}=\text{O}4'$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$, %: С 61.16; Н 4.89; N 6.79. Найдено, %: С 60.89; Н 4.25; N 6.62.



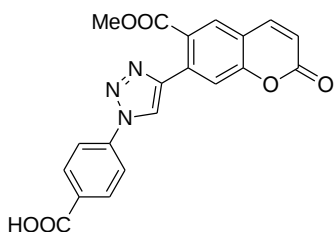
Метил

2-[2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-

карбоксамидо)ацетиамидо]бутаноат 145с. Получен по методу (с) с выходом 75% (0.095 г), желтый осадок. Т.пл. 114°C

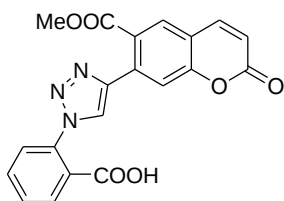
(этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3503, 3399, 3247, 3065, 2956, 2919, 2850, 1741, 1678, 1627, 1599, 1579, 1491, 1460, 1391, 1294, 1211, 1145, 1118, 1105, 1076, 912, 827. УФ спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 205 (4.32), 242 (4.21), 324 (4.06), 349 (3.7). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.85 (3H, м, CH_39'), 2.25-2.48 (2H, м, CH_27'), 3.74 (3H, с, OCH₃), 4.34 (3H, м, $\text{CH}_23'+\text{CH}6'$), 6.25 (1H, д, H3, J 9.6 Гц), 6.85 (1H, с, H8), 7.61 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 8.05 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.83 (C8'), 25.24 (C7'), 44.53 (C3'), 54.79 (OMe), 56.15 (C6'), 104.33 (C8), 109.69 (C4a), 111.61 (C6), 113.53 (C3), 131.06 (C4), 142.86 (C5), 158.64 (C8a), 159.91 (C2), 163.38 (C7), 164.42 ($\text{C}=\text{O}1'$), 170.78 ($\text{C}=\text{O}4'$), 177.49 (COOMe). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$, %: С 56.35; Н 5.01; N 7.73. Найдено, %: С 55.94; Н 5.45; N 7.87.

Синтез триазолокумаринов по положениям С-3, С-7 и С-6. Синтез соединений 148а-с, 149а,b (общая методика). Раствор 0.2 ммоль 7-этинилкумарина **147а** или **147б** в 10 мл CH_2Cl_2 смешали с раствором 0.06 г (15 моль. %, 0.03 ммоль) аскорбата натрия и 0.002 г (7 моль. %, 0.015 ммоль) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл H_2O и в последнюю очередь добавили 0.32 г (0.4 ммоль) соответствующего азида **90а-с**. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и еще 3 ч при 40°C. По окончании реакции смесь разбавили 10 мл H_2O , проэкстрагировали CH_2Cl_2 (4×10 мл), объединенные экстракты высушили над MgSO_4 и растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ-этанол 10:1) выделяли соответствующие продукты.



4-[4-(6-Метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензойная кислота 148а. Выход 52%. Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3434, 3077, 3060, 2924, 2852, 1729,

1678, 1620, 1605, 1548, 1506, 1439, 1387, 1288, 1232, 1213, 1160, 1144, 1109, 1080, 1036, 960, 908, 850, 829, 777, 750, 723, 694. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 221 (4.27), 243 (4.19), 296 (3.89), 333 (3.69), 351 (3.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, CH_3O), 6.44 (1H, д, $J = 9.6$, H3), 6.80 (1H, с, H8), 6.97 (2H, д, $J = 8.6$, H2',6'), 7.77 (1H, с, H5), 7.71 (1H, д, $J = 9.6$, H4), 7.94 (2H, д, $J = 8.6$, H3',5'), 8.13 (1H, с, H1a'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.3 (CH_3O), 104.2 (C8), 113.4 (C3), 117.5 (C4a), 118.2 (C6), 119.7 (C5), 122.9 (C2',6'), 125.8 (C7), 128.2 (C1b'), 129.4 (C3',5'), 130.6 (C4'), 133.2 (C1'), 140.1 (C1a'), 143.3 (C4), 158.3 (C8a), 160.4 (C2), 167.5 (C=O), 169.0 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$, %: C 61.38; H 3.35; N 10.74. Найдено, %: C 61.05; H 2.94; N 10.58.

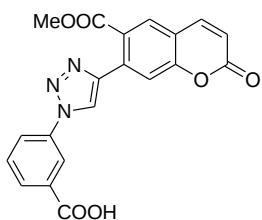


2-[4-(6-Метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-1H-1,2,3-

триазол-1-ил]бензойная кислота 148b. Выход 56%. Желтое масло.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 3093, 3060, 2956, 2852, 1730, 1687, 1629, 1608, 1581, 1560, 1470, 1454, 1417, 1304, 1263, 1234, 1213, 1153,

1111, 1095, 1088, 931, 912, 892, 815, 806, 754, 732, 698, 673. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 218 (4.61), 243 (4.12), 302 (4.19), 322 (4.08), 345 (3.09). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, CH_3O), 6.49 (1H, д, $J = 9.4$, H3), 6.87 (1H, с, H8), 7.46 (1H, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 8.0$, $J = 2.6$, H4'), 7.57 (1H, с, H5), 7.66 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.8$, $J = 2.2$, H5'), 7.68 (1H, д, $J = 7.8$, 2.6 Гц, H6'), 7.72 (1H, д, $J = 9.4$, H4), 8.02 (1H, с, H1a'), 8.18 (1H, д. д, $J = 8.2$, $J = 2.2$, H3'), 10.18 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.7 (CH_3O), 104.6 (C8), 113.9 (C3), 118.0 (C4a), 118.8 (C6), 120.2 (C5), 122.4 (C7), 126.2 (C1b'), 126.8 (C1'), 127.9 (C5'), 130.5 (C2'), 131.3 (C4'), 131.6 (C3'), 132.5 (C6'), 142.0 (C1a'), 142.9 (C4), 156.7 (C8a), 158.9 (C2), 163.9 (C=O), 169.24 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$, %: C 61.38; H 3.35; N 10.74. Найдено, %: C 61.16; H 3.09; N 10.91.



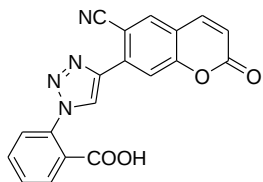
3-[4-(6-Метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-1H-1,2,3-

триазол-1-ил]бензойная кислота 148с. Выход 60%. Желтое масло.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3427, 3396, 3288, 3093, 3060, 2956, 2852, 1728, 1687, 1628, 1608, 1581, 1542, 1484, 1454, 1417, 1303, 1263, 1234,

1213, 1153, 1111, 1095, 1085, 997, 932, 912, 893, 827, 800, 784, 754, 698, 673. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 226 (4.62), 245 (4.48), 300 (3.89), 334 (3.86), 350 (3.08). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.99 (3H, с, CH_3O), 6.50 (1H, д, $J = 9.4$, H3), 6.87 (1H, с, H8), 7.45 (1H, д, $J = 7.0$, H6'), 7.45–7.50 (1H, м, H5'), 7.59 (1H, д, $J = 9.4$, H4), 7.77 (1H, с, H5), 7.87 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 2.0$, H4'), 8.03 (1H, с, H1a'), 8.18 (1H, с, H2'), 11.19 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.7 (CH_3O), 104.6 (C2'), 114.1 (C3), 118.2 (C4a),

119.0 (C6), 120.4 (C8), 122.6 (C5), 123.2 (C1'), 124.2 (C7), 126.6 (C1b'), 128.7 (C5'), 129.9 (C4'), 130.7 (C6'), 131.1 (C3'), 142.2 (C1a'), 143.1 (C4), 157.0 (C8a), 159.1 (C2), 164.1 (C=O), 169.5 (C=O). Вычислено для C₂₀H₁₃N₃O₆, %: С 61.38; Н 3.35; N 10.74. Найдено, %: С 60.98; Н 3.15; N 11.02.



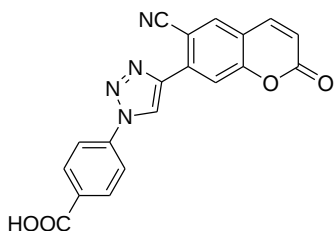
2-[4-(2-Оксо-6-циано-2Н-хромен-7-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-

ил]бензойная кислота 149а. Выход 60%. Кремовый порошок. Т. пл.

121–122°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3487, 3473, 3084, 3055, 2927,

2854, 2241, 1733, 1704, 1624, 1603, 1590, 1506, 1444, 1419, 1402,

1367, 1330, 1288, 1234, 1178, 1139, 1122, 1101, 1047, 926, 910, 856, 833, 773, 750. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 220 (4.40), 242 (4.28), 268 (4.13), 328 (4.02), 360 (3.08). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.52 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 7.30 (1H, ддд, J = 8.0, 7.6, 1.8 Гц, H4'), 7.44 (1H, дд, J = 7.8, 1.8 Гц, H6'), 7.54 (1H, с, H8), 7.64 (1H, ддд, J = 8.0, 7.8, 2.0 Гц, H5'), 7.73 (1H, д, J = 9.6 Гц, H4), 7.84 (1H, с, H5), 8.03 (1H, с, H1a'), 8.12 (1H, д, J = 8.0, J = 2.0, H3'), 10.56 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 103.3 (C8), 111.9 (CN), 113.5 (C3), 115.4 (C6), 120.7 (C5), 121.1 (C4a), 121.6 (C7), 125.7 (C4'), 126.9 (C1b'), 127.7 (C1'), 128.3 (C2'), 131.0 (C6'), 133.6 (C3'), 133.8 (C5'), 142.4 (C4), 144.6 (C1a'), 158.1 (C8a), 160.5 (C2), 167.9 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₀N₄O₄, %: С 63.69; Н 2.81; N 15.64. Найдено, %: С 63.98; Н 2.60; N 15.44.



4-[4-(2-Оксо-6-циано-2Н-хромен-7-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-

ил]бензойная кислота 149b. Выход 62%. Желтое масло. ИК

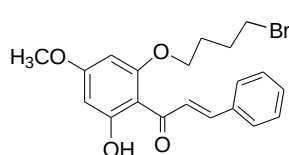
спектр, ν , см⁻¹: 3483, 3431, 3083, 3054, 2927, 2854, 2241, 1734,

1704, 1624, 1603, 1502, 1445, 1420, 1402, 1367, 1331, 1288, 1235,

1178, 1160, 1140, 1122, 1100, 1047, 926, 910, 856, 833, 800, 774,

750. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (4.45), 238 (4.24), 268 (4.13), 291 (4.02), 326 (4.01), 353 (3.18). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.15 (1H, д, J = 9.6 Гц, H3), 6.72 (1H, с, H8), 6.92 (2H, д, J = 8.6 Гц, H2', 6'), 7.55 (1H, д, J = 9.6, H4), 7.58 (1H, с, H5), 7.94 (2H, д, J = 8.6, H3', 5'), 8.27 (1H, с, H1a'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 103.3 (C8), 111.8 (CN), 113.5 (C3), 115.3 (C6), 118.5 (C2', 6'), 118.2 (C8), 120.6 (C5), 125.8 (C7), 127.8 (C1b'), 131.4 (C3', 5'), 133.0 (C4'), 133.8 (C1'), 142.8 (C4), 144.5 (C1a'), 157.7 (C8a), 160.4 (C2), 167.8 (C=O). Вычислено для C₁₉H₁₀N₄O₄, %: С 63.69; Н 2.81; N 15.64. Найдено, %: С 63.42 Н 2.64; N 15.88.

Взаимодействие пиностробина 150 с дибром-алканами 151а-с (общая методика). К раствору 0.50 г (1.85 ммоль) пиностробина **150** в 10 мл ацетона добавили 0.37 г (2.70 ммоль) прокаленного K_2CO_3 и через 10 мин – 1.2 экв. (2.20 ммоль) соответствующего бромида **151а-с**. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при 50°C, затем добавили 10 мл ацетона и перемешивали еще 7 ч при 50°C. По охлаждении осадок отфильтровали, промыли ацетоном (3 × 5 мл), объединенные фильтраты упарили, остаток перекристаллизовали из диэтилового эфира, выделили соединения **152а-с**.



(2E)-1-[2-(4-Бромбутокси)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-

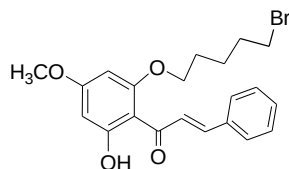
фенилпроп-2-ен-1-он 152а. Выход 72% (0.42 г). Т. пл. 87–89°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412, 2954, 2925, 2854, 1631, 1581, 1564,

1463, 1444, 1425, 1400, 1344, 1217, 1157, 1110, 1033, 974, 817, 740, 694. УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 213 (3.89), 300 (3.57), 339 (3.36). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.07 (4H, м, 3'',4''-CH₂), 3.30 (2H, т, $J = 6.2$, 5''-CH₂), 3.82 (3H, с, CH₃O), 4.06 (2H, т, $J = 6.4$, CH-CH₂), 5.92 (1H, д, $J = 2.0$, H5'), 6.10 (1H, д, $J = 1.8$, H3'), 7.34–7.42 (3H, м, H3,4,5), 7.57 (2H, д, $J = 7.2$, H2,6), 7.73 (1H, д, $J = 15.6$, 8CH), 7.85 (1H, д, $J = 15.6$, 7CH), 14.17 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 28.0 (C4''), 29.3 (C3''), 31.1 (C5''), 55.6 (CH₃O), 68.0 (C2''), 91.8 (C3'), 93.9 (C5'), 106.4 (C1'), 127.9 (C8), 128.2 (C2,6), 128.9 (C3,5), 130.1 (C4), 135.4 (C1), 141.9 (C7), 161.6 (C2'), 166.2 (C6'), 168.2 (C4'), 192.7 (C9). Вычислено для C₂₀H₂₁BrO₄, %: C 59.27; H 5.22; Br 19.72. Найдено, %: C 59.39; H 5.38; Br 20.00.

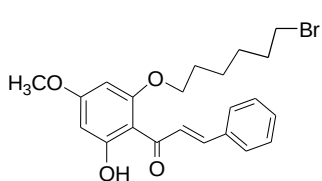
Структура соединения **152а** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Длины связей в молекуле **152а** соответствуют среднестатистическим¹⁹ и близки к длинам аналогичных связей в флавокаваине В (1-(2-гидрокси-4,6-ди-метоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-оне). Молекула **152а** достаточно плоская, среднее отклонение атомов от плоскости, проведенной по всем неводородным атомам, кроме брома, равно 0.101 Å. Присутствуют внутримолекулярные водородные связи O(2')–H···O(1) (O–H 0.96(8), H···O 1.58(9) Å, O–H···O 152(7)°) и C(8)–H···O(1'') (H···O 2.15 Å, C–H···O 117°). В кристалле наблюдается образование слоев, параллельных плоскости bc , с помощью взаимодействий C–H···O: C(4'')–H···O(1') (H···O 2.71 Å, C–H···O 117°), C(5)–H···O(1) (H···O 2.52 Å, C–H···O 145°), C(6)–H···O(2') (H···O 2.68 Å, C–H···O 158°). Слои связаны взаимодействиями C–H··· π (C(1–6)): C(7')–H(7'A)··· π (расстояние Н–центроид 2.88 Å) и C(7')–H(7'C)··· π (Н–центроид 2.85 Å).

(2E)-1-{2-[(5-Бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил}-

3-фенилпроп-2-ен-1-он 152b. Выход 75% (0.44 г). Т. пл. 114–115°C



(эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3453, 2954, 2925, 2854, 1612, 1579, 1460, 1425, 1340, 1280, 1217, 1203, 1163, 1110, 862, 829, 780, 745, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 214 (3.70), 298 (3.39), 340 (3.22). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.55–1.61 (2H, м, 4''-CH₂), 1.98–2.05 (4H, м, 3'',5''-CH₂), 3.19 (2H, т, $J = 6.4$, 6''-CH₂), 3.80 (3H, с, CH₃O), 4.01 (2H, т, $J = 6.7$, 2''-CH₂), 5.90 (1H, д, $J = 2.0$, H5'), 6.10 (1H, уш. с, H3'), 7.35–7.42 (3H, м, H3,4,5), 7.57 (2H, д, $J = 7.2$, H2,6), 7.71 (1H, д, $J = 15.8$, 8CH), 7.90 д (1H, д, $J = 15.8$, 7CH), 14.22 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 28.0 (C4''), 30.0, 30.2 (C3'',5''), 32.0 (C6''), 55.6 (CH₃O), 68.0 (C2''), 91.8 (C3'), 93.8 (C5'), 106.9 (C1'), 127.9 (C8), 128.2 (C2,6), 128.9 (C3,5), 130.1 (C4), 135.6 (C1), 141.8 (C7), 161.6 (C2'), 166.2 (C6'), 168.2 (C4'), 192.8 (C9). Вычислено для C₂₁H₂₃BrO₄, %: C 60.15; H 5.53; Br 19.06 найдено, %: C 60.19; H 5.58; Br 19.02.



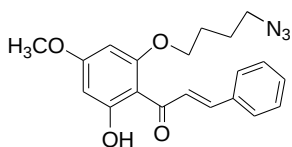
(2E)-1-{2-[(6-Бромгексил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-

фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он 152с. Выход 72% (0.43 г). Т. пл.

121–122°C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3467, 3084, 3059, 3026, 2939, 2918, 2854, 1627, 1618, 1573, 1460, 1446, 1423, 1396, 1340,

1282, 1215, 1155, 1107, 1070, 1029, 966, 941, 883, 829, 810, 742, 694. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 214 (3.25), 293 (2.91), 339 (3.07). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.39–1.46 (4H, м, 4'',5''-CH₂), 1.64–1.70 (2H, м, 6''-CH₂), 1.85–1.90 (2H, м, 3''-CH₂), 3.26 (2H, т, $J = 6.3$, 7''-CH₂), 3.82 (3H, с, CH₃O), 4.02 (2H, т, $J = 6.7$, 2''-CH₂), 5.91 (1H, д, $J = 1.6$, H5'), 6.09 (1H, д, $J = 1.6$, H3'), 7.35–7.42 (3H, м, H3,4,5), 7.56 (2H, д, $J = 7.4$, H2,6), 7.73 (1H, д, $J = 15.7$, 8CH), 7.93 (1H, д, $J = 15.7$, 7CH), 14.24 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 25.6 (C4''), 28.0 (C5''), 29.3 (C3''), 32.4 (C6''), 33.6 (C7''), 55.6 (CH₃O), 68.8 (C2''), 91.8 (C3'), 93.7 (C5'), 106.4 (C1'), 128.0 (C8), 128.3 (C2,6), 128.9 (C3,5), 130.0 (C4), 135.6 (C1), 141.8 (C7), 161.9 (C2'), 166.2 (C6'), 168.3 (C4'), 192.8 (C9). Вычислено для C₂₂H₂₅BrO₄, %: C 60.98; H 5.82; Br 18.44 найдено, %: C 61.29; H 5.88; Br 18.42.

Получение азидов 153a,b (общая методика). К раствору 0.250 г бромида **152a** или **152с** в 5 мл ДМФА добавили 0.047 г (1.2 экв.) азидата натрия. Реакционную смесь нагревали в течение 24 ч при 100°C. По охлаждении добавили 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, затем 10 мл хлористого метилена. Слои разделили, водный слой проэкстрагировали хлористым метиленом (4 × 5 мл), объединенные вытяжки промыли водой, органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали и упарили. Полученное масло подвергли лиофильной сушке в вакууме масляного насоса, получили соответствующие азиды **153a,b**.



(2E)-1-[2-(4-Азидобутокс)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-

фенилпроп-2-ен-1-он 153a. Выход 65% (0.16 г). Желтое масло. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3392, 2925, 2854, 2114, 1728, 1565, 1608, 1537, 1465,

1433, 1394, 1253, 1159, 1116, 920, 675, 638. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 211 (3.98),

290 (3.71), 342 (3.33). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.03–2.11 (4H, м, 3'',4''-

CH_2), 3.34 (2H, т, $J = 6.6$, 5''- CH_2), 3.87 (3H, с, CH_3O), 4.10 (2H, т, $J = 6.7$, 2''- CH_2), 5.87 (1H,

уш. с, H5'), 6.14 (1H, уш. с, H3'), 7.34–7.45 (3H, м, H3,4,5), 7.61 (2H, д, $J = 7.2$, H2,6), 7.71

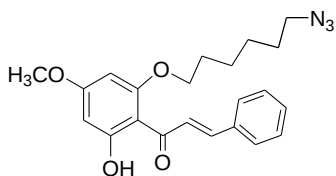
(1H, д, $J = 15.6$, 8CH), 7.83 (1H, д, $J = 15.6$, 7CH), 14.23 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц), δ , м. д.: 26.4 (C4''), 27.2 (C3''), 50.1 (C5''), 55.6 (CH_3O), 68.3 (C2''), 92.4 (C3'), 93.2

(C5'), 106.2 (C1'), 127.5 (C8), 128.7 (C2,6), 128.8 (C3,5), 129.9 (C4), 135.3 (C1), 142.2 (C7),

160.7 (C2'), 166.2 (C6'), 169.5 (C4'), 192.0 (C9). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, %: C 65.38; H

5.76; N 11.14 найдено, %: C 64.99; H 5.58; N 10.96.



(2E)-1-{2-[(6-Азидогексил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-

фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он 153b. Выход 62% (0.16 г).

Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3395, 3059, 3030, 2954, 2925,

2854, 2096, 1722, 1643, 1622, 1577, 1463, 1444, 1381, 1340, 1301,

1211, 1157, 1107, 1091, 1031, 918, 887, 839, 819, 800, 742. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$):

211 (4.02), 290 (3.74), 337 (3.39). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.30–1.34

(2H, м) и 1.39–1.43 (2H, м, 4'',5''- CH_2), 1.59–1.64 (2H, м, 6''- CH_2), 1.79–1.84 (2H, м, 3''- CH_2),

3.21 (2H, т, $J = 6.3$, 7''- CH_2), 3.76 (3H, с, CH_3O), 3.97 (2H, т, $J = 6.7$, 2''- CH_2), 5.86 (1H, уш. с,

H5'), 6.04 (1H, уш. с, H3'), 7.30–7.40 (3H, м, H3,4,5), 7.54 (2H, д, $J = 7.4$, H2,6), 7.68 (1H, д, J

$= 15.8$, 8CH), 7.86 (1H, д, $J = 15.8$, 7CH), 14.19 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ ,

м. д.: 28.2 (C4''), 29.5 (C5''), 32.6 (C3''), 33.8 (C6''), 50.2 (C7''), 55.8 (CH_3O), 69.1 (C2''), 92.0

(C3'), 93.9 (C5'), 106.6 (C1'), 128.2 (C8), 128.4 (C2,6), 129.1 (C3,5), 130.3 (C4), 135.8 (C1),

142.0 (C7), 163.9 (C2'), 166.4 (C6'), 168.5 (C4'), 193.0 (C9). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, %: C

66.82; H 6.37; N 10.63 найдено, %: C 66.68; H 6.24; N 10.25.

Взаимодействие азидов 153a,b с алкином 147a,b (общая методика). Смешали раствор

0.250 г (0.68 ммоль) азиды **153a** или **153b** в 10 мл CH_2Cl_2 и раствор из 0.025 мг (15 моль.

%) аскорбата натрия и 0.01 г (7 моль. %) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл H_2O и при перемешивании

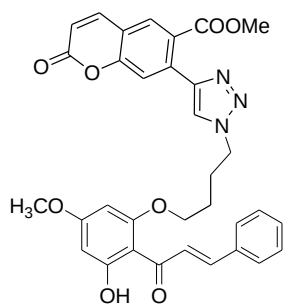
добавили 0.7 ммоль соответствующего алкина **147a,b**. Реакционную смесь перемешивали

в течение 3 ч при комнатной температуре и 1 ч при 40°C. По окончании реакции смесь

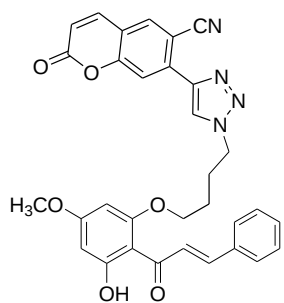
разбавили 10 мл H_2O , слои разделили, водный слой проэкстрагировали CH_2Cl_2 (4 $\times$ 5 мл),

объединенные экстракты высушили над MgSO_4 и удалили растворитель в вакууме. После

колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl_3) и перекристаллизации из диэтилового эфира получили продукты **154a-d**.

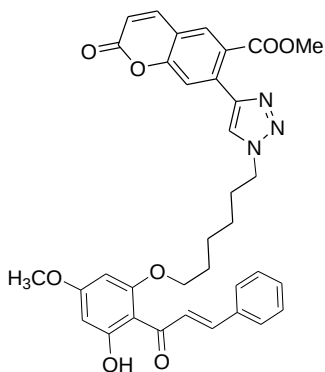


Метил-7-[1-(4-{3-гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенил-проп-2-еноил]фенокси}бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат **154a.** Выход 55%, желтый осадок. Т. пл. 152–153°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3518, 3406, 3082, 3060, 2924, 2852, 1736, 1676, 1628, 1600, 1580, 1493, 1446, 1394, 1313, 1298, 1217, 1147, 1110, 1076, 1040, 1000, 974, 945, 930, 910, 860, 827, 795, 754, 729, 690, 626. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 211 (3.86), 244 (3.76), 305 (3.61), 332 (3.71). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.87–1.91 (4H, м, 3'', 4''-CH₂), 3.17 (2H, т, J = 6.8, 5''-CH₂), 3.76 (3H, с, OCH₃), 3.94 (3H, с, OCH₃), 3.98 (2H, т, J = 6.7, 2''-CH₂), 5.88 (1H, уш. с, H5'), 6.07 (1H, уш. с, H3'), 6.35 (1H, д, J = 9.6, H3'''), 6.72 (1H, с, H8'''), 7.25–7.29 (3H, м, H3,4,5), 7.44 (2H, д, J = 7.2, H2,6), 7.55 (1H, д, J = 9.6, H4'''), 7.74 (1H, д, J = 15.6, 8CH), 7.91 (1H, с, H5'''), 7.94 (1H, д, J = 15.6, 7CH), 8.14 (1H, с, H10''), 11.08 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.8 (C4''), 29.0 (C3''), 52.5 (C5''), 55.3 (CH₃O), 57.8 (CH₃O), 67.8 (C2''), 91.7 (C3'), 93.5 (C5'), 104.4 (C8'''), 106.2 (C1'), 109.9 (C4'''a), 113.5 (C3'''), 125.8 (C5'''), 127.6 (C8), 127.9 (C2,6), 128.6 (C6'''), 128.8 (C3,5), 130.0 (C4), 130.7 (C7'''), 131.2 (C10''), 135.1 (C1), 141.2 (C7), 143.3 (C4'''), 143.6 (C9''), 158.5 (C8'''a), 160.4 (C2'), 161.5 (C2'''), 163.8 (C6'), 166.1 (C4'), 167.3 (C=O), 192.7 (C9). Вычислено для C₃₃H₂₉N₃O₈, %: C 66.55; H 4.91; N 7.05 найдено, %: C 66.29; H 5.18; N 6.84.



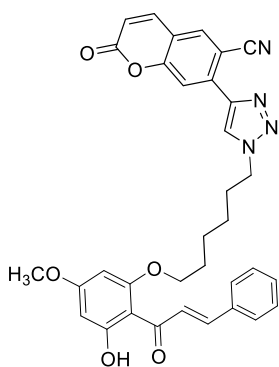
7-[1-(4-{3-Гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенил-проп-2-еноил]фенокси}бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил **154b.** Выход 52%, желтый осадок. Т. пл. 121–122°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3480, 3433, 3084, 3055, 2962, 2937, 2924, 2850, 2544, 2544, 2258, 1734, 1726, 1626, 1581, 1566, 1506, 1488, 1445, 1402, 1342, 1310, 1286, 1217, 1159, 1142, 1115, 1053, 1042, 1034, 997, 980, 930, 910, 860, 835, 816, 800, 740, 692, 680, 624. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (3.91), 236 (3.70), 256 (3.39), 298 (3.54), 331 (3.66). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.72–1.78 (2H, м, 4''-CH₂), 2.10–2.16 (2H, м, 3''-CH₂), 3.78 (3H, с, OCH₃), 4.05 (2H, т, J = 6.8, 2''-CH₂), 4.42 (2H, т, J = 6.8, 5''-CH₂), 6.03 (1H, уш. с, H5'), 6.14 (1H, уш. с, H3'), 6.23 (1H, д, J = 9.8, H3'''), 6.72 (1H, с, H8'''), 7.28–7.39 (3H, м, H3,4,5), 7.64 (2H, д, J = 7.2, H2,6), 7.63 (1H, д, J = 9.8, H4'''), 7.80 (1H, д, J = 15.6, 8CH), 7.93 (1H, д, J = 15.6, 7CH), 7.95 (1H, с, H5'''), 8.26 (1H, с, H10''), 11.08 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц), δ , м. д.: 27.8 (C4"), 29.1 (C3"), 55.3 (C5"), 55.9 (CH₃O), 67.8 (C2"), 91.7 (C3'), 93.5 (C5'), 104.0 (C6""), 106.4 (C1'), 113.5 (C3""), 115.0 (C8""), 120.8, 121.7 (CN, C4""a), 127.6 (C5""), 127.8 (C8), 128.0 (C2,6), 128.7 (C3,5), 128.6 (C7""), 129.8 (C4), 130.0 (C10"), 133.4 (C1), 141.7 (C7), 142.8 (C4""), 157.7 (C9"), 160.4 (C8""a), 161.6 (C2""), 162.8 (C2'), 166.0 (C6'), 167.2 (C4'), 192.7 (C9). Вычислено для C₃₂H₂₆N₄O₆, %: С 68.32; Н 4.66; N 9.96 найдено, %: С 68.63; Н 5.01; N 9.75.



Метил-7-[1-(6-{3-гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]фенокси}гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 154с. Выход 58%, желтый осадок. Т.пл. 102–103°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3518, 3406, 3082, 3061, 3028, 2922, 2852, 1735, 1676, 1628, 1600, 1579, 1493, 1446, 1427, 1342, 1313, 1298, 1232, 1215, 1145, 1110, 1100, 1076, 1032, 1002, 945, 910, 900, 860, 827, 796, 754, 731, 698, 626, 617. УФ спектр

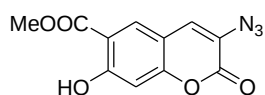
(EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 210 (3.94), 241 (3.74), 303 (3.65), 332 (3.71). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.27–1.31 (2H, м, 5"-CH₂), 1.37–1.42 (2H, м, 4"-CH₂), 1.64–1.71 (2H, м, 6"-CH₂), 1.85–1.89 (2H, м, 3"-CH₂), 3.25 (2H, т, J = 6.8, 7"-CH₂), 3.80 (3H, с, OCH₃), 3.97 (3H, с, OCH₃), 4.00 (2H, т, J = 7.0, 2"-CH), 5.90 (1H, уш. с, H5'), 6.05 (1H, уш. с, H3'), 6.45 (1H, д, J = 9.6, H3""), 6.82 (1H, с, H8""), 7.23–7.28 (3H, м, H3,4,5), 7.39 (2H, д, J = 7.0, H2,6), 7.55 (1H, д, J = 9.6, H4""), 7.72 (1H, д, J = 15.6, 8CH), 7.82 (1H, с, H5""), 7.90 (1H, д, J = 15.6, 7CH), 8.27 (1H, с, H13"), 14.02 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 24.3 (C4"), 25.8 (C5"), 27.5 (C6"), 28.7 (C3"), 52.2 (C7"), 55.0 (CH₃O), 57.5 (CH₃O), 67.5 (C2"), 91.4 (C3'), 93.2 (C5'), 104.0 (C8""), 105.8 (C1'), 109.6 (C4""a), 113.2 (C3""), 125.5 (C5""), 127.0 (C8), 127.6 (C2,6), 128.4 (C3,5), 129.1 (C6""), 130.3 (C4), 130.9 (C7""), 131.0 (C13"), 134.8 (C1), 140.9 (C7), 141.4 (C12"), 143.0 (C4""), 157.6 (C8""a), 160.1 (C2'), 161.2 (C2""), 162.8 (C6'), 164.9 (C4'), 166.9 (C=O), 193.0 (C9). Вычислено для C₃₅H₃₃N₃O₈, %: С 67.41; Н 5.33; N 6.74 найдено, %: С 67.09; Н 5.38; N 7.02.



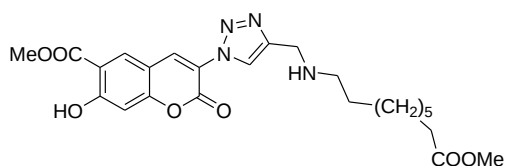
7-[1-(6-{3-Гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенил-проп-2-еноил]фенокси}гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил 154d. Выход 53%, желтый осадок. Т. пл. 123–125°C (из эфира). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3433, 3084, 3055, 2598, 2244, 1734, 1707, 1625, 1582, 1566, 1506, 1500, 1480, 1444, 1402, 1342, 1286, 1217, 1159, 1142, 1114, 1080, 1053, 1034, 1000, 974,

922, 910, 850, 835, 816, 767, 740, 692, 650, 624. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 234 (3.74), 241 (3.74), 306 (3.45), 329 (3.72). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.35–1.41 (2H, м, 5''-CH₂), 1.50–1.54 (2H, м, 4''-CH₂), 1.73–1.79 (2H, м, 6''-CH₂), 1.94–1.97 (2H, м, 3''-CH₂), 3.89 (2H, т, $J = 6.8$, 7''-CH₂), 3.91 (3H, с, OCH₃), 4.21 (2H, т, $J = 6.8$, 2''-CH₂), 6.03 (1H, уш. с, H5'), 6.15 (1H, уш. с, H3'), 6.36 (1H, д, $J = 9.8$, H3'''), 6.93 (1H, с, H8'''), 7.32–7.49 (3H, м, H3,4,5), 7.66 (2H, д, $J = 7.2$, H2,6), 7.71 (1H, д, $J = 9.8$, H4'''), 7.80 (1H, д, $J = 15.6$, 8CH), 7.86 (1H, с, H5'''), 7.94 (1H, д, $J = 15.6$, 7CH), 8.27 (1H, с, H10''), 14.18 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 26.1 (C4''), 27.3 (C5''), 29.0 (C6''), 35.9 (C3''), 52.5 (C7''), 55.6 (CH₃O), 68.1 (C2''), 91.9 (C'), 93.8 (C5'), 103.6 (C6'''), 106.8 (C1'), 112.0 (C8'''), 113.8 (C3'''), 120.8, 122.2 (CN, C4'''a), 126.2 (C5'''), 127.9 (C8), 128.1 (C4), 128.2 (C2,6), 129.0 (C3,5), 130.2 (C7'''), 131.0 (C13''), 133.7 (C1), 142.0 (C7), 143.0 (C4'''), 145.5 (C12''), 157.9 (C8'''a), 160.7 (C2'''), 161.8 (C2'), 165.8 (C6'), 167.4 (C4'), 193.0 (C9). Вычислено для C₃₄H₃₀N₄O₆, %: C 69.14; H 5.12; N 9.49 найдено, %: C 68.90; H 5.18; N 9.02.

Введение триазолильного линкера в положение С-3 кумарина пеурутеницина



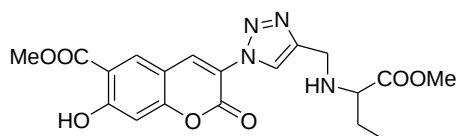
3-азидопеурутеницин 155. К перемешиваемому раствору 0.025 г (0.84 ммоль) 3-бромопеурутеницина **119** в ДМФА при комнатной температуре добавили 0.082 г (1.26 ммоль) NaN₃ и нагревали реакцию при 40°C в течение 14 ч. По окончании времени реакции смесь охладили, встряхнули с 10 мл насыщенного раствора NaCl, проэкстрагировали хлористым метилом (5x5 мл). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После вакуумной сушки с жидким азотом получили 68% (0.015 г) соединения **155**, желтый осадок. Т.пл. 161–162°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3455, 3390, 3357, 3299, 3004, 2971, 2923, 2858, 2121, 1727, 1621, 1467, 1434, 1375, 1309, 1290, 1263, 1193, 975, 869, 728. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 223(4.51), 243(4.4), 329(4.2), 373(3.97). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.99 (3H, с, OCH₃), 6.83 (1H, с, H8), 7.58 (1H, с, H4), 8.00 (1H, с, H5), 11.19 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 52.74 (OMe), 104.77 (C8), 109.93 (C4a), 111.89 (C3), 114.04 (C6), 120.61 (C4), 142.95 (C5), 158.83 (C8a), 159.89 (C2), 164.18 (C=O), 169.43 (C7). Вычислено для C₁₁H₇N₃O₅, % C, 50.58; H, 2.70; N, 16.09; найдено C, 51.04; H, 3.12; N, 15.74.



метил 7-гидрокси-3-((9-метокси-9-оксонониламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 156a. Раствор

0.05 г (0.19 ммоль) 3-азидопеурутеницина **155** в 10 мл хлористого метилена смешали с раствором аскорбата натрия (15 мол%, 0.255 ммоль) и $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 мол%, 0.085 ммоль) в 10 мл воды. В последнюю очередь добавили алкин **55** (0.063 г, 0.28 ммоль) и оставили смесь при перемешивании при комнатной температуре на 3 ч и затем при 400С на 1 час. После охлаждения смесь разбавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) получили 67% (0.073 г) соединения **156a**. Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3465, 3396, 3118, 3047, 2954, 2923, 2852, 1751, 1735, 1673, 1623, 1602, 1573, 1469, 1438, 1367, 1288, 1230, 1162, 1124, 1089, 1031, 962, 943, 865, 792. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 242 (4.49), 299 (4.17), 313 (4.26), 334 (4.34), 390 (3.39). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.25 (4H, м, CH_2 -11',12'), 1.66 (2H, с, CH_2 -13'), 2.18 (2H, с, CH_2 -10'), 2.40 (4H, м, CH_2 -9',14'), 2.47 (2H, м, CH_2 -15'), 2.72 (2H, с, CH_2 -8'), 3.65 (3H, с, OCH_3), 3.99 (3H, с, OCH_3), 4.02 (2H, с, CH_2 -6'), 6.87 (1H, с, H-8), 7.97 (1H, с, H-4), 7.98 (1H, с, H-5), 8.01 (1H, с, H-5'), 11.25 (2H, с, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.66, 30.81, 31.89, 39.64, 40.05, 40.45 (8^*CH_2), 45.11 (CH_2 -NH), 52.97 (OMe), 61.85 (OMe), 104.70 (C8), 108.69 (C4a), 110.49 (C3), 112.47 (C6), 121.39 (C4), 124.88 (C1a), 142.24 (C1b), 143.82 (C5), 156.41 (C8a), 157.80 (C2), 164.26 (C=O), 169.23 (C7), 174.35 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$, %: C, 59.25; H, 6.22; N, 11.52; найдено: C, 59.02; H, 6.12; N, 11.27.

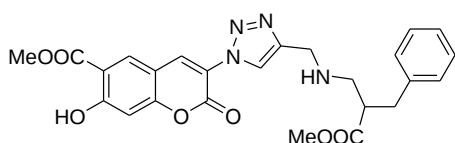
Синтез соединений 156b,с. Общая методика. К раствору 0.09 г (0.35 ммоль) 3-азидопеурутеницина **155** в 15 мл MeCN добавили алкины **56**, **57** (1.2 экв.), CuI (0.1 экв.) и Et_3N (1.1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакцию смесь разбавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (3x10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После перекристаллизации из диэтилового эфира получили соответствующие продукты **156b,с**.



метил 7-гидрокси-3-(4-((1-метокси-1-оксобутан-2-иламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 156b. Выход 56% (0.048 г).

Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3463, 3398, 3307, 3050, 2954, 2923, 2852, 1733, 1677, 1625, 1575, 1465, 1440, 1367, 1309, 1292, 1232, 1220, 1164, 1124, 1089, 1012, 968, 865, 794, 948. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 207 (4.69), 244 (4.29), 300 (3.95), 315 (4.02), 336 (4.1), 387 (3.41). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.81 (3H, т, J = 7.0 Гц, CH_3 -10'),

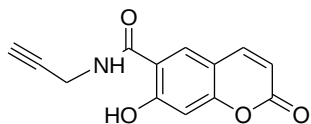
1.55 (2H, м, CH₂-9'), 3.27 (1H, м, H-8'), 3.62 (3H, с, OCH₃), 3.98 (3H, с, OCH₃), 3.90 (2H, м, H-6'), 6.76 (1H, с, H-8), 7.90 (1H, с, H-4), 7.91 (1H, с, H-5), 8.09 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 9.50 (C10'), 25.83 (C9'), 36.34 (C6'), 51.60 (OMe), 51.75 (OMe), 60.66 (C8'), 104.38 (C8), 108.20 (C4a), 110.33 (C3), 112.29 (C6), 121.34 (C4), 124.76 (C5'), 140.98 (C4'), 144.08 (C5), 156.48 (C8a), 157.50 (C2), 163.96 (C=O), 168.95 (C7), 174.84 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₀N₄O₇, %: C, 54.81; H, 4.84; N, 13.46; найдено, %: C, 55.13; H, 5.02; N, 13.59.



(S)-метил 7-гидрокси-3-(4-((1-метокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-иламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-оксо-2H-хромон-6-карбоксилат 156с. Выход

62% (0.054 г). Желтое масло. [α]_D +12.04 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3459, 3395, 3290, 3049, 2954, 2925, 2854, 1737, 1673, 1623, 1602, 1573, 1537, 1490, 1438, 1367, 1288, 1232, 1162, 1124, 1087, 962, 943, 865, 792. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 244 (4.22), 312 (3.94), 334 (4.02), 399 (3.26). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.90-3.03 (2H, м, H-90), 3.36 (2H, дд, J = 16.3, 1.8 Гц, H-6'), 3.65 (3H, с, OCH₃), 3.73 (1H, дд, J = 6.4, 7.0 Гц, H-8'), 3.98 (3H, с, OCH₃), 6.84 (1H, с, H8), 7.16-7.18 (2H, м, o-Ph), 7.19-7.22 (1H, м, p-Ph), 7.26-7.32 (2H, м, m-Ph), 7.93 (1H, с, H-4), 7.95 (1H, с, H-5), 8.08 (1H, с, H-50), 11.13 (2H, с, OH, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 36.70 (C6'), 39.31 (C9'), 51.82 (OMe), 52.79 (OMe), 60.97 (C8'), 104.89 (C8), 108.44 (C4a), 110.29 (C3), 112.37 (C6), 120.50 (C4), 125.06 (C13'), 126.89 (C5'), 129.07 (C11'+15'), 129.53 (C12'+14'), 132.49 (C10'), 141.30 (C4'), 143.78 (C5), 156.13 (C8a), 157.74 (C2), 164.21 (C=O), 169.16 (C7), 174.17 (C=O). Вычислено для C₂₄H₂₂N₄O₇, %: C, 60.25; H, 4.63; N, 11.71; найдено C, 60.16; H, 4.96; N, 11.55.

Синтез 6-триазилилкарбамоил умбеллиферонов



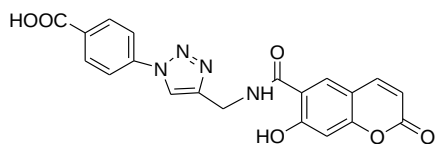
7-гидрокси-2-оксо-N-(проп-2-инил)-2H-хромон-6-карбоксамида 158.

К перемешиваемому раствору 0.5 г (2 ммоль) умбеллиферон-6-карбоксикислоты **133** и 0.135 г (1 ммоль) гидроксибензотриазола в 5 мл ДМФА добавили 0.12 г (2.1 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина **157** и 0.27 мл (2 ммоль) Et₃N и оставили смесь на 5 минут. Затем к смеси добавили 0.3 г (2.4 ммоль) диизопропилкарбодиимида и оставили раствор при перемешивании на 2 дня. После выпавший осадок отфильтровали, раствор вылили на чашку Петри для свободного испарения. Остаток растворили в 10 мл хлористого метилена и 5 мл ацетона. Выпавший осадок снова отфильтровали, раствор упарили в вакууме.

После дробной перекристаллизации из ацетона выделяли соединение **158** с выходом 67% (0.32 г), бесцветный осадок. Т.пл. 188-189⁰С (ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3388, 3286, 3243, 3059, 2921, 2852, 2100, 1737, 1708, 1649, 1620, 1598, 1570, 1500, 1392, 1344, 1310, 1234, 1213, 1144, 911, 854, 837, 735, 688, 639, 628. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 222(3.22), 240 (3.35), 329 (2.89), 372 (2.88). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.16 (1H, с, CH), 4.20 (2H, с, CH₂), 6.26 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-4), 6.83 (1H, с, H-8), 7.76 (1H, д, J = 9.6 Гц, H-3), 8.10 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 28.56 (-CH₂-), 70.95 ($\equiv$ CH), 77.26 ($\equiv$ C-), 103.85 (C8), 111.31 (C4a), 112.50 (C6), 113.67 (C3), 129.19 (C4), 143.90 (C5), 157.00 (C8a), 161.08 (C2), 162.32 (C=O), 166.98 (C7). Вычислено для C₁₃H₉NO₄, %: C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76; найдено C 64.33; H 3.77; N 5.65.

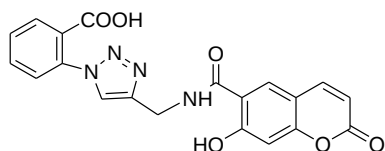
Синтез соединений 159а–с. Общая методика. К раствору соответствующей азидобензойной кислоты **90а–с** (0.035 г, 0.14 ммоль) в 10 мл CH₂Cl₂ добавили раствор аскорбата натрия (0.042 г, 15 мол%, 0.021 ммоль) и CuSO₄·5H₂O (0.0012 г, 5 мол%, 0.007 ммоль) в 5 мл воды. В последнюю очередь добавили 6-(N-пропинил)карбоксамидокумарин **158** (0.02 г, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре и 1 час при 400С. После охлаждения смесь разбавили 10 мл воды, проэкстрагировали CH₂Cl₂ (4x10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) выделяли соединения **159а–с**.

4-(4-((7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-

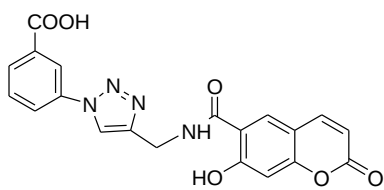


ил)бензойная кислота **159а**. Выход 60%. Серый осадок.

Т.пл. 203–204⁰С (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3062, 2958, 2924, 2852, 2673, 1734, 1676, 1630, 1600, 1579, 1448, 1427, 1392, 1288, 1236, 1215, 1143, 1113, 1076, 946, 904, 858, 827, 796, 768, 732. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (3.66), 246 (3.78), 270 (3.65), 293 (3.53), 324 (3.36), 351 (3.21). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 4.95 (2H, с, CH₂), 6.28 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-3), 6.87 (1H, с, H-8), 7.10 (2H, д, J = 8.4 Гц, H-2'',6''), 7.61 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-4), 7.98 (1H, с, H-5), 8.02 (1H, с, H-5'), 8.03 (1H, с, NH), 8.10 (2H, д, J = 8.4 Гц, H-3'',5''), 11.19 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 42.46 (-CH₂-), 104.85 (C8), 111.93 (C4a), 114.12 (C3), 118.94 (C2'), 121.82 (C4), 125.32 (C2''+6''), 127.58 (C4''), 130.67 (C3''+5''), 132.07 (C1'), 143.01 (C1''), 145.66 (C5), 158.88 (C8a), 160.08 (C2), 164.24 (C=O), 169.46 (C7), 170.66 (COOMe). Вычислено для C₂₀H₁₄N₄O₆, %: C, 59.12; H, 3.47; N, 13.79; найдено C, 59.16; H, 3.14; N, 13.42.



2-((4-((7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота 159b. Выход 50%. Бесцветный осадок. Т.пл. 201–202⁰С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3367, 3257, 3066, 2922, 2852, 2666, 1740, 1691, 1596, 1575, 1485, 1446, 1392, 1304, 1265, 1148, 1078, 1020, 908, 829, 796, 752, 687, 640. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 246 (3.45), 301 (2.76), 331 (3.51), 357 (3.23). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 4.93 (2H, с, CH₂), 6.22 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-3), 6.82 (1H, с, H-8), 7.13 (1H, дд, J = 7.6, 7.2 Гц, H-4''), 7.18 (1H, д, J = 8.0 Гц, H-6''), 7.48 (1H, дд, J = 8.0, 7.2 Гц, H-5''), 7.63 (1H, д, J = 9.8 Гц, H-4), 7.78 (1H, с, H-5), 7.88 (1H, д, J = 7.6 Гц, H-3''), 7.98 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 44.51 (-CH₂-), 104.30 (C8), 111.75 (C4a), 113.43 (C3), 119.75 (C2''), 121.32 (C1'), 123.02 (C5), 124.13 (C6), 125.91 (C4''), 129.47 (C6''), 130.70 (C1'), 132.08 (C3'), 135.95 (C5'), 142.26 (C2'), 143.78 (C4), 158.47 (C8a), 160.49 (C2), 163.76 (C=O), 167.55 (C7), 169.16 (COOMe). Вычислено для C₂₀H₁₄N₄O₆, %: С, 59.12; Н, 3.47; N, 13.79; найдено С, 58.88; Н, 3.77; N, 14.14.

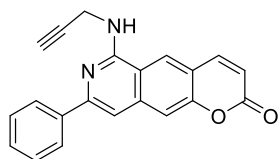


3-((4-((7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота 159c. Выход 64%, желтый осадок. Т.пл. 186–187⁰С (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3095, 3062, 2923, 2852, 2665, 1738, 1687, 1631, 1600, 1581, 1456, 1305, 1236, 1153, 1113, 1097, 1056, 1008, 931, 912, 893, 800, 795, 754, 698, 673. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (3.66), 246 (3.53), 301 (3.23), 336 (3.22), 347 (3.18), 357 (3.23). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 4.97 (2H, с, CH₂), 6.30 (1H, д, J = 9.8 Гц, H3), 6.87 (1H, с, H8), 7.45 (1H, д, J = 8.2 Гц, H6''), 7.47 (1H, дд, J = 8.2, 7.6 Гц, H5''), 7.62 (1H, д, J = 9.8 Гц, H4), 7.77 (1H, с, H5), 7.88 (1H, д, J = 7.6 Гц, H4''), 8.01 (2H, с, H5', 2''), 11.19 (3H, с, OH, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 44.19 (-CH₂-), 104.87 (C8), 111.92 (C4a), 114.15 (C3), 120.45 (C2'), 121.67 (C4), 123.35 (C5''), 124.29 (C6''), 127.05 (C3''), 129.97 (C4''+2''), 135.66 (C1'), 140.75 (C1''), 143.06 (C5), 158.88 (C8a), 160.16 (C2), 160.98 (C=O), 164.17 (C7), 170.80 (COOMe). Вычислено для C₂₀H₁₄N₄O₆, %: С, 59.12; Н, 3.47; N, 13.79; найдено С, 59.55; Н, 3.49; N, 13.43.

Синтез 6-амино-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-2-онов на основе 7-гидрокси-6-цианокумарина и их превращения (160a-e) общая методика.

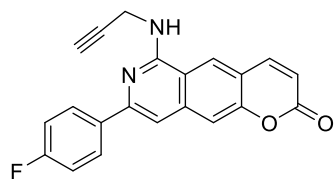
К раствору (0.37 ммоль) соответствующего 7-алкинилкумарина в 4 мл ДМФА добавили 0.09 ммоль амина **135b**, **136**, **157** и 0.74 ммоль K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали

при 80-90°C в течение 10 часов в токе аргона. После охлаждения реакционную смесь вылили на чашку Петри для свободного испарения, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ:этанол 50:1) и перекристаллизации из эфира и этанола выделяли соединения **160a-e**.



8-фенил-6-(проп-2-иниламино)-2H-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-

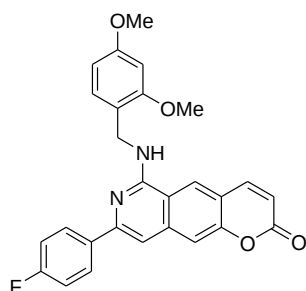
он 160a. Выход 52%, желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3481, 3433, 3084, 3057, 2991, 2978, 2922, 2760, 2725, 2615, 2241, 1728, 1706, 1625, 1446, 1402, 1354, 1294, 1161, 1143, 1103, 1078, 1016, 912, 852, 835, 808, 731, 634. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 241(3.66), 326(3.39), 352(3.26). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.18 (1H, с, CH), 4.53 (2H, с, CH₂), 6.31 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.19 (5H, м, H2', 6'), 7.23 (1H, с, H8), 7.36 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.70 (1H, с, H5), 7.85 (1H, с, H9). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 30.12 (C1'), 67.55 (C1a), 80.84 (C1b), 96.56 (C9), 116.31 (C10), 116.73 (C3), 118.93 (C4a), 125.89 (C9a), 126.61 (C5'+9'), 127.91 (C6'+8'), 128.89 (C7'), 129.11 (C5), 132.98 (C4'), 134.23 (C5a), 141.77 (C8), 143.88 (C4), 158.05 (C10a), 159.13 (CCNH), 162.34 (C=O). Вычислено для C₂₁H₁₄N₂O₂, %: C, 77.29; H, 4.32; N, 8.58; найдено: C, 77.03; H, 4.29; N, 8.81.



8-(4-фторфенил)-6-(проп-2-иниламино)-2H-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-он 160b.

Выход 54%, желтый осадок. Т.пл. 62-65°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3568, 2958, 2922, 2850, 2229, 1726, 1616, 1508, 1438, 1400, 1236, 1224, 1107, 1045, 837. УФ

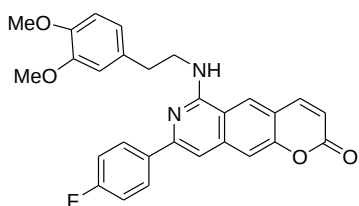
спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 241(3.66), 326(3.39), 349(3.28). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.16 (1H, с, CH), 4.68 (2H, с, CH₂), 6.50 (1H, д, H3, J 9.7 Гц), 7.10 (2H, т, H2', 6', J 17.2 Гц), 7.51 (1H, с, H10), 7.62 (2H, т, H3', 5', J 14.0 Гц), 7.64 (1H, д, H4, J 9.6 Гц), 7.81 (1H, с, H5), 8.09 (1H, с, H9). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.69 (C1''), 62.94 (C1a), 84.69 (C1b), 96.10 (C9), 115.93 (C10), 116.23 (C3), 118.49 (C4a), 120.16 (C2'+6'), 128.47 (C9a), 128.63 (C1'), 129.73 (C5), 132.54 (C3'+5'), 134.46 (C5a), 141.32 (C8), 143.46 (C4), 155.95 (C10a), 158.71 (C-CN), 161.71 (C=O), 161.92, 165.24 (C4'-F). Спектр N¹⁵: 200.16, 309.54. M/z вычислено для C₂₁H₁₃FN₂O₂: 344.1027; найдено: 344.1054.



7-(2,4-диметоксибензил)-(4-фторфенил)-6-имино-6,7-дигидро-2H-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-он 160c.

Выход 65%, коричневый осадок. Т.пл. 141-142°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349, 2917, 2849, 1717, 1676, 1601, 1579, 1463, 1438, 1422, 1291, 1263, 1211,

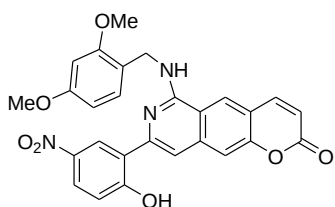
1159, 1115, 1032, 937, 922, 833, 817, 777. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 344(3.55), 315(3.99), 275(4.18), 229(4.34). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.79 (6H, с, OMe*2), 4.69 (2H, с, CH₂), 6.40 (2H, м, H3'',4''), 6.49 (1H, д, H3 J 9.7 Гц), 7.00 (1H, с, H10), 7.05 (1H, д, H6''), 7.15 (2H, т, H2',6' J 17.2 Гц), 7.52 (2H, т, H3',5' J 14.0 Гц), 7.92 (1H, д, H4 J 9.6), 8.13 (1H, с, H5), 8.68 (1H, с, H9). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 39.73 (CH₂), 55.30 (OMe), 97.98 (C7''), 103.92 (C5''), 105.18 (C9), 117.97 (C3), 119.74 (C10), 120.55 (C4a), 120.64 (C3''), 121.11 (C3'+5'), 121.46 (C5), 124.73 (C9a), 128.37 (C1'), 130.08 (C2'+6'), 131.98 (C4''), 134.91 (C5a), 140.84 (C8), 143.57 (C4), 157.57 (C=NH), 158.21 (C8''), 158.52 (C10a), 160.35 (C6''), 160.93, 165.22 (C-F), 162.93 (C2). Вычислено для C₂₇H₂₁O₄FN₂, % С 71.04, Н 4.64, N 6.14, F 4.16 найдено: С 71.01, Н 4.25, N 5.94, F 4.03.



6-((3,4-диметоксифенэтил)амино)-8-(4-фторфенил)-2H-

пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-он 160d. Выход 62%, желтый осадок. Т.пл. 144-145°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3058, 2952, 2923, 2852, 1729, 1677, 1616, 1585, 1540, 1483, 1436,

1419, 1371, 1286, 1209, 1159, 1141, 1108, 1076, 1066, 1029, 958, 902, 827, 752. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 352(4.26), 326(4.39), 241(4.66). Спектр ЯМР ^{19}F (C₆F₆ 400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 122.88 (F-Ar). Спектр ЯМР ^{15}N (600 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 309.75 (N-Py), 211.82 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.69 (2H, м, CH₂), 3.83, 3.84 (6H, с, OMe*2), 3.93 (2H, м, CH₂), 6.47 (1H, д, H3 J 9.6 Гц), 6.70 (1H, с, H4''), 6.72, 6.76 дд (2H, H7'',8''), 6.93 (1H, с, H9), 7.08 (2H, т, H2',6' J 16.8 Гц), 7.34 (1H, с, H10), 7.48 (1H, с, H5), 7.62 (2H, т, H3',5' J 16.2 Гц), 7.68 (1H, д, H4 J 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.36, 53.08 (CH₂), 55.29 (OMe), 101.60 (C7''), 106.10 (C5''), 111.56 (C9), 115.78 (C3), 116.18 (C4a), 118.21 (C10), 118.75 (C3''), 119.60 (C3'+5'), 120.03 (C5), 124.51 (C1'), 129.67 (C1'), 132.41 (C2'+6'), 133.43 (C4''), 134.20 (C5a), 139.88 (C8), 141.52 (C4), 155.56 (C=NH), 158.62 (C8''), 158.97 (C10a), 159.84 (C6''), 161.64, 165.34 (C-F), 164.82 (C2). M/z вычислено 470.1692 (C₂₈H₂₃O₄FN₂) найдено, 470.1696. Вычислено С 71.48, Н 4.93, N 5.95, F 4.04 найдено: С 71.12, Н 4.55, N 5.80, F 4.00.



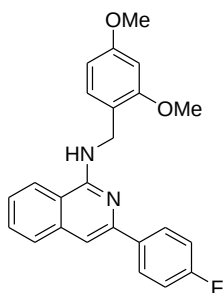
7-(2,4-диметоксибензил)-8-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-6-

имино-6,7-дигидро-2H-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-он 160e.

Выход 58%, желтый осадок. Т.пл. 131-132°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3484, 3477, 3116, 3101, 3077, 3056, 2954, 2923,

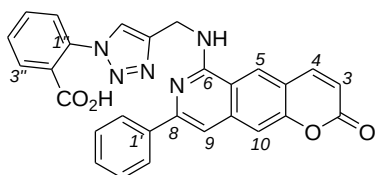
2852, 1751, 1627, 1604, 1587, 1483, 1425, 1240, 1218, 1099, 1072, 916, 906, 869, 833, 750, 698. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 358(3.37), 314(3.95), 285(4.06), 274(4.06), 239(4.64). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.69, 3.72 (6H, с, OMe*2), 4.54 (2H, с, CH₂), 6.04

(1H, д, H3 J 9.4 Гц), 6.34 (3H, м, H6'', 7'', 4''), 6.61 (1H, с, H11), 6.98 (1H, с, H10), 7.51 (1H, с, H5), 7.71 д (1H, H3' J 8.9 Гц), 7.83 (1H, д, H4 J 9.4 Гц), 8.11 (1H, H4' J 8.9 Гц), 8.44 (1H, м, H6'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 42.81 (CH₂), 54.76, 55.34 (OMe), 98.41 (C4''), 103.92 (C10), 105.02 (C6''), 105.10 (C8), 105.79 (C10a), 115.32 (C11), 117.98 (C3), 119.10 (C4a), 119.70 (C3'), 120.56 (C2''), 121.64 (C1'), 124.30 (C6'), 125.01 (C5), 128.29 (C4'), 128.86 (C6), 130.53 (C7''), 140.01 (C5'), 143.70 (C4), 157.68 (C=NH), 158.51 (C11a), 159.97, 160.20 (C3'', C6''), 160.97 (C2'-OH), 162.93 (C2). Вычислено для C₂₇H₂₁O₄FN₂, % С 71.04, Н 4.64, N 6.14, F 4.16 найдено: С 71.01, Н 4.25, N 5.94, F 4.03.



N-(2,4-диметоксибензил)-3-(4-фторфенил)изохинолин-1-амин 162.

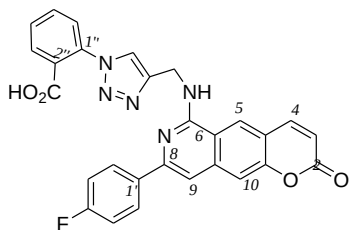
Выход 34%, коричневый осадок. Т.пл. 121-122⁰С (эфир ИК спектр, ν , см⁻¹: 3438, 2925, 2854, 1741, 1631, 1598, 1504, 1230, 1157, 1093, 833, 817, 524. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 325(4.07), 299(4.5), 282(4.57), 275(4.53), 260(4.46). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.86, 3.88 (6H, с, 2xOMe), 4.37 (2H, с, CH₂), 6.42 (1H, с, H13), 6.54(1H, д, H11), 7.00-7.02 (3H, м, H5,17+19), 7.15 (1H, д, H10), 7.38 (1H, д, H4a), 7.46-7.51 (3H, м, H4,16+20), 7.64 (1H, с, H3), 7.78 (1H, д, H6). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 38.54 (C8), 55.56, 55.62 (OMe), 97.93 (C13), 105.72(C11), 111.47(C3), 115.63(C6a), 116.79 (C17+19), 115.96(C9), 118.99 (C4), 129.10 (C6), 130.71 (C5), 130.71 (C16+20), 131.41 (C4a), 133.38 (C10), 140.56 (C15), 151.36 (C2), 152.63 (C7), 162.02 (C12), 163.60, 166.14 (C18 C-F), 164.04 (C14). M/z вычислено 388.1839 (C₂₄H₂₁FN₂O₂) найдено 388.1867. Вычислено, % 74.21; Н, 5.45; F, 4.89; N, 7.21 найдено С, 74.12; Н, 5.58; F, 4.41; N, 7.16.



2-(4-(((2-оксо-8-фенил-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-6-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная

кислота 163a. Выход 65%, желтый осадок. Т.пл. 164-165⁰С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3512, 3434 (ОН, NH), 3056 (CH_{Ar}), 1729, 1697 (C=O), 1616, 1585, 1540, 1496, 1489, 721, 694 (C=C, C_{Ar}), 1108, 1076, 1066, 1029 (C-O). УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 223 (4.61), 238 (4.51), 256 (4.56), 296 (4.25), 307 (4.25), 333 (4.18). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 4.67 (2H, с, CH₂), 6.51 (1H, д, J 9.7, H3), 6.97 (1H, с, H10), 7.22 (1H, с, H9), 7.20-7.28 (3H, м, H3',4',5'), 7.39 (1H, ддд, J 8.2, 7.8, 1.8 Гц, H4''), 7.36-7.45 (2H, м, H2',6'), 7.40 (1H, д, OH), 7.51 (1H, с, H5), 7.59 (1H, дд, J 8.0, 1.8 Гц, H6''), 7.63 (1H, ддд, J 8.0, 7.8, 2.0 Гц, H5''), 7.69 (1H, д, J 9.7 Гц, H4), 7.81 (1H, с, H1a'), 8.09 (1H, дд, J 8.2, 2.0 Гц, H3''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), CDCl₃, δ , м. д.: 49.47 (CH₂),

111.55 (C9), 118.37 (C10), 119.44 (C3), 120.23 (C1a'), 121.14 (C5a), 124.41 (C4''), 124.66 (C5), 124.95 (C4'), 127.16 (C6''), 127.96 (C1''), 128.56 (C2',6'), 129.65 (C2''), 129.84 (C4a), 129.95 (C3',5'), 132.25 (C1'), 132.56 (C1b'), 132.82 (C3''), 133.27 (C5''), 134.34 (C9a), 140.03 (C8), 145.14 (C4), 155.84 (C6), 158.81 (C10a), 163.01 (C2), 165.18 (C=O). Вычислено для C₂₈H₁₉N₅O₄ (489.49), % C, 68.71; H, 3.91; N, 14.31; найдено: C, 68.55; H, 3.70; N, 14.49; %.



2-(4-(((8-(4-фторфенил)-2-оксо-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-6-ил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота 163b.

Выход 68%, желтый осадок.

Т.пл. 154-155°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3520, 3436 (ОН, NH), 3081 (CH_{Ar}), 1735, 1693 (C=O), 1596, 1506, 1484, 1459, 1446, 752, 688 (C=C, C_{Ar}), 1106, 1076, 1010 (C-O). УФ спектр

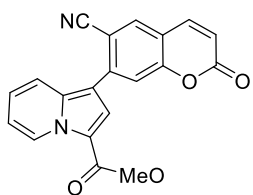
(EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 224 (4.63), 240 (4.47), 258 (4.52), 292 (4.19), 316 (4.23), 335 (4.14).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 4.58 (2H, с, CH₂), 6.47 (1H, д, J 9.6 Гц, H3), 7.05 (2H, ддд, J 8.6, 8.4, 2.0 Гц, H3',5'), 7.15 (1H, ддд, J 8.2, 7.8, 1.8 Гц, H4''), 7.17 (1H, с, H10), 7.20 (1H, с, H9), 7.46 (1H, дд, J 8.0, 1.8 Гц, H6''), 7.50 (1H, с, H5), 7.51 (1H, ддд, J 8.0, 7.8, 2.0 Гц, H5''), 7.60 (2H, ддд, J 8.6, 8.4, 2.0 Гц, H2',6'), 7.68 (1H, д, J 9.6 Гц, H4), 7.80 (1H, с, H1a'), 7.91 (1H, дд, J 8.2, 2.0 Гц, H3''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 49.28 (CH₂), 109.96 (C9), 118.21 (C10), 118.64 (C3), 119.60 (C2',6'), 120.01 (C5a), 122.05 (C1a'), 124.18 (C4''), 124.45 (C1'), 124.51 (C5), 127.44 (C6''), 129.51 (C4a), 131.13 (C1''), 132.39 (C1b'), 132.61 (C2''), 133.43 (C2',6'), 134.20 (C3''), 134.30 (C9a), 139.88 (C5''), 141.51 (C8), 144.79 (C4), 156.17 (C6), 158.97 (C10a), 162.25 (C2), 164.99 (C=O), 165.81 (J_{CF} = 249.8 Гц, C4'). Спектр ЯМР ¹⁹F (C₆F₆ 400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 115.58. Спектр ЯМР ¹⁵N (600 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 26.50, 36.31, 131.27, 139.18, 178.15 (внутренний стандарт CH₃NO₂). Вычислено для C₂₈H₁₈FN₅O₄, % C, 66.27; H, 3.58; N, 13.80; F, 3.74; найдено: C, 65.98; H, 3.54; N, 14.09; F, 3.56; %.

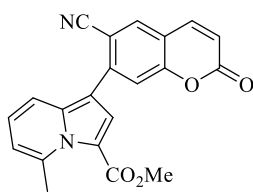
Синтез 7-индолизин-замещенных кумаринов на основе 7-цианоумбеллиферона

Общая методика. К раствору 0.055 г (0.282 ммоль) 7-алкинил-6-цианокумарина **147b** в 7 мл хлороформа добавили соль соответствующего илида **165a-e** (0.31 ммоль, 1.1 экв.) и 0.051 мл (0.366 ммоль, 3 экв.) перегнанного триэтиламина. Смесь оставили при нагревании 70°C на 32 ч. По окончании времени реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь охладили до комнатной температуры, упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ/хлороформ:этанол 50:0.3),

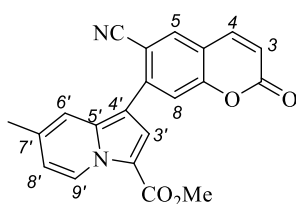
фракцию, содержащую продукт, дополнительно перекристаллизовывали из диэтилового эфира.



метил 1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)индолизин-3-карбоксилат 166a. Выход 40%. Коричневый осадок. Т.пл. 294-295°C (с разл., этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3060, 2954, 2921, 2852, 2723, 2229, 1730, 1695, 1618, 1535, 1481, 1452, 1373, 1286, 1271, 1219, 1163, 1134, 1109, 1045, 912, 821, 756, 748. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 244 (3.54), 280 (2.89), 332 (3.05), 384 (2.96). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.93 (3H, с, COOMe), 6.49 (1H, д, H3), 6.97 (1H, т, H7'), 7.21 (1H, с, H3'), 7.54 (1H, с, H8), 7.56 (1H, т, H8') 7.70 (1H, д, H4), 7.72 (1H, т, H6'), 7.92 (1H, с, H5), 9.55 (1H, д, H9'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 51.45 (OCH₃), 104.86 (C4a), 107.92 (C7'), 110.29 (C8'), 113.59 (C3), 114.04 (C6), 114.86 (C3'), 116.99 (C6'), 117.26 (C2'), 117.77 (C8), 117.81 (C4'), 122.11 (CN), 124.44 (C5), 125.64 (C9'), 128.01 (C7), 134.18 (C5'), 141.68 (C4), 156.23 (C8a), 159.28 (C2), 161.48 (COOMe). Вычислено для C₂₀H₁₂N₂O₄ С, 69.77; Н, 3.51; N, 8.14; найдено С, 70.17; Н, 3.28; N, 8.18. М/z вычислено 344.0818 (C₂₀H₁₂N₂O₄) найдено 344.0831.

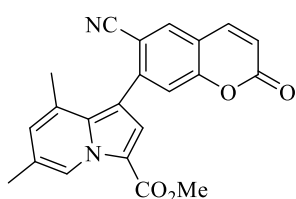


метил 1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-5-метилиндолизин-3-карбоксилат 166b. Выход 64%. Желтый осадок. Т.пл. 275-276°C (с разл., этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 3093, 2956, 2223, 1743, 1701, 1610, 1529, 1481, 1446, 1354, 1261, 1201, 1169, 1130, 1095, 1051, 905, 829, 779, 756. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 244 (3.65), 246 (3.67), 280 (3.08), 345 (3.12), 393 (3.05). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.74 (3H, с, CH₃), 3.91 (3H, с, COOMe), 6.49 (1H, д, H3), 6.78 (1H, т, H8'), 7.17 (1H, т, H7'), 7.23 (1H, с, H3'), 7.51 (1H, с, H8), 7.56 (1H, д, H6'), 7.70 (1H, д, H4), 7.91 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 22.72 (CH₃), 51.98 (OCH₃), 105.31 (C4a), 108.00 (C7'), 110.29 (C8'), 114.68 (C3), 116.01 (C3'), 117.19 (C6'), 117.45 (C2'), 117.76 (C6), 117.96 (C8), 118.05 (C4'), 123.24 (CN), 124.89 (C5), 134.09 (C5'), 128.67 (C7), 139.06 (C9'), 141.65 (C4), 156.20 (C8a), 159.23 (C2), 160.95 (COOMe). Вычислено для C₂₁H₁₄N₂O₄ С, 70.39; Н, 3.94; N, 7.82; найдено С, 70.54; Н, 4.02; N, 7.16.



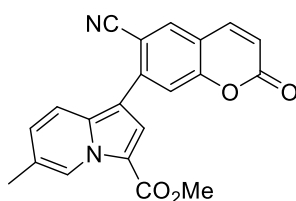
метил 1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-7-метилиндолизин-3-карбоксилат 166c. Выход 48%. Коричневый осадок. Т.пл. 300-301°C (с разл., этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3462, 3128, 3055, 2956, 2222, 1745, 1672, 1616, 1531, 1493, 1473, 1444, 1363, 1319, 1217,

1149, 1105, 1039, 902, 892, 823, 804, 754, 721, 694. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 234 (3.29), 240 (3.53), 244 (3.58), 246 (3.58), 309 (2.95), 335 (3.05), 347 (3.08), 395 (3.03). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.36 (3H, с, CH₃), 3.85 (3H, с, OCH₃), 6.45 (1H, д, H3), 6.76 (1H, д, H8'), 7.39 (1H, с, H8), 7.48 (1H, с, H6'), 7.71 (1H, д, H4), 7.82 (1H, с, H4'), 7.89 (1H, с, H5), 9.35 (1H, д, H9'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.27 (CH₃), 51.24 (OCH₃), 107.65 (C4a), 108.81 (C7'), 111.56 (C8'), 114.24 (C3), 115.40 (C3'), 116.70 (C6'), 116.92 (C2'), 117.14 (C6), 117.51 (C8), 118.34 (C9'), 119.09 (C4'), 122.30 (CN), 127.30 (C5), 128.70 (C7), 134.24 (C5'), 141.89 (C4), 156.13 (C8a), 159.59 (C2), 161.52 (COOMe). Вычислено для C₂₁H₁₄N₂O₄ C, 70.39; H, 3.94; N, 7.82; найдено C, 69.95; H, 3.87; N, 7.12. M/z вычислено 358.1016 (C₂₁H₂₄N₂O₄) найдено 358.1023.



метил 1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-6,8-диметилиндолизин-3-карбоксилат 166d. Выход 62%.

Коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3465, 3367, 2952, 2925, 2225, 1743, 1691, 1620, 1537, 1475, 1439, 1361, 1278, 1234, 1170, 1132, 1103, 1008, 904, 842, 755. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 233 (3.23), 243 (3.44), 245 (3.46), 259 (3.27), 335 (2.88), 353 (2.85), 382 (2.57). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.11 с (3H, CH₃-6'), 2.34 с (3H, CH₃-8'), 3.90 с (3H, OCH₃), 6.52 д (1H, H3), 6.80 с (1H, H7'), 7.36 с (1H, H8), 7.50 с (1H, H4'), 7.73 д (1H, H4), 7.86 (1H, H5), 9.29 (1H, H9'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 18.36, 20.11 (CH₃), 51.23 (OCH₃), 107.50 (C4a), 110.78 (C7'), 113.72 (C3), 117.19 (C3'), 117.80 (C2'), 117.97 (C6), 118.32 (C8), 118.40 (C4'), 120.47 (C8'), 122.84 (CN), 123.32 (C5), 126.23 (C6'), 127.90 (C7), 132.22 (C9'), 134.78 (C5'), 141.69 (C4), 155.20 (C8a), 159.27 (C2), 161.54 (COOMe). Вычислено для C₂₂H₁₆N₂O₄ C, 70.96; H, 4.33; N, 7.52; найдено C, 71.12; H, 4.04; N, 7.60.

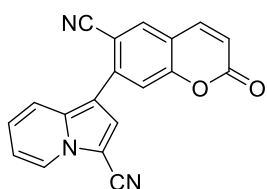


метил 1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-6-метилиндолизин-3-карбоксилат 166e. Выход 50%. Желтый осадок. Т.пл. 291-292°C (с разл., этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3093, 3023, 2956, 2944, 2890, 2239, 1749, 1704, 1608, 1529, 1481, 1446, 1353, 1313, 1261, 1201,

1168, 1130, 1095, 1051, 966, 904, 829, 779, 755. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 246 (3.69), 291 (2.98), 316 (2.97), 343 (3.09), 399 (3.00). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.72 с (3H, CH₃), 3.88 с (3H, COOMe), 6.45 д (1H, H3), 6.76 т (1H, H7'), 7.21 с (1H, H3'), 7.22 т (1H, H6'), 7.50 с (1H, H8), 7.69 д (1H, H4), 7.84 (1H, H9'), 7.90 с (1H, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 19.36 (CH₃), 52.40 (OCH₃), 105.54 (C4a), 108.67 (C7'), 114.83 (C3), 116.44 (C3'), 116.63 (C8'), 117.41 (C6'), 117.68 (C2'), 117.92 (C6), 118.14 (C8),

118.52 (C4'), 123.66 (CN), 125.99 (C5), 128.61 (C7), 135.28 (C5'), 140.07 (C9'), 142.08 (C4), 156.63 (C8a), 159.66 (C2), 161.37 (COOMe). Вычислено для C₂₁H₁₄N₂O₄ С, 70.39; Н, 3.94; N, 7.82; найдено С, 69.84; Н, 4.00; N, 7.65.

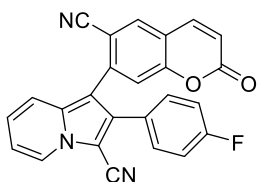
Взаимодействие 7-алкинил-6-цианокумарина 147b и 7-(4-фторфенил)алкинил-6-цианокумарина 114b с дицианометилидом пиридиния 167. Общая методика. К раствору 0.3 ммоль соответствующего производного в 7 мл хлороформа добавили 0.05 г (0.31 ммоль, 1.1 экв.) дицианометилида пиридиния **167** и 0.051 мл (0.366 ммоль, 1.3 экв.) триэтиламина. Реакционную смесь оставили при нагревании 70⁰С на 12 часов. По окончании времени реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь охладили до комнатной температуры, упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ/хлороформ:этанол 50:0.3), фракцию, содержащую продукт, дополнительно перекристаллизовывали из диэтилового эфира.



1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)индолизин-3-карбонитрил

168. Выход 52%, коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 2923, 2852, 2181, 2146, 1729, 1708, 1606, 1540, 1502, 1481, 1425, 1326, 1236, 1222, 1106, 1074, 1018, 998, 908, 838, 786. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 244 (4.34), 323 (3.89), 329 (3.88), 349 (3.85), 391 (3.79).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.50 (1H, д, H3), 6.97 (1H, т, H7'), 7.23 (1H, с, H3'), 7.55 (1H, с, H8), 7.68 (1H, т, H8'), 7.73 (1H, д, H4), 7.94 (1H, с, H5), 8.03 (1H, д, H6'), 9.56 (1H, д, H9'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 97.41 (C2'), 106.89 (C7'), 110.03 (C8'), 113.83 (C3), 114.63 (C4a), 115.02 (C6'), 116.67 (C6), 116.73 (C3'), 117.21 (C4'), 117.49 (C8), 118.21 (CN), 120.24 (CN), 122.69 (C5), 127.00 (C7), 133.13 (C5'), 139.83 (C9'), 142.48 (C4), 155.91 (C8a), 158.32 (C2). Вычислено для C₁₉H₉N₃O₂ С, 73.31; Н, 2.91; N, 13.50; найдено С, 72.90; Н, 3.00; N, 13.68.



1-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-ил)-2-(4-фторфенил)индолизин-3-карбонитрил 169.

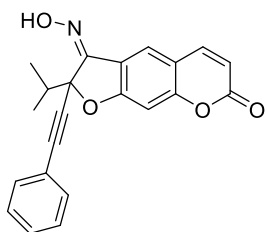
Выход 65%, коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3083, 3047, 2923, 2852, 2223, 2146, 1735, 1616, 1596, 1508, 1481, 1388, 1272, 1236, 1222, 1157, 1106, 1074, 1018, 908, 838, 786, 752. УФ

спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 242 (4.45), 329 (4.28), 337 (4.28), 351 (4.22), 391 (3.76). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.50 (1H, д, H3), 7.09 (2H, т, H12'+14'), 6.97 (1H, т, H7'), 7.46 (1H, д, H4), 7.50 (1H, с, H8), 7.63 (1H, т, H8'), 7.67 (2H, т, H11'+15'), 7.81 (1H, с, H5), 8.09 (1H, д, H6'), 8.47 (1H, д, H9'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 96.20 (C2'),

107.45 (C7'), 111.55 (C8'), 115.13 (C3), 116.01 (C6'), 116.15 (C4a), 117.54 (C12'+14'), 118.50 (CN), 118.62 (C8), 120.16 (CN), 123.27 (C5), 124.11 (C10'), 127.25 (C7), 127.33 (C6), 128.55 (C4'), 129.84 (C3'), 132.54 (C11'+15'), 134.37 (C5'), 139.85 (C9'), 141.29 (C4), 158.64 (C8a), 160.32, 162.69 (C13'-F), 165.68 (C2). Вычислено для C₂₅H₁₂FN₃O₂ С, 74.07; Н, 2.98; F, 4.69; N, 10.37; найдено С, 74.42; Н, 3.13; F, 4.58; N, 10.30.

Исследование возможности использования линейных фурукумаринов как перспективных субстратов для синтеза хромено[6',7':4,5]фууро[3,2-с][1,2]оксазинов.

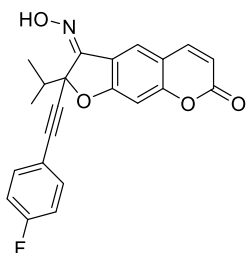
Общая методика получения (E),(Z)-3-(гидроксимино)-2-изопропил-2-(арилэтинил)-2H-фууро[3,2-g]хромен-7(3H)-онов 170a-c. Раствор соединений **96a,d,h** (1.4 ммоль) в этаноле (10 мл) смешали с раствором гидросиламина гидрохлорида (5.6 ммоль, 0.4 г) в 2 мл воды и 10% водным раствором NaOH (0.240 г, 6 ммоль NaOH) до pH~7. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч, по окончании времени реакции раствор охладили, прибавили 10 мл воды и проэкстрагировали эфиром (5x10 мл). Объединенные экстракты высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ:этанол 1:10) и перекристаллизации из диэтилового эфира выделили продукты в форме смеси (E, Z)-оксимов, из которой дробной перекристаллизацией из эфира выделяли (Z)- оксимы **170a-c**.



(Z)-3-(гидроксимино)-2-изопропил-2-(фенилэтинил)-2H-

фууро[3,2-g]хромен-7(3H)-он 170a. Выход 45% (0.23 г). Т.пл.: 143-146°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3425, 2960, 2923, 2852, 1664, 1604, 1562, 1467, 1367, 1342, 1307, 1222, 1151, 1122, 1049, 975, 837, 719. УФ спектр (EtOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 255 (3.73), 305 (3.11), 337 (3.18), 352

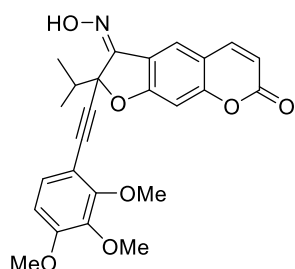
(3.21). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.88 (3H, д, CH₃, J 6.9 Гц), 1.11 (3H, д, CH₃, J 6.9 Гц), 2.36 (1H, м, CH-i-Pr), 6.24 (1H, д, H6, J 9.6 Гц), 6.83 (1H, с, H9), 7.23-7.51 (5H, м, Ph), 7.64 (1H, д, H5, J 9.6 Гц), 8.33 (1H, с, H4), 11.91 (1H, с, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 20.0 (CH₃), 20.1 (CH₃), 25.9 (CH), 73.6 (C1a), 81.5 (C1b), 98.9 (C2), 113.1 (C9), 113.3 (C4a), 117.2 (C6), 118.1 (C3a), 121.7 (C4), 128.4 (C3',5'), 128.6 (C4'), 132.0 (C1'), 132.4 (C2',6'), 143.9 (C5), 153.4 (C9a), 158.3 (C8a), 160.6 (C7), 167.3 (C3). Вычислено для C₂₂H₁₇NO₄, %: С, 73.53; Н, 4.77; N, 3.90; найдено: С, 73.19; Н, 4.52; N, 3.97.



(Z)-2-((4-фторфенил)этинил)-3-(гидроксимино)-2-изопропил-2H-

фууро[3,2-g]хромен-7(3H)-он 170b. Выход 42% (0.221 г), желтый осадок. Т.пл.: 161-162°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3437, 2979, 2933, 2143, 1732, 1718, 1633, 1597, 1502, 1431, 1411, 1388, 1249, 1224, 1213,

1137,1114, 1047, 869, 829, 819, 696. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 228 (3.57), 255 (3.96), 291 (3.4), 307 (3.31), 349 (3.38). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.66 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.08 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.11 (1H, м, CH-i-Pr), 6.17 (1H, д, H6, J 9.6 Гц); 6.75 (1H, с, H9), 6.92 (2H, м, H2',6'); 7.38 (2H, м, H3',5'), 7.58 (1H, д, H5, J 9.6 Гц), 8.28 (1H, с, H4), 10.38 (1H, с, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.2 (CH_3), 18.8 (CH_3), 28.8 (CH), 74.2 (C1a), 88.5 (C1b), 98.2 (C2), 109.7 (C9), 113.1 (C6), 114.9 (C4a), 115.2 (C3a), 117.4 (C3',5'), 120.4 (C1'), 128.3 (C4), 133.6 (C2',6'), 144.2 (C5), 153.2 (C9a), 157.1 (C8a), 161.0 (C4'), 165.1 (C3), 171.2 (C7). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NFO}_4$, %: C, 70.02; H, 4.27; N, 3.71; F 5.03; найдено: C, 69.91; H, 3.88; N, 4.37; F 5.00.

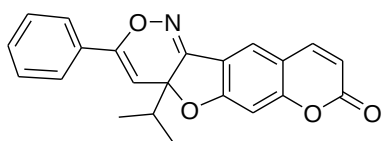


(Z)-3-(гидроксимино)-2-изопропил-2-((2,3,4-триметоксифенил)этинил)-2H-фуоро[3,2-*g*]-хромен-7(3H)-он

170с. Выход 51% (0.292 г), желтый осадок. Т.пл.: 188-190°C (эфир).

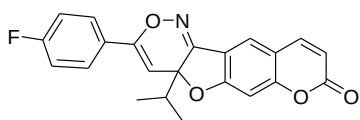
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3453, 2978, 2959, 2120, 1740, 1682, 1628, 1581, 1554, 1488, 1476, 1391, 1352, 1285, 1223, 1144, 1122, 1092, 1022, 984, 900, 866, 825, 790, 788, 734. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 256 (3.59), 306 (2.89), 249 (2.95). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.88 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.10 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.30 (1H, м, CH-i-Pr), 3.84 (6H, с, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.89 (3H, с, OCH_3), 6.32 (1H, д, H6, J 9.6 Гц), 6.70 (1H, д, H5', J 7.8 Гц), 6.99 (1H, с, H9), 7.53 (1H, д, H5, J 9.6 Гц), 7.69 (1H, д, H6', J 7.8 Гц), 7.83 (1H, с, H4), 10.18 (1H, с, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.5 (CH_3), 19.1 (CH_3), 28.9 (CH), 54.9 (OCH_3), 61.8 (OCH_3), 62.7 (OCH_3), 74.5 (C1a), 91.4 (C1b), 98.5 (C2), 106.0 (C5'), 109.9 (C9), 113.4 (C4a), 115.2 (C6), 115.4 (C3a), 120.7 (C1'), 122.9 (C6'), 128.6 (C4), 141.6 (C3'), 144.4 (C5), 153.5 (C3), 153.5 (C9a), 154.1 (C2'), 154.7 (C4'), 157.4 (C8a), 161.3 (C7), 166.9 (C3). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_7$, %: C, 66.81; H, 5.16; N, 3.12; найдено: C, 66.79; H, 5.32; N, 3.17.

Общая методика получения соединений 171а-с. AuCl_3 (0.008 г, 5 мол%) добавили к раствору 0.2 г (0.55 ммоль) (Z)-пропаргил оксимов **170а-с** в 6 мл абсолютного MeCN. Реакционную смесь перемешивали 7 ч при 30°C, затем разбавили водой (6 мл), проэкстрагировали хлористым метиленом (3x5 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ:этанол 50:1) и перекристаллизации из этилацетата получали соединения **171а-с**.



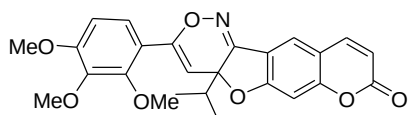
4а-изопропил-3-фенилхромено[6',7':4,5]фуоро[3,2-с][1,2]оксазин-8(4аH)-он 171а. Выход 36% (0.072 г),

желтый осадок. Т.пл.: 186-188°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3145, 3062, 3047, 2979, 2941, 2883, 1751, 1728, 1625, 1581, 1481, 1388, 1352, 1284, 1238, 1147, 1126, 1095, 1083, 997, 952, 862, 819, 763, 740, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 237 (3.7), 273 (3.72), 325 (3.63), 338 (3.63). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.06 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.09 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.38 (1H, м, CH-i-Pr), 6.40 (1H, д, H9, J 9.6 Гц), 7.15 (1H, с, H6), 7.32 (2H, м, Ph-H-3',5'), 7.40 (1H, м, H4'), 7.67 (2H, м, Ph-H-2',6'), 7.75 (1H, д, H10, J 9.6 Гц), 7.85 (1H, с, H11), 7.91 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 20.7 (CH_3), 20.8 (CH_3), 34.1 (CH), 96.1(C4a), 98.6 (C4), 101.3 (C6), 114.9 (C11a), 115.8 (C9), 116.6 (C10a), 125.8 (C11), 128.4 (C2',6'), 128.8 (C3',5'), 129.6 (C4'), 132.5 (C1'), 143.1 (C10), 148.2 (C11b), 158.8 (C6a), 161.8 (C8), 168.9 C5a), 171.7 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (600 МГц), δ , м.д. (J, Гц): -78.12. M/z вычислено для ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$) 359.1552, найдено 359.1554. Вычислено, % C, 73.53; H, 4.77; N 3.90; найдено: C, 73.59; H, 4.81; N 4.19.



3-(4-фторфенил)-4а-изопропилхромено[6',7':4,5]~фуро[3,2-с][1,2]оксазин-8(4аН)-он 171b. Выход 38% (0.077 г), желтый осадок. Т.пл.: 213-215°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} :

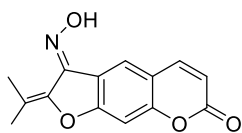
3149, 3111, 3051, 2981, 2924, 2854, 1749, 1739, 1625, 1579, 1494, 1481, 1388, 1352, 1244, 1218, 1124, 1095, 1082, 1037, 948, 910, 827, 815, 740. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 255 (3.96), 306 (3.28), 349 (3.38). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.02 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.05 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.21 (1H, м, CH-i-Pr), 6.35 (1H, д, H9, J 9.6 Гц), 7.03 (2H, м, Ph-H-2',6'), 7.07 (1H, с, H6), 7.71 (2H, м, Ph-H-3',5'), 7.74 (1H, д, H10, J 9.6 Гц), 7.88 (1H, с, H11), 7.94 (1H, с, H4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 33.9 (C-i-Pr), 98.6 (C4a), 100.8 (C4), 101.3 (C6), 115.7 (C11a), 115.8 (C9), 115.9 (C10a), 116.7 (C3',5'), 125.8 (C11), 127.6 (C2',6'), 128.7 (C1'), 142.8 (C10), 150.7 (C11b), 158.6 (C6a), 161.9 (C8), 162.9 (C4'), 168.8 C5a), 171.8 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (600 МГц), δ , м.д. (J, Гц): -78.20. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NFO}_4$, %: C, 70.02; H, 4.27; N, 3.71; F 5.03; найдено C, 70.18; H, 3.87; N, 4.96; F 4.77.



4а-изопропил-3-(2,3,4-триметоксифенил)хромено~[6',7':4,5]фуро[3,2-с][1,2]оксазин-8(4аН)-он 171с. Выход 40% (0.090 г),

желтый осадок. Т.пл.: 221-224°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3157, 3107, 3066, 2978, 2935, 2852, 1739, 1627, 1581, 1487, 1475, 1406, 1487, 1475, 1390, 1352, 1286, 1222, 1143, 1122, 1091, 1022, 983, 900, 866, 825, 790, 734. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.02 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.04 (3H, д, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.18 (1H, м, CH-i-Pr), 3.80 (3H, с, OCH_3), 3.81 (3H, с, OCH_3), 3.83 (3H, с, OCH_3), 6.33 (1H, д, H9, J 9.6 Гц), 6.70 (1H, д, H5', J

8.4 Гц), 7.07 (1H, с, Н6), 7.71 (1H, д, Н10, J 9.6 Гц), 7.84 (1H, д, Н6', J 8.4 Гц), 7.89 (1H, с, Н11), 8.09 (1H, с, Н4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.4 (CH₃), 15.7 (CH₃), 33.8 (CH), 55.9 (OCH₃), 60.2 (OCH₃), 60.8 (OCH₃), 98.4 (C4a), 100.9 (C4), 101.0 (C6), 107.9 (C1'), 115.4 (C9), 115.7 (C11a), 116.7 (C10a), 116.7 (C5'), 122.3 (C6'), 125.7 (C11), 141.8 (C3'), 142.9 (C10), 150.5 (C11b), 153.8 (C2'), 154.7 (C4'), 158.7 (C6a), 161.7 (C8), 169.0 (C5a), 171.7 (C3); Спектр ЯМР ^{15}N (600 МГц), δ , м.д. (J, Гц): -78.18. Вычислено для C₂₅H₂₃NO₇, %: C, 66.81; H, 5.16; N, 3.12; найдено C 67.08; H, 4.88; N, 3.16.



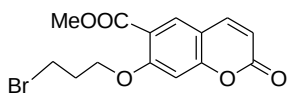
(E)-3-(гидроксимино)-2-(пропан-2-илиден)-2H-фуоро-[3,2-g]хромен-

7(3H)-он 172. AuCl₃ (0.008 г, 5 мол%) добавили к смеси (E) (Z)-пропаргил оксима **170a** (0.55 ммоль, 0.2 г) в абсолютном MeCN (6 мл).

Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 30°C и согласно данным спектра ЯМР ^1H , наблюдалась смесь (Z,E)-оксимов, ореозелон и продукт гетероциклизации **171a** в соотношении 1:5:10:1. После 6 ч 30°C согласно данным спектра ЯМР ^1H , (E)-оксим трансформировался в соединение **172**, а (Z)-оксим превращался в соответствующий оксазинофуорокумарин **171a**, указанные соединения находились в соотношении 1:1. Соединение **172** было выделено с выходом 36% (0.072 г) после колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ:этанол 10:1). Желтый осадок. Т.пл.: 186-188°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.39 (3H, с, CH₃), 1.65 (3H, с, CH₃), 6.18 (1H, д, Н6, J 9.7 Гц), 5.86 (1H, с, Н9), 6.70 (1H, с, Н4), 6.89 (1H, д, Н10, J 9.7 Гц), 10.46 (1H, с, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.9 (CH₃), 19.6 (CH₃), 103.1 (C9), 112.9 (C6), 113.6 (C4a), 117.4 (C3a), 121.1 (C), 124.9 (C4), 143.3 (C2), 144.8 (C5), 148.2 (C3), 154.2 (C8a), 157.6 (C9a), 160.2 (C7). Вычислено для C₁₄H₁₁NO₄, %: C, 65.37; H, 4.31; N 5.43; найдено: C, 65.09; H, 4.21; N 4.99.

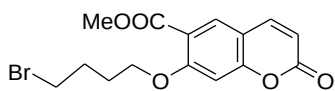
Разработка методов синтеза гибридных соединений на основе кумаринов и тритерпеноидов лупанового ряда с помощью реакций кросс-сочетания Соногаширы и азид-алкин циклоприсоединения

Синтез метил-7-(ω-бромалкилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилатов 175a-с. К раствору 0.5 г (2.27 ммоль) пеурутеницина **6** в 50 мл ДМФА добавили 1.1 экв (2.5 ммоль) соответствующего дибромалкана **174a-с** и 0.46 г (3.3 ммоль, 1.5 экв) K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции отфильтровали осадок, раствор вылили на чашку Петри для свободного испарения. Сухой остаток кипятили в хлористом метиле (20 мл) в течение 20 мин, нерастворившийся осадок отфильтровали, раствор упарили в вакууме и высушили с азотной ловушкой.



Метил-7-(3-бромпропокси)-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат

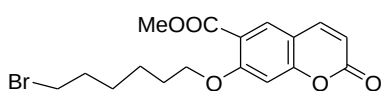
174a. Выход 0.58 г (75%). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3074, 3056, 2946, 2921, 2852, 1739, 1699, 1623, 1444, 1382, 1282, 1257, 1228, 1216, 1207, 1155, 1132, 1076, 829, 750. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 213 (4.36), 242 (4.2), 270 (3.79), 322 (4.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.34 (2H, м, H2'), 3.64 (2H, м, H3'), 3.84 (3H, с, OCH₃), 4.17 (2H, м, H1'), 6.22 (1H, д, J 9.8, H3), 6.80 (1H, с, H8), 7.59 (1H, д, J 9.8, H4), 7.95 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.23, 29.62 (C2', C3'), 52.12 (OCH₃), 68.35 (C1'), 100.80 (C8), 111.52 (C4a), 111.65 (C3), 113.97 (C6), 132.02 (C5), 142.91 (C4), 157.98 (C8a), 160.14 (C2), 161.47 (C7), 165.10 (C=O). Вычислено для C₁₄H₁₃BrO₅, %: C 49.29; H 3.84; Br 23.42; найдено, %: C 49.76; H 4.04; Br 23.55.



Метил-7-(4-бромбутоксн)-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксилат

174b. Выход 0.72 г (90%), желтый осадок. Т.пл. 103-104°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3457, 3083, 3062, 2950, 2927, 2852, 1733, 1702, 1621, 1444, 1380, 1288, 1280, 1220, 1205, 1153, 1132, 1106, 1076, 823, 750. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 212 (4.35), 243 (4.18), 268 (3.8), 323 (4.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.00-2.10 (4H, м, H2', H3'), 3.49 (2H, м, H4'), 3.86 (3H, с, OCH₃), 4.08 (2H, м, H1'), 6.23 (1H, д, J 9.8, H3), 6.77 (1H, с, H8), 7.60 (1H, д, J 9.8, H4), 7.95 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.37, 29.23, 33.15 (C2', C3', C4'), 52.12 (OCH₃), 68.35 (C1'), 100.65 (C8), 111.65 (C4a), 111.68 (C3), 113.97 (C6), 132.02 (C5), 142.91 (C4), 157.79 (C8a), 160.07 (C2), 161.23 (C7), 165.10 (C=O). M/z вычислено для (C₁₅H₁₅BrO₅): 354.0097, найдено 354.00972.

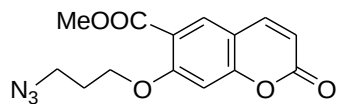
Вычислено, %: C 50.72 ; H 4.26; Br 22.50. Найдено, %: C 50.74; H 4.16; Br 22.87.



Метил-7-(6-бромгексилокси)-2-оксо-2Н-хромен-6-

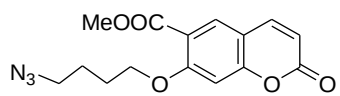
карбоксилат 174c. Выход 0.79 г (92%), оранжевый осадок. Т.пл. 114-115°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3118, 3081, 2929, 2854, 1741, 1702, 1623, 1442, 1500, 1382, 1288, 1278, 1222, 1207, 1155, 1132, 1108, 825, 750. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 213 (4.35), 243 (4.18), 268 (3.78), 323 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.52-1.85 (8H, м, H2', H3', H4', H5', 4×CH₂), 3.39 (2H, м, H6'), 3.86 (3H, с, OCH₃), 4.04 (2H, м, H1'), 6.23 (1H, д, J 9.8, H3), 6.78 (1H, с, H8), 7.60 (1H, д, J 9.8, H4), 7.94 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 27.21, 27.65, 28.56, 32.52, 33.50 (C2', 3', 4', 5', 6'), 52.07 (OCH₃), 69.18 (C1'), 100.68 (C8), 111.53 (C4a), 111.62 (C3), 113.88 (C6), 131.96 (C5), 142.94 (C4), 157.83 (C8a), 160.13 (C2), 161.49 (C7), 165.13 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₉BrO₅, %: C 53.28; H 5.00; Br 20.85. Найдено, %: C 53.12; H 4.94; Br 20.88.

Общая методика синтеза метил-7-(ω-азидоалкилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилатов 175а-с. К раствору 1 ммоль бромида **175а-с** в 50 мл ДМФА добавили 1.1 экв. азидата натрия. Смесь нагревали при 70°C 10 ч, затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. Сухой остаток растворили в 20 мл CH₂Cl₂, промыли насыщенным раствором соли, высушили над MgSO₄ и упарили. После перекристаллизации из эфира получили азиды **176а-с**.



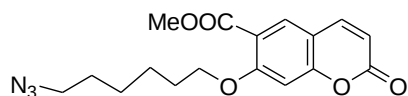
Метил-7-(3-азидопропокси)-2-оксо-2H-хромен-6-

карбоксилат 175а. Выход 86% (0.59 г), желтый осадок. Т.пл. 62-65°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2948, 2929, 2850, 2100, 1726, 1666, 1621, 1442, 1380, 1286, 1257, 1218, 1207, 1153, 1105, 1076, 825, 750. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.02 (м, 2H, H2'), 3.52 (м, 2H, H3'), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.06 (м, 2H, H1'), 6.16 (1H, д, J 9.8, H3), 6.73 (1H, с, H8), 7.55 (1H, д, J 9.8, H4), 7.89 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 29.16 (C2'), 51.58 (C3'), 68.28 (C1'), 52.04 (OCH₃), 101.16 (C8), 111.44 (C4a), 111.59 (C3), 113.82 (C6), 131.87 (C5), 142.83 (C4), 157.91 (C8a), 160.05 (C2), 161.40 (C7), 165.02 (C=O). Вычислено для C₁₄H₁₃N₃O₅, %: C 55.45; H 4.32; N 13.86. Найдено, %: C 55.72; H 4.12; N 13.77.



Метил-7-(4-азидобутокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат

175b. Выход 0.63 г (88%), желтый осадок. Т.пл. 98-99°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3087, 2946, 2867, 2100, 1724, 1621, 1467, 1375, 1282, 1201, 1153, 1132, 1106, 1076, 825, 750. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.79-1.91 (4H, м, H2', H3'), 3.34 (2H, м, H4'), 3.82 (3H, с, OCH₃), 4.04 (2H, м, H1'), 6.19 (1H, д, J 9.8 H3), 6.74 (1H, с, H8), 7.57 (1H, д, J 9.8, H4), 7.91 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 27.63, 29.49 (C2', 3'), 50.15 (C4'), 52.37 (OCH₃), 68.61 (C1') 100.91 (C8), 111.91 (C4a), 114.23 (C3), 117.52 (C6), 132.28 (C5), 143.16 (C4), 158.41 (C8a), 160.32 (C2), 161.13 (C7), 165.07 (C=O). Вычислено для C₁₅H₁₅N₃O₅, %: C 56.78; H 4.77; N 13.24. Найдено, %: C 56.87; H 4.85; N 13.12.

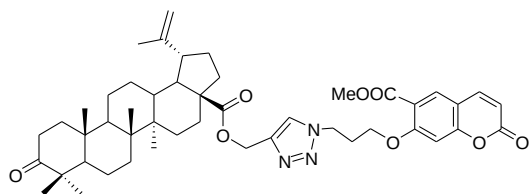


Метил-7-(6-азидогексилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-

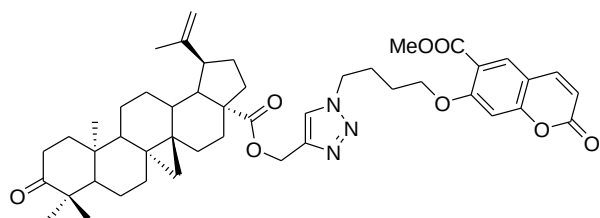
карбоксилат 175с. Выход 0.67 г (86%), желтый осадок. Т.пл. 104-105°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3066, 2939, 2860, 2096, 1731, 1702, 1621, 1456, 1444, 1380, 1288, 1278, 1218, 1205, 1153, 1132, 1105, 825, 750. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.52-1.92 (м, 8H, H2', H3', H4', H5', 4×CH₂), 3.35 (м, 2H, H6'), 3.95 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (м, 2H, H1'), 6.30 (д, 1H, J 9.8, H3), 6.85 (с, 1H, H8), 7.71 (д, 1H, J 9.8, H4), 8.01 (с, 1H, H5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 24.97, 25.84, 28.25 (C2', 3', 4', 5'), 50.78 (C6'), 68.77 (C1'), 51.70 (OCH₃), 100.16 (C8), 111.10 (C4a), 113.17 (C3), 116.73 (C6), 131.65

(C5), 143.01 (C4), 157.31 (C8a), 160.16 (C2), 161.11 (C7), 164.85 (C=O). Вычислено для $C_{17}H_{19}N_3O_5$, %: C 59.12; H 5.55; N 12.17. Найдено, %: C 58.76; H 5.32; N 12.19.

Общая методика синтеза (1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]алкил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оатов 176a-с. К раствору 0.8 ммоль азида **175a-с** в 10 мл хлористого метилена прибавили предварительно растворенные в 10 мл воды 15 мол % аскорбата натрия и 5 мол% $CuSO_4 \cdot 5H_2O$. В последнюю очередь добавили 0.4 г (0.8 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты **173**. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°C и 1 ч при 40°C. Смесь обработали 10 мл воды, слои разделили, дополнительно продукт извлекли хлористым метиленом (4×5 мл), объединенные экстракты промыли водой, сушили $MgSO_4$, осушитель отфильтровали, растворитель упарили. После обработки эфиром выделили соединения **177a-с**.



(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]пропил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оат 176a. Выход 0.46 г (72%), белый осадок. Т.пл. 174-175°C (диэтиловый эфир). $[\alpha]_D^{+13.6}$ (с 1.00, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3077, 2948, 2931, 2869, 1729, 1621, 1461, 1454, 1444, 1378, 1286, 1257, 1207, 1153, 1132, 1105, 1076, 825, 786, 750. УФ-спектр: 242 (4.39), 268 (3.94), 322 (4.31). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.88, 0.93, 0.95, 0.98, 1.03 (15H, все с, H25, H24, H26, H27, H23, $5 \times CH_3$), 1.10-1.13 (2H, м, H5, H9), 1.22-1.38 (15H, м, CH, CH_2), 1.65 (3H, с, H30), 1.69 (1H, м, H12), 1.80-1.89 (4H, м, H1, H21, H22, H16), 2.25 (1H, м, H13), 2.37 (2H, м, H2''), 2.42-2.46 (2H, м, H2, H19), 3.69 (2H, м, H3''), 3.87 (3H, с, OCH₃), 4.21 (2H, м, H1''), 4.59 (1H, уш.с, H29), 4.65 (2H, м, H6''), 4.70 (1H, уш.с, H29), 6.26 (1H, д, J 9.4, H3'), 6.84 (1H, с, H8'), 7.62 (1H, д, J 9.4, H4'), 7.96 (1H, с, H5'), 7.99 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.56 (C27), 15.87 (C26), 15.90 (C25), 19.31 (C30), 19.34 (C6), 20.95 (C24), 21.31 (C11), 25.43 (C12), 26.54 (C23), 29.61 (C21), 29.63 (C2''), 30.65 (C15), 31.72 (C3''), 31.74 (C16), 34.06 (C7), 36.82 (C2), 36.83 (C22), 38.24 (C10), 39.57 (C13), 40.66 (C1), 42.38 (C8), 42.43 (C14), 46.73 (C19), 46.90 (C4), 49.32 (C9), 49.83 (C18), 51.28 (C6''), 52.16 (OCH₃), 54.85 (C5), 56.46 (C17), 66.44 (C1''), 100.83 (C8'), 109.68 (C29), 111.80 (C4'a), 114.15 (C3'), 116.98 (C6'), 125.26 (C5''), 132.20 (C5'), 141.42 (C4''), 142.94 (C4'), 150.26 (C20), 157.96 (C8'a), 160.25 (C2'), 161.54 (C7'), 165.17 (C=O), 175.07 (C28), 211.11 (C3). Вычислено для $C_{47}H_{61}N_3O_8$, %: C 70.92; H 7.72; N 5.28 Найдено, %: C 70.68; H 7.46; N 5.03.

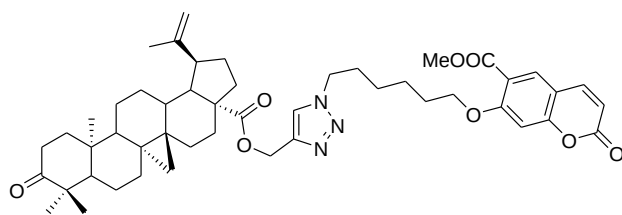


(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]бутил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оат

176b. Выход 0.5 г (77%), бесцветный осадок.

Т.пл. 181-182°C (эфир). $[\alpha]_D^{25} +14.4$ (с 1.00, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3143, 3075, 2947, 2868, 1728, 1620, 1579, 1455, 1444, 1378, 1287, 1256, 1219, 1205, 1152, 1130, 1105, 1075, 964, 823, 784, 749. УФ-спектр: 242 (4.45), 302 (4.31), 323 (4.39). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89, 0.93, 0.95, 0.99, 1.04 (15H, все с, H25, H24, H26, H27, H23, 5 $\times$ CH₃), 1.09-1.13 (2H, м, H5, H9), 1.22-1.45 (15H, м, CH, CH₂), 1.59 (1H, м, H12), 1.66 (3H, с, H30), 1.78-1.91 (4H, м, H1, H21, H22, H16, 4 $\times$ CH₂), 2.03 (2H, м, H3'''), 2.15 (2H, м, H2'''), 2.25 (1H, м, H13), 2.38-2.46 (2H, м, H2, H19), 3.48-3.53 (2H, м, H4'''), 3.89 (3H, с, OCH₃), 4.10 (2H, м, H1'''), 4.59 (1H, уш.с, H29), 4.65 (2H, м, H6''), 4.71 (1H, уш.с, H29), 6.27 (1H, д, J 9.4, H3'), 6.81 (1H, с, H8'), 7.62 (1H, д, J 9.4, H4'), 7.96 (1H, с, H5'), 7.98 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.68 (C27), 15.75 (C26), 15.80 (C25), 19.49 (C30), 19.57 (C6), 20.96 (C24), 21.33 (C11), 25.45 (C12), 26.55 (C23), 27.37, 29.25 (C2'', 3''), 29.28 (C21), 30.40 (C15), 31.81 (C16), 33.30 (C4'''), 34.09 (C7), 36.70 (C2), 36.84 (C22), 38.26 (C10), 39.56 (C13), 40.66 (C1), 42.38 (C8), 42.40 (C14), 46.75 (C19), 47.28 (C4), 49.33 (C9), 49.83 (C18), 51.31 (C6''), 52.26 (OCH₃), 54.87 (C5), 56.48 (C17), 68.27 (C1'''), 100.65 (C8'), 109.68 (C29), 111.67 (C4'a), 112.95 (C3'), 114.05 (C6'), 122.26 (C5''), 132.16 (C5'), 141.11 (C4''), 143.02 (C4'), 150.29 (C20), 157.84 (C8'a), 160.24 (C2'), 161.21 (C7'), 165.17 (C=O), 175.10 (C28), 218.25 (C3). Вычислено для C₄₈H₆₃N₃O₈, %: С 71.17; Н 7.84; N 5.19. Найдено, %: С 71.26; Н

8.17; N 5.25.

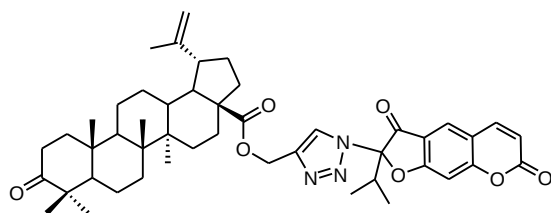


(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]гексил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оат

176c. Выход 0.45 г (75%), желтый

осадок. Т.пл. 188-189°C (эфир). $[\alpha]_D^{25} +23.02$ (с 1.00, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3147, 3081, 2928, 1731, 1620, 1579, 1461, 1456, 1378, 1287, 1256, 1218, 1205, 1151, 1129, 1105, 1075, 1012, 967, 824, 785, 749. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 242 (4.32), 268 (3.91), 323 (4.27). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89, 0.93, 0.95, 0.99, 1.04 (15H, все с, H25, H24, H26, H27, H23, 5 $\times$ CH₃), 1.09-1.13 (2H, м, H5, H9), 1.22-1.42 (15H, м, CH, CH₂), 1.53 (4H, м, H3''', H4'''), 1.60-1.63 (1H, м, H12), 1.66 (3H, с, H30), 1.79-1.93 (8H, м, H1, H21, H22, H16, 2 H2'', 2 H5''), 2.21-2.27 (1H, м, H13), 2.37-2.48 (2H, м, H2, H19), 3.39-3.45 (2H, м, H6'''), 3.88 (3H, с, OCH₃), 4.06 (2H, м, H1'''), 4.58 (1H, уш.с, H29), 4.65 (2H, м,

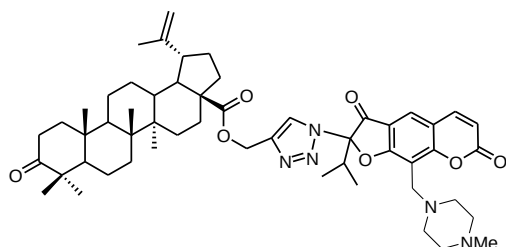
H6''), 4.71 (1H, уш.с, H29), 6.25 (1H, д, J 9.8, H3'), 6.81 (1H, с, H8'), 7.61 (1H, д, J 9.8, H4'), 7.94 (1H, с, H5'), 7.97 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.68 (C27), 15.91 (C26), 15.93 (C25), 19.34 (C30), 19.38 (C6), 20.98 (C24), 21.34 (C11), 25.05 (C12), 26.11 (C23), 27.53, 27.70 (C3'', 4''), 28.59 (C5''), 28.86 (C21), 30.12 (C15), 31.82 (C16), 32.54 (C2''), 33.64 (C6''), 34.09 (C7), 36.83 (C2), 36.85 (C22), 38.26 (C10), 39.69 (C13), 40.69 (C1), 42.33 (C8), 42.38 (C14), 47.25 (C19), 47.28 (C4), 49.35 (C9), 49.50 (C18), 51.31 (C6''), 52.07 (OCH₃), 54.89 (C5), 56.49 (C17), 69.16 (C1''), 100.67 (C8'), 109.72 (C29), 113.91 (C4'a), 113.94 (C3'), 117.21 (C6'), 125.49 (C5'), 132.07 (C5'), 139.01 (C4''), 143.03 (C4'), 150.26 (C20), 157.96 (C8'a), 160.25 (C2'), 161.54 (C7'), 165.17 (C=O), 175.07 (C28), 211.11 (C3). Вычислено для C₅₀H₆₇N₃O₈, %: С 71.66; Н 8.06; N 5.01 найдено, %: С 71.31; Н 8.30; N 5.12.



{[1-(2-Изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-3-оксо-20(29)-лупен-28-оат 177a.

Смесь 0.350 г (1 ммоль) 2-азидоорезелона **20**, 0.492 г (1 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты **173**, 0.013 мг (0.5 ммоль) CuSO₄×5H₂O и 0.040 г (2 ммоль) аскорбата натрия в растворе CH₂Cl₂/H₂O (в соотношении 2:1) перемешивали при 40°C 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли небольшим количеством H₂O, продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (4×10 мл). Объединенный экстракт сушили над MgSO₄, растворитель удаляли в вакууме, полученное вещество подвергали сушке в вакууме масляного насоса. Выход: 0.647 г (82%). Чистота по ВЭЖХ 95%. Т.пл. 245-246°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3083, 3060, 3023, 2956, 2925, 2869, 2854, 1733, 1675, 1629, 1579, 1490, 1444, 1432, 1394, 1342, 1299, 1236, 1213, 1141, 1108, 1076, 948. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 220 (4.11), 225 (4.09), 245 (4.31), 287 (3.97), 305 (3.92), 323 (4.01). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.71, 0.85, 0.90, 0.97, 0.99 (15H, все с, 5×CH₃), 0.86 (1H, м, CH5), 0.99, 1.01 (6H, оба д, J 7.0, 2×CH₃, i-Pr), 1.02-1.05 (1H, м, CH9), 1.19-1.39 (15H, м, CH, CH₂), 1.51-1.55 (2H, м, H1,H12), 1.62 (3H, с, H30), 1.77-1.89 (3H, м, H21,H22,H16), 2.14-2.21 (1H, м, H13), 2.30-2.48 (2H, м, H2, H19), 3.17 (1H, м, H-iPr), 4.55 (1H, уш.с, H29), 4.65 (2H, уш.с, H6''), 4.72 (1H, уш.с, H29), 6.39 (1H, д, J 9.7, H6'), 7.09 (1H, с, H9'), 7.70 (1H, д, J 9.7, H5'), 7.80 (1H, с, H4'), 7.88 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.50 (C27), 15.36 (C26), 15.51, 15.68 (2× CH₃, i-Pr), 15.90 (C25), 19.21 (C11), 19.50 (C6), 20.99 (C24), 21.02 (C6), 25.33 (CH), 25.37 (C12), 25.89 (C23), 29.44 (C21), 30.33 (C15), 31.76 (C16), 33.93 (C7), 36.78 (C2), 37.25 (C22), 39.02 (C10), 39.52 (C13), 40.47 (C1), 42.33 (C8), 42.36 (C14), 46.80 (C19), 47.25 (C4), 49.13 (C9), 49.76 (C18), 51.32 (C6''),

54.87 (C-5), 56.45 (C17), 98.43 (C2'), 101.17 (C9'), 109.73 (C29), 115.70 (C3'a), 115.79 (C4'a), 116.45 (C6'), 123.87 (C5''), 125.74 (C4'), 142.83 (C5'), 143.06 (C4''), 150.13 (C20), 158.53 (C9'a), 161.78 (C8'a), 171.58 (C7'), 175.99 (C28), 191.42 (C3'), 217.87 (C3).
Вычислено для C₄₇H₅₉N₃O₇, %: C 72.56; H 7.64; N 5.40 найдено, %: C 72.21; H 7.87; N 5.21.

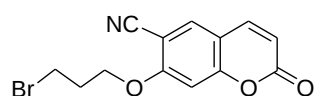


2-[1-(2-Изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуран[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-3-оксо-20(29)-лупен-28-оат 177b. Смесь 0.350 г (0.9 ммоль) 2-азидо-9-замещенного ореозелона **21**, 0.443

г (0.9 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты **173**, 0.011 г (0.045 моль) CuSO₄·5H₂O и 0.0027 г (0.14 моль) аскорбата натрия в смеси CH₂Cl₂-H₂O (2:1, v/v) перемешивали при 40°C 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли небольшим количеством H₂O, продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (4×10 мл). Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель удаляли в вакууме, полученное вещество подвергали сушке в вакууме масляного насоса. Выход: 0.54 г (78%). Чистота по ВЭЖХ 94%. Т.пл. 184-185°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3103, 3060, 3013, 2946, 2908, 2875, 2814, 1733, 1677, 1629, 1576, 1487, 1442, 1419, 1394, 1342, 1218, 1206, 1203, 1141, 1105, 1006, 945. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 220 (4.30), 255 (4.18), 294 (3.99), 306 (3.85). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.88, 0.90, 0.92, 0.96, 0.98 (15H, все с, 5CH₃), 0.84-0.93 (1H, м, H5), 1.15, 1.09 (6H, оба д, J 7.0, 2×CH₃, i-Pr), 1.04-1.10 (1H, м, H9), 1.28-1.45 (15H, м, CH, CH₂), 1.53-1.69 (2H, м, H1, H12), 1.65 (3H, с, H30), 1.75-1.92 (7H, м, 3H, CH₂-16,21,22 и 4H, пиперазино), 2.21 (3H, с, CH₃), 2.16-2.41 (5H, м, H13 и 4H, пиперазино), 2.32-2.49 (м, 2H, H2, H19), 3.26-3.36 (м, 1H, CH), 4.57 (уш.с, 1H, H29), 4.61 (2H, уш.с, H6''), 4.66 (2H, уш.с, CH₂-при C9'), 4.70 (1H, уш.с, H29), 6.65 (1H, уш.д, J 9.7, H6'), 7.61 (1H, уш.д, J 9.7, H5'), 7.72 (1H, с, H4'), 7.99 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.44 (C27), 15.30 (C26), 15.85 (CH₃), 15.88 (CH₃), 15.91 (C25), 19.42 (C30), 19.44 (C6), 20.93 (C24), 21.20 (C11), 25.31 (CH), 25.40 (C12), 26.14 (C23), 29.38 (C21), 30.27 (C15), 31.70 (C16), 33.87 (C7), 36.73 (C2), 37.28 (C22), 39.18 (C10), 39.46 (C13), 40.42 (C1), 42.12 (C8), 42.27, 46.07 (4C, пиперазино), 42.36 (C14), 46.68 (C19), 47.23 (C4), 47.38 (CH₂ при C9'), 49.07 (C9), 49.70 (C18), 51.21 (C6''), 54.17 (NMe), 54.65 (C5), 56.39 (C17), 98.43 (C2'), 101.11 (C9'), 110.42 (C29), 115.64 (C3'a), 116.32 (C4'a), 116.39 (C6'), 125.14 (C5''), 125.26 (C4'), 142.77 (C5'), 143.00 (C4''), 150.07 (C20), 158.47 (C9'a), 161.72 (C8'a), 169.50 (C7'), 175.00 (C28), 193.03 (C3'), 216.68 (C3). Вычислено для C₅₃H₇₁N₅O₇, %: C 71.51; H 8.04; N 7.87 найдено, %: C 71.11; H 8.94; N 7.92.

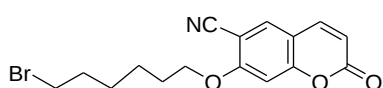
Синтез соединений 179a,b. Общая методика. К раствору 0.99 мл (0.007 моль) TMS в абсолютном диэтиловом эфире (20 мл) в токе аргона при -10°C прикапали 2.8 мл (0.007 моль) BuLi и оставили смесь при перемешивании на 10 минут. К образовавшемуся раствору LiTMS прибавили раствор 0.5 г (0.001 моль) бетулоновой кислоты (1 экв.) в абсолютном диэтиловом эфире (20 мл) и оставили при -10°C на 4 часа. Затем довели смесь до комнатной температуры, нейтрализовали этанолом, добавили 10% раствор HCl до pH = 7 и проэкстрагировали диэтиловым эфиром (4×10 мл), высушили и упарили. К остатку добавили 2 экв. K_2CO_3 и 30 мл метанола при комнатной температуре в токе аргона. Смесь перемешивали в течение 5 ч, затем растворитель был удален в вакууме. После колоночной хроматографии полученной смеси ацетиленов (силикагель, толуол-этилацетат 15:1) получили индивидуальные соединения **179a,b** с выходами 76% и 15% соответственно. Спектры полученных продуктов совпадают с описанными в работе [429].

Синтез метил-7-(ω-бромалкилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрилов 181a-b. К раствору 0.5 г (2.65 ммоль) 7-гидрокси-6-цианокумарина **7** в 50 мл ДМФА добавили 1.1 экв (2.9 ммоль) соответствующего дибромалкана и 0.54 г (3.9 ммоль, 1.5 экв) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции отфильтровали осадок, раствор вылили на чашку Петри для свободного испарения. Сухой остаток кипятили в хлористом метиле (20 мл) в течение 20 мин, нерастворившийся осадок отфильтровали, раствор упарили в вакууме и высушили с азотной ловушкой.



7-(3-бромпропокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил 181a.

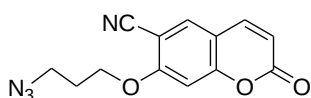
Выход 66% (0.53 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3079, 3049, 3037, 2952, 2921, 2852, 2229, 1720, 1702, 1621, 1562, 1502, 1380, 1338, 1292, 1214, 1135, 1093, 1010, 923, 835, 752, 657, 565. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 204 (4.55), 239 (3.84), 299 (3.45), 322 (3.52). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.41 (2H, м, H2'), 3.65 (2H, м, H3'), 4.29 (2H, м, H1'), 6.33 (1H, д, J 9.8, H3), 6.89 (1H, с, H8), 7.61 (1H, д, J 9.8, H4), 7.72 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.12, 31.52 (C2', C3'), 67.23 (C1'), 100.88 (C8), 112.82 (C4a), 115.16 (C3), 115.18 (C6), 121.13 (CN), 133.53 (C5), 141.85 (C4), 158.34 (C8a), 159.19 (C2), 162.39 (C7). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$, %: C, 50.67; H, 3.27; Br, 25.93; N, 4.55 найдено, %: C 50.09; H 3.65; Br 26.19, N 4.14.



7-(6-бромгексилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил

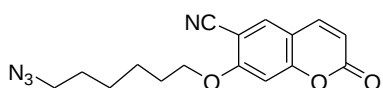
181b. Выход 82% (0.75 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3081, 3049, 3039, 2931, 2858, 2229, 1724, 1704, 1621, 1502, 1463, 1384, 1338, 1292, 1214, 1137, 1093, 1045, 970, 921, 863, 752. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 202 (4.59), 239 (3.79), 300 (3.41), 323 (3.49). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.54 (4H, м, H2',3'), 1.89 (4H, м, H4',5'), 3.42 (2H, м, H6'), 4.11 (2H, м, H1'), 6.32 (1H, д, J 9.8, H3), 6.83 (1H, с, H8), 7.60 (1H, д, J 9.8, H4), 7.71 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 25.01, 27.69, 27.73, 32.49 (C2',3',4',5'), 33.54 (C6'), 69.85 (C1'), 100.70 (C8), 112.49 (C4a), 114.85 (C3), 114.90 (C6), 121.43 (CN), 133.52 (C5), 141.94 (C4), 158.35 (C8a), 159.31 (C2), 162.85 (C7). M/z вычислено 349.0308 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBr}$) найдено 349.0311. Вычислено, %: C, 54.87; H, 4.61; Br, 22.82; N, 4.00 найдено, %: C 55.00; H 4.06; Br 23.21, N 4.02.

Общая методика синтеза азидов 182a,b. К раствору 1 ммоль бромида **181a,b** в 50 мл ДМФА добавили 1.1 экв. азидата натрия. Смесь нагревали при 70°C 10 ч, затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. Сухой остаток растворили в 20 мл CH_2Cl_2 , промыли насыщенным раствором соли, высушили над MgSO_4 и упарили. После перекристаллизации из эфира получили азиды **182a,b**.



7-(3-азидопропокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил 182a.

Выход 68% (0.2 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3081, 3050, 3037, 2952, 2923, 2869, 2852, 2231, 2102, 1724, 1704, 1658, 1621, 1562, 1502, 1463, 1432, 1407, 1384, 1340, 1290, 1259, 1214, 1164, 1137, 1064, 975, 925, 835. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.99 (2H, м, H2'), 3.41 (2H, м, H3'), 4.16 (2H, м, H1'), 6.33 (1H, д, J 9.8, H3), 6.84 (1H, с, H8), 7.61 (1H, д, J 9.8, H4), 7.72 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 25.48, 26.01 (C2',C3'), 69.36 (C1'), 100.72 (C8), 112.65 (C4a), 114.82 (C3), 115.04 (C6), 120.79 (CN), 133.54 (C5), 141.90 (C4), 158.34 (C8a), 159.25 (C2), 162.61 (C7). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$, %: C, 57.78; H, 3.73; N, 20.73 найдено, %: C 58.05; H 3.27; N 22.12.

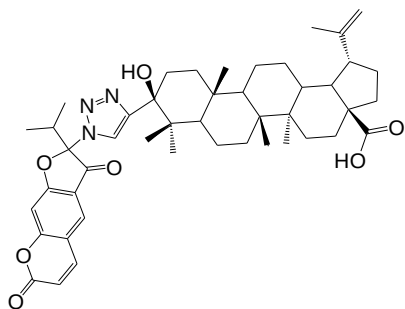


7-(6-азидогексилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил

182b. Выход 72% (0.25 г), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3081, 3050, 3037, 2952, 2923, 2869, 2852, 2221, 2102, 1722, 1710, 1658, 1621, 1610, 1562, 1463, 1384, 1290, 1214, 1137, 1031, 975, 925, 835. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.62 (4H, м, H2',3'), 1.98 (4H, м, H4',5'), 3.50 (2H, м, H6'), 4.21 (2H, м, H1'), 6.40 (1H, д, J 9.8, H3), 6.92 (1H, с, H8), 7.69 (1H, д, J 9.8, H4), 7.79 (1H, с, H5). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц), δ , м. д.: 26.26, 29.86, 30.13, 33.32 (C2',3',4',5'), 34.23 (C6'), 66.93 (C1'), 99.79 (C8), 112.90 (C4a), 115.07 (C3), 115.29 (C6), 121.95 (CN), 133.79 (C5), 142.16 (C4), 158.60 (C8a), 159.51 (C2), 162.87 (C7). Вычислено для C₁₆H₁₆N₄O₃, %: С, 61.53; Н, 5.16; N, 17.94 найдено, %: С 61.17; Н 5.26; N 18.54.

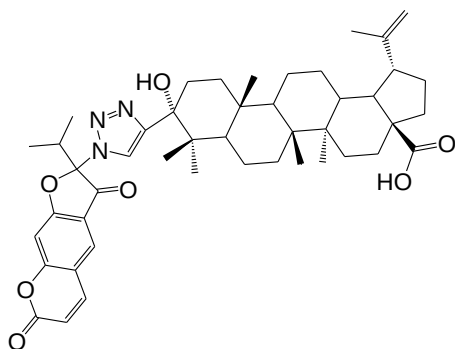
Взаимодействие ацетиленов 179a,b с азидами. Общая методика. К раствору 0.4 ммоль соответствующего азида **20**, **175a,c**, **182a,b** в 10 мл хлористого метилена прибавили предварительно растворенные в 10 мл воды 15 мол % аскорбата натрия и 5 мол% CuSO₄×5H₂O. В последнюю очередь добавили 0.192 г (0.4 ммоль) ацетиленового производного бетулоновой кислоты (**179a** или **179b**). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°C и 1 ч при 40°C. Смесь обработали 10 мл воды, слои разделили, дополнительно продукт извлекли хлористым метиленом (4 × 5 мл), объединенные экстракты промыли водой, сушили MgSO₄, осушитель отфильтровали, растворитель упарили. После обработки эфиром или этанолом выделили целевые соединения **180a,b**, **183a-h**.



(1R,3aS,5aR,5bR,9S,11aR)-9-гидрокси-9-(1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[α]хризен-3^a-карбоновая кислота **180a.** Выход 72% (0.22 г), желтый осадок. Т.пл. 217-218°C (эфир). $[\alpha]_D^{+12.7}$ (с 1.00, CHCl₃).

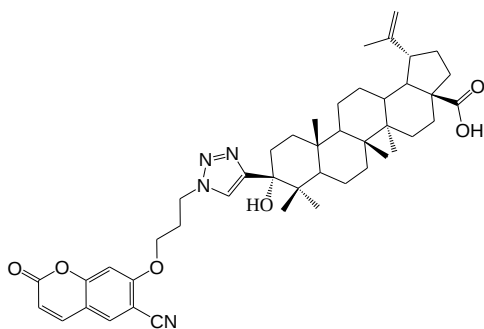
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3438, 3083, 3060, 2956, 2925, 2869, 2854, 1733, 1675, 1629, 1490, 1444, 1375, 1299, 1236, 1213, 1141, 1108, 11076, 827, 601. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 211 (4.76), 226 (4.62), 239 (4.7), 299 (4.32), 322 (4.4), 339 (4.21), 348 (4.11), 353 (4.02). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.82, 0.90, 0.91, 0.95, 0.97 (15H, все с, 5CH₃), 1.12 (6H, д, CH₃*2), 1.26-1.39 (25H, м, CH, CH₂), 1.65 (3H, с, CH₃-C20), 2.13-2.15 (м, по 4H, H2'-5'), 2.31 (1H, м, CH), 2.34-2.56 (1H, м, H13), 2.94 (1H, м, H19), 4.56 - 4.70 (1H, уш.с, H29), 6.36 (1H, д, H6, J 9.7 Гц), 7.02 (1H, s, H-9), 7.70 (1H, д, H-5, J 9.7 Гц), 7.85 (1H, с, H-5), 7.90 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 14.33 (C-27), 14.83 (C-26), 15.61 (iPr-Me₂), 15.81 (C-25), 16.41 (C-30), 16.49 (C-6), 19.27 (C-24), 20.54 (C-11), 20.70 (CH), 23.24 (C-12), 23.54 (C-23), 25.32 (C-21), 25.64 (C-15), 29.28 (C-16), 29.61 (C-7), 31.82 (C-2), 33.48 (C-22), 34.06 (C-10), 37.03 (C-13), 37.20 (C-1), 38.24 (C-8), 40.55 (C-14), 41.52 (C-19), 42.34 (C-4), 46.79 (C-9), 49.00 (C-18), 50.83 (C-31), 56.25 (C-5), 57.42 (C-17), 74.05 (C3), 100.49 (C2'), 100.97 (C9'), 109.71 (C29), 115.26 (C3a'), 116.79 (C4a'), 116.81 (C6'), 124.09 (C5''), 125.34 (C4'), 141.84 (C4''), 143.09 (C5'), 150.27 (C20), 158.88 (C9a'), 161.63 (C8a'), 171.91 (C7'), 179.04

(C28), 194.32 (C3'). Вычислено для C₄₆H₅₉N₃O₇, %: С 72.02; Н 7.84; N 6.14 найдено, %: С, 72.52; Н, 7.26; N, 6.12. М.в. расщ. 765, изм. 763 (ацетон).



(1R,3aS,5aR,5bR,9R,11aR)-9-(1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[a]хризен-3a-карбоновая кислота 180b.

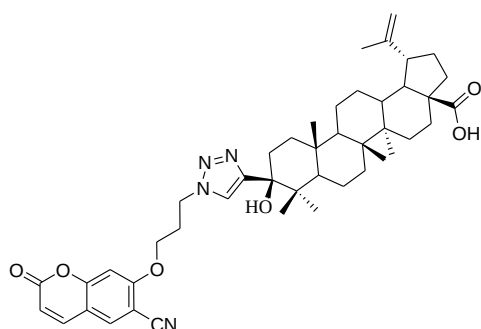
Выход 70% (0.2 г), желтый осадок. Т.пл. 221-222°C (эфир). $[\alpha]_D^{25} -6.5$ (с 1.00, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 211 (4.77), 226 (4.52), 239 (4.7), 299 (4.33), 322 (4.41), 337 (4.14), 348 (4.03), 362 (3.99). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.77, 0.80, 0.84, 0.86, 0.92 (15H, все с, 5CH₃), 1.07 (6H, д, CH₃*2), 1.17-1.33 (25H, м, CH, CH₂), 1.61 (3H, с, CH₃-C20), 1.88-1.94 (м, по 4H, H2'-5'), 2.26 (1H, м, CH), 2.29-2.44 (1H, м, H13), 2.92 (1H, м, H19), 4.52 - 4.66 (1H, уш.с., H29), 6.31 (1H, д, H6, J 9.6 Гц), 6.98 (1H, s, H-9), 7.64 (1H, д, H-5, J 9.6 Гц), 7.79 (1H, с, H-5), 7.85 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.56 (C-27), 14.80 (C-26), 15.61 (iPr-Me₂), 15.63 (C-25), 16.36 (C-30), 16.39 (C-6), 19.29 (C-24), 20.52 (C-11), 20.54 (CH), 23.24 (C-12), 23.54 (C-23), 25.35 (C-21), 25.60 (C-15), 29.58 (C-16), 29.61 (C-7), 31.84 (C-2), 33.16 (C-22), 36.92 (C-10), 36.97 (C-13), 37.09 (C-1), 38.24 (C-8), 40.65 (C-14), 41.49 (C-19), 42.31 (C-4), 46.21 (C-9), 46.79 (C-18), 49.00 (C-31), 55.46 (C-5), 56.25 (C-17), 73.33 (C3), 100.56 (C2'), 100.97 (C9'), 109.64 (C29), 115.26 (C3a'), 116.80 (C4a'), 116.87 (C6'), 124.03 (C5''), 125.34 (C4'), 141.89 (C4''), 143.09 (C5'), 150.24 (C20), 158.84 (C9a'), 161.57 (C8a'), 171.91 (C7'), 179.08 (C28), 194.04 (C3'). Вычислено для C₄₆H₅₉N₃O₇, %: С 72.02; Н 7.84; N 6.14 найдено, %: С 72.13; Н 7.76; N 5.49. М.в. расщ. 765, изм. 762 (ацетон).



(1R,3aS,5aR,5bR,9R,11aR)-9-(1-(3-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-илокси)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[a]хризен-3a-карбоновая кислота 183a. Выход 65% (0.195 г),

бесцветный осадок. Т.пл. 182-183°C (этанол). $[\alpha]_D^{25} -7.4$ (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3432, 3309, 3079, 2942, 2863, 2231, 1722, 1623, 1560, 1382, 1294, 1137, 1012, 925, 835, 566. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 211 (4.79), 226 (4.65), 239 (4.73), 299 (4.35), 322 (4.43), 345 (3.91). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.73, 0.78, 0.85, 0.89, 0.94 (15H, все с,

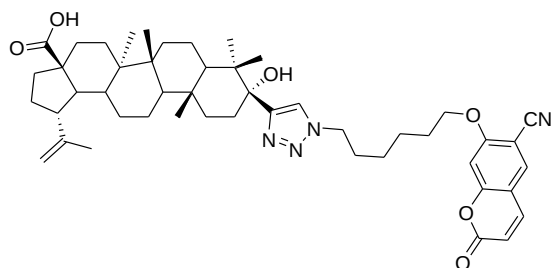
H25,H24,H26,H27,H23, 5×CH₃), 1.16-1.32 (25H, м, CH, CH₂), 1.58 (3H, с, H30), 1.75 (1H, м, H12), 1.77-1.89 (4H, м, H1,H21,H22,H16), 2.09 (1H, м, H13), 2.34 (2H, м, H2'''), 2.99 (2H, м, H2, H19), 3.63 (2H, м, H3'''), 4.21 (2H, м, H1'''), 4.46 (1H, уш.с, H29), 4.60 (1H, уш.с, H29), 6.28 (1H, д, *J* 9.4, H3'), 6.87 (1H, с, H8'), 7.60 (1H, д, *J* 9.4, H4'), 7.70 (1H, с, H5'), 7.81 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.61 (C-27), 15.71 (C-26), 15.76 (C-25), 19.08 (C-30), 19.12 (C-6), 20.83 (C-24), 22.50 (C-11), 23.52 (C-12), 25.48 (C-23), 29.06 (C2'''), 29.38 (C-21), 29.91 (C-15), 30.03 (C3'''), 30.98 (C-16), 31.51 (C-7), 32.16 (C-2), 33.68 (C-22), 34.08 (C-10), 36.97 (C-13), 37.94 (C-1), 38.01 (C-8), 40.46 (C-14), 40.65 (C-19), 40.94 (C-4), 42.30 (C-9), 47.04 (C-18), 56.21 (C-5), 56.86 (C-17), 67.06 (C1'''), 75.21 (C3), 100.74 (C8'), 108.73 (C29), 112.70 (C3'), 114.26 (C4a'), 114.77 (C6'), 120.91 (CN), 125.87 (C5''), 133.60 (C4'), 141.98 (C4''), 142.24 (C5'), 151.42 (C20), 158.12 (C8a'), 159.71 (C2'), 162.32 (C7'), 179.70 (C28). Вычислено для C₄₅H₅₈N₄O₆, %: C, 71.97; H, 7.78; N, 7.46. Найдено, %: C, 71.62; H, 7.27; N, 7.30.



(1*R*,3^a*S*,5^a*R*,5^b*R*,11^a*R*)-9-(1-(3-(6-циано-2-оксо-2*H*-хромен-7-илокси)пропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-9-гидрокси-5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ин)-изоксагидро-1*H*-циклопента[*a*]хризен-3^a-карбоновая кислота 183е. Выход 75% (0.22 г), белый осадок. Т.пл. 184-185°C (этанол). [α]_D +16.1 (с

1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3417, 3079, 2942, 2859, 2229, 1724, 1625, 1560, 1382, 1294, 1162, 1137, 1012, 925, 835, 566. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 211 (4.76), 226 (4.62), 239 (4.7), 299 (4.33), 320 (4.4), 347 (3.61). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.81, 0.83, 0.93, 0.97, 1.02 (15H, все с, H25,H24,H26,H27,H23, 5×CH₃), 1.21-1.39 (25H, м, CH, CH₂), 1.66 (3H, с, H30), 1.67 (1H, м, H12), 1.88-1.92 (4H, м, H1,H21,H22,H16), 2.18 (1H, м, H13), 2.41 (2H, м, H2'''), 3.07-3.09 (2H, м, H2, H19), 3.72 (2H, м, H3'''), 4.29 (2H, м, H1'''), 4.54 (1H, уш.с, H29), 4.69 (1H, уш.с, H29), 6.36 (1H, д, *J* 9.4, H3'), 6.95 (1H, с, H8'), 7.69 (1H, д, *J* 9.4, H4'), 7.78 (1H, с, H5'), 7.89 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.44 (C-27), 15.60 (C-26), 15.65 (C-25), 17.16 (C-30), 19.00 (C-6), 21.12 (C-24), 23.20 (C-11), 23.22 (C-12), 25.44 (C-23), 28.42 (C2'''), 29.41 (C-21), 31.20 (C-15), 31.23 (C3'''), 31.30 (C-16), 34.00 (C-7), 34.02 (C-2), 34.04 (C-22), 36.91 (C-10), 37.12 (C-13), 38.45 (C-1), 38.50 (C-8), 40.45 (C-14), 40.65 (C-19), 40.94 (C-4), 47.98 (C-9), 49.75 (C-18), 56.63 (C-5), 57.09 (C-17), 66.98 (C1'''), 75.45 (C3), 99.08 (C8'), 108.97 (C29), 112.61 (C3'), 114.80 (C4a'), 121.30 (C6'), 125.39 (C5''), 133.52 (C4'), 141.59 (C4''), 142.15 (C5'), 151.54 (C20), 158.24 (C8a'), 159.74

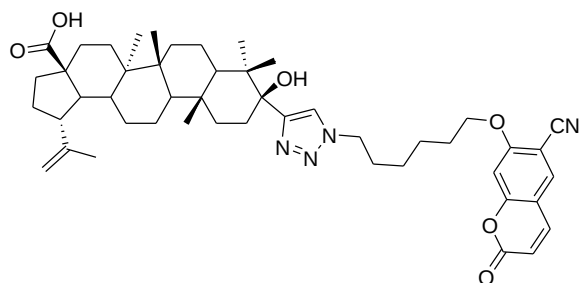
(C2'), 162.22 (C7'), 179.04 (C28). Вычислено для C₄₅H₅₈N₄O₆, %: C, 71.97; H, 7.78; N, 7.46 найдено, %: C, 72.22; H, 7.17; N, 6.89. М.в. рассч. 750, изм. 747 (ацетон).



(1R,3aS,5aR,5bR,9R,11aR)-9-(1-(6-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-илокси)гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-9-гидрокси-5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[α]хризен-3^a-карбоновая

кислота 183b. Выход 77% (0.24 г), бесцветный осадок. Т.пл. 165-166°C (этанол). [α]_D +11.3 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3432, 3081, 2933, 2859, 2231, 1724, 1623, 1502, 1384, 1292, 1137, 1093, 921, 833, 752, 646, 565. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 213 (4.82), 226 (4.68), 239 (4.74), 300 (4.39), 323 (4.48), 346 (4.02). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.70, 0.83, 0.87, 0.92, 0.97 (15H, все с, 5CH₃), 1.14-1.23 (25H, м, CH, CH₂), 1.45 (3H, с, CH₃-C20), 1.57 (4H, м, H3'',H4''), 1.80 (8H, м, H1,H21,H22,H16,2 H2'',2 H5''), 2.29-2.32 (4H, м, H13, H2), 2.96 (1H, м, H19), 3.31-3.35 (2H, м, H6''), 4.05 (2H, м, H1''), 4.45 - 4.59 (1H, уш.с., H29), 6.24 (1H, д, H6, J 9.6 Гц), 6.80 (1H, s, H-9), 7.59 (1H, д, H-5, J 9.6 Гц), 7.68 (1H, с, H-5), 7.78 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.84 (C-27), 15.51 (C-26), 16.29 (C-25), 18.32 (C-30), 19.08 (C-6), 21.21 (C-24), 23.26 (C-11), 24.11 (C-12), 24.79 (C-23), 27.48, 28.18 (C3'', 4''), 25.44 (C-21), 29.46 (C5''), 30.65 (C-15), 32.29 (C2''), 31.28 (C-16), 32.99 (C-7), 33.49 (C6''), 34.40 (C-2), 34.90 (C-22), 36.93 (C-10), 37.66 (C-13), 39.39 (C-1), 40.47 (C-8), 41.04 (C-14), 42.28 (C-19), 46.99 (C-4), 49.96 (C-9), 55.57 (C-18), 56.49 (C-5), 56.51 (C-17), 69.69 (C1''), 74.82 (C3), 100.53 (C8'), 108.71 (C29), 112.38 (C3'), 114.44 (C4a'), 114.82 (C6'), 121.40 (CN), 125.45 (C5''), 133.61 (C4'), 141.85 (C4''), 142.37 (C5'), 151.35 (C20), 158.10 (C8a'), 159.90 (C2'), 162.76 (C7'), 179.44 (C28). М/z вычислено 792.4856 (C₄₈H₆₄O₆N₄), найдено 793.0624. Вычислено, %: C, 72.70; H, 8.13; N, 7.06.

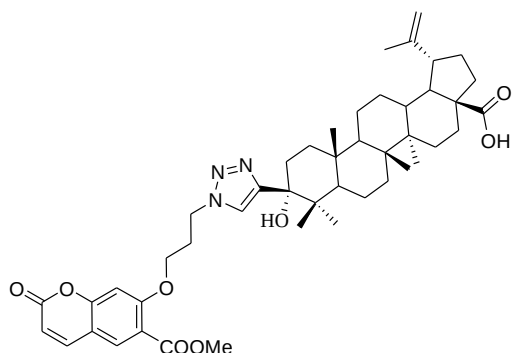
Найдено, %: C, 72.21; H, 7.69; N, 7.33.



(1R,3aS,5aR,5bR,9S,11aR)-9-(1-(6-(6-циано-2-оксо-2H-хромен-7-илокси)гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-9-гидрокси-5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[α]хризен-3^a-карбоновая кислота 183f. Выход 72% (0.22

мг), белый осадок. Т.пл. 170-171°C (этанол). [α]_D -7.5 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3432, 3081, 2937, 2859, 2233, 1725, 1706, 1625, 1604, 1502, 1386, 1292, 1137, 1093, 921, 833,

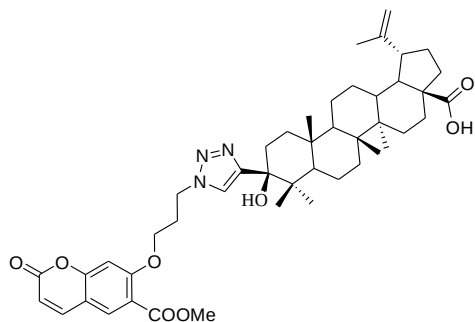
752, 646. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 213 (4.87), 226 (4.72), 239 (4.78), 298 (4.44), 323 (4.52), 340 (4.31). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.79, 0.90, 0.93, 0.97, 1.02 (15H, все с, 5CH₃), 1.21-1.30 (25H, м, CH, CH₂), 1.50 (4H, м, H3''', H4'''), 1.62 (3H, с, CH₃-C20), 1.85 (8H, м, H1, H21, H22, H16, 2 H2''', 2 H5'''), 2.35-2.42 (4H, м, H13, H2), 3.02 (1H, м, H19), 3.37-3.40 (2H, м, H6'''), 4.09 (2H, м, H1'''), 4.50 - 4.64 (1H, уш.с., H29), 6.30 (1H, д, H6, J 9.6 Гц), 6.85 (1H, s, H-9), 7.65 (1H, д, H-5, J 9.6 Гц), 7.73 (1H, с, H-5), 7.84 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.55 (C27), 15.25 (C26), 16.26 (C25), 18.62 (C30), 19.11 (C6), 21.21 (C24), 23.08 (C11), 23.45 (C12), 24.79 (C23), 25.44 (C3'''), 27.48 (C4'''), 28.18 (C21), 29.46 (C5'''), 30.65 (C15), 31.28 (C2'''), 32.71 (C16), 33.21 (C7), 33.62 (C6'''), 35.32 (C2), 35.86 (C22), 36.93 (C10), 37.66 (C13), 39.39 (C1), 40.47 (C8), 41.04 (C14), 42.26 (C4), 42.28 (C19), 46.88 (C9), 49.96 (C18), 55.49 (C5), 57.04 (C17), 70.50 (C1'''), 75.30 (C3), 99.85 (C8'), 108.71 (C29), 112.60 (C3'), 113.10 (C4a'), 113.27 (C6'), 121.40 (CN), 126.79 (C5''), 133.61 (C4'), 141.46 (C4''), 143.01 (C5'), 151.35 (C20), 158.24 (C8a'), 159.97 (C2'), 162.86 (C7'), 179.61 (C28). Вычислено для C₄₈H₆₄N₄O₆, %: C, 72.70; H, 8.13; N, 7.06 найдено, %: C, 72.77; H, 8.19; N, 7.73.



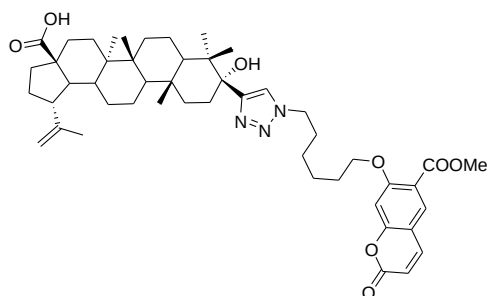
(1R,3aS,5aR,5bR,9R,11aR)-9-гидрокси-9-(1-(3-(6-метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[а]хризен-3a-карбоновая кислота 183с. Выход 65% (0.2 г), белый осадок. Т.пл. 201-202°C (этанол). $[\alpha]_{\text{D}}$ - 10.2

(с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3467, 3234, 3081, 2948, 2869, 1727, 1621, 1378, 1286, 1218, 1205, 1153, 1132, 1105, 1076, 912, 825, 786, 750. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 208 (4.5), 242 (4.32), 267 (3.94), 321 (4.26), 357 (3.43). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.73, 0.84, 0.88, 0.95, 1.00 (15H, все с, H25, H24, H26, H27, H23, 5×CH₃), 1.04-1.06 (2H, м, H5, H9), 1.08-1.22 (15H, м, CH, CH₂), 1.59 (3H, с, H30), 1.78-1.90 (10H, м, H1, H12, H21, H22, H16, 2 H2'''), 2.19-2.23 (1H, м, H13), 3.31-3.37 (2H, м, H3'''), 3.82 (3H, с, OCH₃), 4.03 (2H, м, H1'''), 4.47 (1H, уш.с, H29), 4.61 (1H, уш.с, H29), 6.21 (1H, д, J 9.8, H3'), 6.78 (1H, с, H8'), 7.60 (1H, д, J 9.8, H4'), 7.93 (1H, с, H5'), 8.00 (1H, с, H5''). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.37 (C27), 15.36 (C26), 16.34 (C25), 18.27 (C30), 19.12 (C6), 20.06 (C24), 22.26 (C12), 23.26 (C23), 25.41 (C21), 29.51 (C11), 30.45 (C15), 30.69 (C2'''), 31.26 (C7), 31.29 (C16), 32.25 (C3'''), 32.79 (C2), 33.34 (C22), 34.18 (C10), 36.35 (C13), 37.01 (C1), 37.47 (C8), 40.51

(C14), 41.20 (C4), 42.34 (C9), 47.05 (C19), 49.30 (C18), 52.96 (OMe), 56.23 (C5), 56.56 (C17), 68.64 (C1'''), 74.30 (C3), 100.65 (C8'), 107.13 (C29), 111.63 (C3'), 113.77 (C4a'), 117.22 (C6'), 125.82 (C5''), 132.03 (C4'), 139.71 (C4''), 143.20 (C5'), 151.16 (C20), 157.71 (C8a'), 160.52 (C2'), 161.28 (C7'), 165.18 (COOMe), 179.55 (C28). Вычислено для C₄₆H₆₁N₃O₈, %: C, 70.47; H, 7.84; N, 5.36 найдено, %: C, 70.11; H, 8.09; N, 5.13.

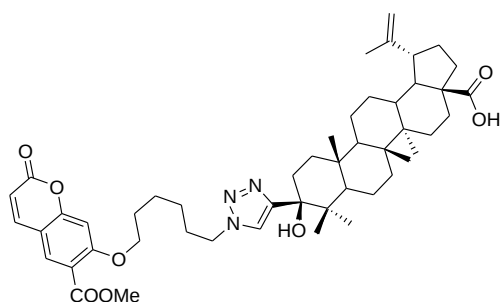


(1R,3^aS,5^aR,5^bR,11^aR)-9-гидрокси-9-(1-(3-(6-(метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1H-циклопента[α]хризен-3^a-карбоновая кислота 183g. Выход 68% (0.2 г), белый осадок. Т.пл. 208-209°C (этанол). [α]_D +9.6 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3467, 2975, 2968, 2948, 2869, 1741, 1718, 1621, 1446, 1378, 1286, 1218, 1205, 1153, 1132, 1105, 1076, 912, 825, 786, 750. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 205 (4.5), 242 (4.32), 268 (3.93), 319 (4.25), 323 (4.25), 343 (3.97). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.85, 0.91, 0.95, 1.00, 1.06 (15H, все с, H₂₅,H₂₄,H₂₆,H₂₇,H₂₃, 5×CH₃), 1.11-1.13 (2H, м, H₅,H₉), 1.15-1.41 (15H, м, CH, CH₂), 1.70 (3H, с, H₃₀), 1.76-1.96 (10H, м, H₁, H₁₂, H₂₁,H₂₂,H₁₆,2 H_{2'''}), 2.25-2.29 (1H, м, H₁₃), 3.37-3.40 (2H, м, H_{3'''}), 3.88 (3H, с, OCH₃), 4.09 (2H, м, H_{1'''}), 4.54 (1H, уш.с, H₂₉), 4.68 (1H, уш.с, H₂₉), 6.27 (1H, д, J 9.8, H_{3'}), 6.85 (1H, с, H_{8'}), 7.67 (1H, д, J 9.8, H_{4'}), 7.95 (1H, с, H_{5'}), 8.06 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.41 (C₂₇), 15.56 (C₂₆), 15.70 (C₂₅), 18.38 (C₃₀), 19.12 (C₆), 19.71 (C₂₄), 22.90 (C₁₂), 23.93 (C₂₃), 25.54 (C₂₁), 29.12(C₁₁), 29.56 (C₁₅), 30.45 (C_{2'''}), 31.85 (C₇), 32.37 (C₁₆), 32.79 (C_{3'''}), 33.18 (C₂), 33.30 (C₂₂), 36.79 (C₁₀), 37.89 (C₁₃), 38.05 (C₁), 38.08 (C₈), 41.04 (C₁₄), 41.20 (C₄), 42.68 (C₉), 47.05 (C₁₉), 49.30 (C₁₈), 52.96 (OMe), 56.76 (C₅), 56.99 (C₁₇), 69.04 (C_{1'''}), 73.15 (C₃), 99.80 (C_{8'}), 107.00 (C₂₉), 113.26 (C_{3'}), 113.77 (C_{4a'}), 117.22 (C_{6'}), 125.46 (C_{5''}), 132.86 (C_{4'}), 142.49 (C_{4''}), 143.20 (C_{5'}), 152.32 (C₂₀), 158.05 (C_{8a'}), 160.52 (C_{2'}), 161.60 (C_{7'}), 165.58 (COOMe), 179.49 (C₂₈). M/z вычислено 783.9912 (C₄₆H₆₁O₈N₃), найдено 784.0073. Вычислено, %: C, 70.47; H, 7.84; N, 5.36 найдено, %: C, 70.41; H, 7.99; N, 5.04. C₄₆H₆₁N₃O₈.



(1R,3^aS,5^aR,5^bR,9R,11^aR)-9-гидрокси-9-(1-(6-(6-(метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси)гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-

5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)- изоксагидро-1*H*-циклопента[*a*]хризен-3^a-карбоновая кислота 183d. Выход 60% (0.198 г), белый осадок. Т.пл. 217-218°C (изопропиловый спирт). $[\alpha]_D -3.8$ (*c* 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3479, 3467, 3066, 2941, 2861, 1729, 1621, 1444, 1373, 1286, 1218, 1205, 1153, 1132, 1105, 970, 825, 750, 626. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (*I*_{г_е): 206 (4.51), 212 (4.51), 242 (4.32), 268 (3.94), 323 (4.27), 354 (3.71), 367 (3.23). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.79, 0.84, 0.88, 0.90, 0.94 (15H, все с, H₂₅,H₂₄,H₂₆,H₂₇,H₂₃, 5×CH₃), 1.19-1.22 (2H, м, H₅,H₉), 1.39-1.46 (15H, м, CH, CH₂), 1.58 (3H, с, H₃₀), 1.60-1.63 (1H, м, H₁₂), 1.78-1.83 (8H, м, H₁,H₂₁,H₂₂,H₁₆,2 H_{2'''},2 H_{5'''}), 2.17-2.22 (1H, м, H₁₃), 2.37-2.48 (4H, м, H_{3'''},H_{4'''}), 3.19-3.21 (2H, м, H_{6'''}), 3.81 (3H, с, OCH₃), 4.00 (2H, м, H_{1'''}), 4.49 (1H, уш.с, H₂₉), 4.60 (1H, уш.с, H₂₉), 6.19 (1H, д, *J* 9.8, H_{3'}), 6.77 (1H, с, H_{8'}), 7.59 (1H, д, *J* 9.8, H_{4'}), 7.91 (1H, с, H_{5'}), 7.97 (1H, с, H_{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.01 (C₂₇), 15.87 (C₂₆), 16.25 (C₂₅), 17.26 (C₃₀), 18.29 (C₆), 19.07 (C₂₄), 21.78 (C₁₁), 22.29 (C₁₂), 23.52 (C₂₃), 24.85 (C_{3'''}), 28.44 (C_{4'''}), 28.54 (C₂₁), 29.46 (C_{5'''}), 30.31 (C₁₅), 30.70 (C_{2'''}), 31.27 (C₁₆), 32.15 (C₇), 32.82 (C_{6'''}), 33.37 (C₂), 34.17 (C₂₂), 35.43 (C₁₀), 36.99 (C₁₃), 38.17 (C₁), 41.04 (C₈), 41.55 (C₁₄), 42.26 (C₄), 46.94 (C₉), 46.96 (C₁₉), 51.11 (C₁₈), 51.99 (OMe), 56.01 (C₅), 56.77 (C₁₇), 69.10 (C_{1'''}), 74.26 (C₃), 100.60 (C_{8'}), 108.82 (C₂₉), 111.46 (C_{3'}), 112.22 (C_{4a'}), 113.57 (C_{6'}), 125.43 (C_{5''}), 131.88 (C_{4'}), 139.64 (C_{4''}), 143.18 (C_{5'}), 151.20 (C₂₀), 157.67 (C_{8a'}), 160.50 (C_{2'}), 161.45 (C_{7'}), 165.28 (COOMe), 178.30 (C₂₈). *M/z* вычислено 826.0883 (C₄₉H₆₇O₈N₃) найдено 826.5803. Вычислено для C₄₉H₆₇N₃O₈, %: C, 71.24; H, 8.18; N, 5.09 найдено, %: C, 71.12; H, 8.32; N, 5.23.}



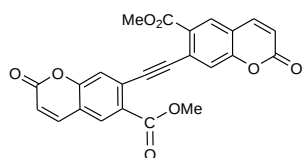
(1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,11*aR*)-9-гидрокси-9-(1-(6-(6-метоксикарбонил)-2-оксо-2*H*-хромен-7-илокси)гексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5^a,5^b,8,8,11^a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-изоксагидро-1*H*-циклопента[*a*]хризен-3^a-карбоновая кислота 183h. Выход 62% (0.2 г),

белый осадок. Т.пл. 211-212°C (изопропиловый спирт). $[\alpha]_D +11.2$ (*c* 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3511, 3486, 2941, 2861, 1724, 1619, 1579,1376, 1286, 1218, 1205, 1153, 1105, 1076, 825, 750 . УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (*I*_{г_е): 206 (4.48), 212 (4.49), 242 (4.28), 269 (3.93), 320 (4.25), 346 (3.86). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.89, 0.94, 0.97, 0.98, 1.10 (15H, все с, H₂₅,H₂₄,H₂₆,H₂₇,H₂₃, 5×CH₃), 1.26-1.28 (2H, м, H₅,H₉), 1.45-1.58 (15H, м, CH, CH₂), 1.61-1.63 (1H, м, H₁₂), 1.68 (3H, с, H₃₀), 1.88-1.92 (8H, м, H₁,H₂₁,H₂₂,H₁₆,2}

H2''', 2 H5'''), 2.28-2.31 (1H, м, H13), 2.44-2.50 (4H, м, H3''', H4'''), 3.29-3.30 (2H, м, H6'''), 3.90 (3H, с, OCH₃), 4.08 (2H, м, H1'''), 4.56 (1H, уш.с, H29), 4.69 (1H, уш.с, H29), 6.25 (1H, д, *J* 9.8, H3'), 6.86 (1H, с, H8'), 7.68 (1H, д, *J* 9.8, H4'), 7.98 (1H, с, H5'), 8.03 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 14.89 (C27), 15.43 (C26), 15.54 (C25), 17.12 (C30), 18.49 (C6), 19.37 (C24), 22.04 (C11), 22.54 (C12), 23.78 (C23), 25.28 (C3'''), 28.65 (C4'''), 28.70 (C21), 29.52 (C5'''), 29.77 (C15), 30.96 (C2'''), 31.04 (C16), 32.65 (C7), 32.67 (C6'''), 33.08 (C2), 33.57 (C22), 35.68 (C10), 37.71 (C13), 38.27 (C1), 41.30 (C8), 41.81 (C14), 42.51 (C4), 47.22 (C9), 48.87 (C19), 50.74 (C18), 53.19 (OMe), 56.32 (C5), 56.60 (C17), 69.18 (C1'''), 73.83 (C3), 97.82 (C8'), 105.03 (C29), 113.18 (C3'), 113.86 (C4a'), 117.52 (C6'), 123.63 (C5''), 129.61 (C4'), 139.90 (C4''), 144.29 (C5'), 152.65 (C20), 158.24 (C8a'), 160.76 (C2'), 161.78 (C7'), 165.46 (COOMe), 179.30 (C28). Вычислено для C₄₉H₆₇N₃O₈, %: C, 71.24; H, 8.18; N, 5.09 найдено, %: C, 71.12; H, 8.32; N, 5.23.

Реакции азид-алкин циклоприсоединения в синтезе кумарин-фурукумариновых гибридов с триазольным, алкильным или ацетиленовым линкером

Синтез 7,7' – замещенных димерных кумаринов 184а-с. Общая методика. К перемешиваемому раствору трифлата пеурутеницина **108а** или трифлата 6-цианоумбеллиферона **108b** (0.3 ммоль) в 3 мл ДМФА в токе аргона последовательно добавили 7-этинил-6-метоксикарбонилкумарин **147а** или 7-этинил-6-цианокумарин **147b** (0.3 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 мол %, 0.020 г), CuI (5 мол %, 0.004 г) и Et₃N (0.39 ммоль, 0.06 мл). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 120°C (контроль ТСХ), затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизации из диэтилового эфира получали соответствующие 7,7'-(этин-1,2-диил)бискумарины **184а-с**.



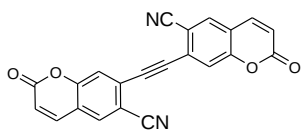
7,7'-(этин-1,2-диил)бис-[6-(метоксикарбонил)-2H-хромен-2-он]

184а. Выход 84% (0.11 г), желтый осадок. Т.пл.: 176-177°C (эфир).

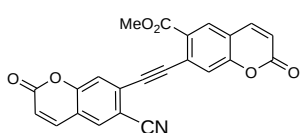
ИК спектр, ν, см⁻¹: 3437, 3060, 2952, 2922, 2850, 2094, 1732, 1674,

1622, 1581, 1436, 1394, 1373, 1299, 1236, 1213, 1143, 1112, 945, 902, 827, 754, 692, 628. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 382 (3.34), 331 (3.80), 245 (4.11), 223 (4.15). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.99 (6H, с, 2×CH₃), 6.27 (2H, д, H-3,3', *J*=9.7), 6.87 (2H, с, H-8,8'), 7.61 (2H, д, H-4,4', *J*=9.7), 8.01 (2H, с, H-5,5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 52.72 (2×CH₃), 104.76 (C10, C11), 114.07 (C3, C3'), 123.08 (C8, C8'), 128.41 (C7, C7'), 128.57 (C4a, C4a'), 130.65 (C5, C5'), 131.95 (C6, C6'), 132.10 (C4, C4'), 142.96 (C8a, C8a'), 164.20

(C2, C2', 2x(C=O)), 173.10 (C9a, C9a'). M/z вычислено для [C₂₄H₁₄O₈] 430.0683, найдено 430.0691. Вычислено, %: C, 66.98; H, 3.28; найдено: C, 67.12; H, 3.07.

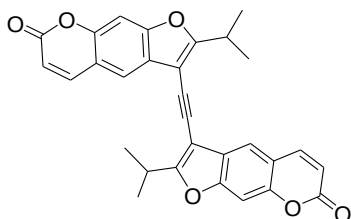


7,7'-(этин-1,2-диил)бис-(6-циано-2H-хромен-2-он) 184b. Выход 75% (0.09 г), желтый осадок. Т.пл.: 189-190°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2966, 2924, 2852, 2225, 2112, 1683, 1628, 1605, 1580, 1464, 1425, 1305, 1247, 1240, 1217, 1135, 1101, 1074, 914, 906, 870, 831, 750, 700. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 355 (3.35), 326 (3.56), 310 (3.68), 284 (3.81), 273 (3.86). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 6.49 (2H, д, H-3,3', J=9.7); 7.35 (2H, с, H-8,8'); 7.68 (2H, д, H-4,4', J=9.7); 7.92 (2H, с, H-5,5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 94.64 (C10,11), 113.47 (C3, C3'), 117.79 (C8, C8'), 118.11 (C7, C7'), 119.65 (C4a, C4a'), 120.26 (C5, C5'), 124.91 (C6, C6'), 142.43 (C4, C4'), 156.11 (C8a, C8a'), 157.40 (C2, C2', 2x(C=O)). M/z вычислено для [C₂₂H₈N₂O₄] 364.3112, найдено 364.3122. Вычислено, %: C, 72.53; H, 2.21; N, 7.69; найдено: C, 72.83; H, 2.24; N, 7.47.



6-циано-7-[[6-(метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-

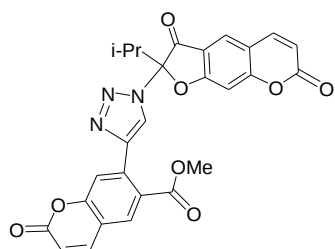
ил]этинил}-2H-хромен-2-он 184c. Выход 65% (0.087 г), зеленый осадок. Т.пл.: 185-186°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3060, 2954, 2924, 2862, 2227, 2110, 1732, 1676, 1625, 1602, 1579, 1500, 1454, 1433, 1299, 1238, 1213, 1142, 1112, 1071, 1047, 900, 869, 827, 796, 756, 732. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 224(4.1), 245(4.16), 292(3.73), 324(3.74), 337(3.71). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 3.86 (3H, с, CH₃), 6.16 (1H, д, H-3, J=9.7), 6.44 (1H, д, H-3', J=9.7), 6.74 (1H, с, H-8), 7.15 (1H, с, H-8'), 7.75 (1H, д, H-4, J=9.7), 7.88 (1H, д, H-4', J=9.7), 8.21 (1H, с, H-5), 8.49 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 52.68 (OCH₃), 89.26 (C10), 93.78 (C11), 111.59 (C8'), 112.95 (C3'), 113.79 (C3), 115.11 (C4a'), 118.11 (C8), 118.43 (C7), 119.97 (C4a), 120.58 (C5), 125.23 (C6), 127.46 (C6'), 128.57 (C7'), 132.60 (C5'), 142.06 (C4'), 142.75 (C4), 156.43 (C8a, C8a'), 157.72 (C2 (C=O)), 158.71 (C2' (C=O)), 162.88 (C9a). M/z вычислено для [C₂₃H₁₁NO₆] 397.0653, найдено 397.0646. Вычислено, %: C, 69.52; H, 2.79; N, 3.53, найдено: C, 69.76; H, 2.89; N, 3.43.



3,3'-(этин-1,2-диил)бис-(2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он) 185. К раствору 0.1 г (0.25 ммоль) трифлата ореозелона **100** и 3-этинил-2-изопропилпсоралена **102a** (0.63 г, 0.25 ммоль) в 5 мл бензола добавили в токе аргона CuI (0.0015 г, 2 мол %), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.011 г, 4 мол%) и Et₃N (0.045 мл, 0.3

ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч при 80°C, затем охладили, добавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5×4 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии остатка на силикагеле (элюент – хлороформ) выделили продукт **185** с выходом 58% (0.07 г) в виде зеленого осадка. Т.пл.: 162-163°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3155, 3064, 2978, 2939, 2839, 2112, 1736, 1680, 1626, 1581, 1556, 1488, 1472, 1423, 1388, 1352, 1246, 1225, 1202, 1142, 1122, 1094, 1050, 1022, 984, 960, 943, 916, 900, 825, 791, 750, 735, 692. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.85 (6H, д, 2'CH₃, J=6.8), 1.25 (6H, д, 2'CH₃, J=6.8), 2.42 (2H, м, CH-i-Pr), 6.29 (2H, д, H-6,6', J=9.6), 6.92 (2H, с, H-9,9'), 7.62 (2H, д, H-5,5', J=9.6), 7.82 (2H, с, H-4,4'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 16.75, 17.61 ((CH₃)₂CH), 36.56 d ((CH₃)₂CH), 86.81 (C≡C), 98.92 (C3), 101.74 (C9), 115.51 (C6), 115.76 (C3a), 118.81 (C4a), 125.98 (C4), 143.09 (C5), 152.56 (C2), 158.95 (C9a), 161.21 (C8a), 169.70 (C=O). Вычислено для C₃₀H₂₂O₆, %: C, 75.30; H 4.63; найдено: C 75.11; H 4.84. М.в. рассчитано: 478, найдено: 476.

Общая методика синтеза соединений 186a,b и 187. К раствору 2-азидоорезелона **20** (0.1 г, 0.35 ммоль) в хлористом метиле (10 мл) последовательно добавили раствор аскорбата (0.0105 г, 15 мол%, 0.0525 ммоль) и CuSO₄·5H₂O (0.004 г, 5 мол%, 0.017 ммоль) в 5 мл воды. В последнюю очередь внесли соответствующий ацетилен: 6-карбокси-7-этинилкумарин **147a**, 6-циано-7-этинилкумарин **147b** или 3-этинил-2-изопропилпсорален **102a** (0.39 ммоль) и оставили смесь при перемешивании на 3 ч при комнатной температуре и на 1 ч при 40°C. По окончании времени реакции раствор охладили, добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4 × 10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. После перекристаллизации из диэтилового эфира получали соответствующие димерные продукты **186a,b** и **187**.

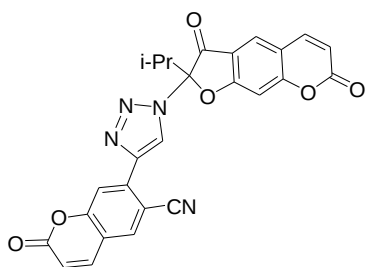


2-Изопропил-2-[4-(6-метоксикарбонил-2-оксо-2H-хромон-7-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2H-фуоро[3,2-g]хромон-3,7-дион

186a. Выход 68% (0.041 г), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3109, 3076, 2972, 2927, 2877, 2856, 1730, 1624, 1577, 1497, 1481, 1391, 1352, 1300, 1288, 1254, 1240, 1188, 1121, 1096, 1074, 1010,

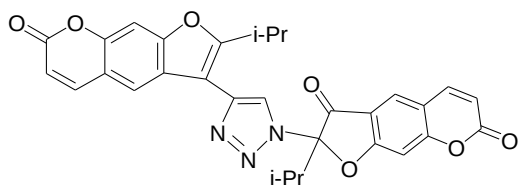
972, 941, 922, 866, 827, 750, 744, 733, 710, 680, 650. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 202 (4.38), 226 (4.25), 256 (4.62), 267 (4.53), 307 (3.97), 349 (4.07). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.88 (3H, д, J = 7.0, CH₃), 1.10 (3H, д, J = 7.0, CH₃), 2.18–2.31 (1H, м, CH(CH₃)₂),

3.95 (3H, с, OCH₃), 6.34 (1H, д, J = 9.6, H-3"), 6.44 (1H, д, J = 9.5, H-6), 6.80 (1H, с, H-9), 7.00 (1H, с, H-8"), 7.59 (1H, д, J = 9.5, H-5), 7.71 (1H, д, J = 9.6, H-4"), 7.84 (1H, с, H-4), 7.98 (1H, с, H-5"), 8.05 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 15.6 (CH₃), 15.8 (CH₃), 22.6 (CH(CH₃)₂), 62.1 (OCH₃), 100.6 (C-2), 100.9 (C-9), 112.0 (C-3"), 112.8 (C-5"), 114.8 (C-4a), 115.2 (C-6), 116.9 (C-3a), 124.1 (C-4a"), 125.3 (C-4), 126.8 (C-8"), 127.8 (C-5'), 129.9 (C-6"), 137.1 (C-7"), 141.7 (C-4'), 143.5 (C-5), 144.7 (C-4"), 158.8 (C-9a), 159.8 (C-8a), 161.7 (C-2"), 166.4 (C-8a"), 170.0 (C=O), 171.9 (C-7), 194.2 (C-3). Вычислено для C₂₇H₁₉N₃O₈, %: С 63.16; Н 3.73; N 8.18 найдено, % С 63.03; Н 3.80; N 8.13.



6-циано-7-(1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксо-2H-хромен 186b.

Выход 75% (0.126 г), желтый осадок. Т.пл.: 115-116°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3086, 3051, 2974, 2920, 2881, 2851, 2363, 2234, 1742, 1708, 1625, 1575, 1502, 1479, 1390, 1354, 1288, 1263, 1229, 1204, 1153, 1138, 1121, 1099, 1074, 1022, 972, 939, 922, 866, 829, 777, 743, 710. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.91 (3H, д, CH₃, J=6.8), 1.18 (3H, д, CH₃, J= 6.8), 2.32 (1H, м, CH-i-Pr), 6.29 (1H, д, H-6, J=9.6), 6.50 (1H, д, H-3', J=9.7), 6.84 (1H, с, H-9), 7.02 (1H, с, H-8'), 7.73 (1H, д, H-4', J=9.7), 7.76 (1H, с, H-5'), 7.86 (1H, д, H-5, J=9.6), 7.96 (1H, с, H-4), 7.98 (1H, с, H-5"). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 15.5 (CH₃), 15.7 (CH₃), 22.5 (CH), 100.5 (C), 100.9 (CH), 111.9 (C), 112.9 (CH), 114.9 (C), 115.2 (CH), 117.4 (C), 124.0 (C), 124.3 (C), 125.3 (CH), 129.8 (CH), 132.2 (C), 137.1 (CH), 141.7 (CH), 142.9 (CH), 144.7 (CH), 158.8 (C), 159.7 (C), 161.6 (C), 166.3 (C), 169.9 (C), 171.8 (C), 191.7 (C). Вычислено для C₂₆H₁₆N₄O₆, %: С, 65.00; Н, 3.36; N, 11.66; найдено: С, 65.22; Н, 3.32; N, 11.41. М.в. вычислено: 480; найдено: 482.



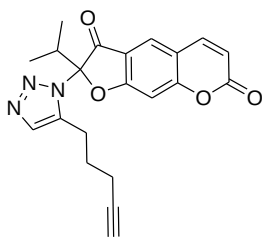
2-изопропил-2-{4-(2-изопропил-7-оксо-7H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 187.

Выход 63% (0.086 г), зеленый осадок. Т.пл.: 119-120°C (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 2974, 2938, 2880, 2841, 2797, 1732, 1682, 1624, 1579, 1479, 1458, 1433, 1390, 1352, 1319, 1286, 1248, 1213, 1198, 1138, 1121, 1097, 1067, 1028, 1010, 981, 941, 922, 887, 870, 824, 798, 780, 731, 698. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.86 (3H, д, CH₃, J=6.8), 1.10 (3H, д, CH₃, J=6.8), 1.16 (3H, д, CH₃, J=6.8), 1.34 (3H, д, CH₃, J=6.8), 2.32 (1H, м, CH-i-Pr), 3.23 (1H, м, CH-i-Pr), 6.35 (1H, д, H-6, J=9.8), 6.38 (1H, д, H-6', J=9.7), 7.04 (1H, с, H-9), 7.37 (1H, с, H-9'), 7.71 (1H, д, H-5', J=9.7), 7.56 (1H, с, H-5'), 7.81 (1H, д, H-

5, $J=9.8$), 7.84 (1H, с, H-5), 7.99 (1H, с, H-5"). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.5 (CH_3), 15.6 (CH_3), 15.7 (CH_3), 15.8 (CH_3), 20.2 (CH), 25.8 (CH), 100.3 (CH), 100.4 (C), 103.9 (C), 108.8 (C), 115.1 (CH), 115.2 (C), 116.6 (CH), 116.9 (C), 125.3 (CH), 128.5 (CH), 131.4 (CH), 131.9 (CH), 143.1 (CH), 143.5 (CH), 146.3 (C), 147.1 (C), 152.1 (C), 156.8 (C), 158.8 (C), 160.3 (C), 161.6 (C), 171.1 (C), 171.8 (C), 194.3 (C). Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$, %: C, 67.03; H, 4.31; N, 7.82; найдено: C, 67.17; H, 4.40; N, 7.65. М.в. вычислено: 537; найдено: 538.

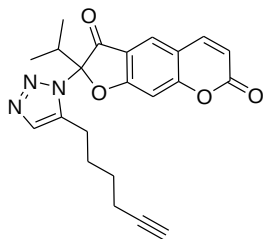
Общая методика синтеза моноалкинов 189а-с. Раствор 2-азидоорезелона **20** (1.7 ммоль) в 10 мл хлористого метилена смешали с раствором аскорбата натрия (15 мол%, 0.255 ммоль) и $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 мол%, 0.085 ммоль) в 10 мл воды, в последнюю очередь прибавили соответствующий терминальный диалкин **188а-с** (0.85 ммоль) и оставили реакционную смесь при перемешивании на 5 ч при 40°C. По окончании времени реакции к реакционной смеси добавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в

вакууме. После перекристаллизации из эфира выделили соединения **189а-с**.



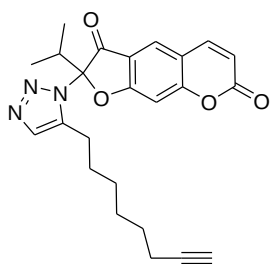
2-изопропил-2-(4-(пент-4-инил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 189а. Выход 66% ((0.420 г), коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3120, 2981, 2932, 2867, 2140, 1741, 1678, 1600, 1584, 1461, 1446, 1381, 1363, 1295, 1269, 1210, 1169, 1120, 1058,

964, 953, 909, 889, 792, 749. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 231 (3.91), 282 (3.58), 320 (3.52), 348 (3.43). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3), 0.95 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3), 1.40 (2H, м, CH_2-7'), 1.85 (1H, с, H-10'), 2.06 (2H, м, CH_2-6'), 2.55 (2H, м, CH_2-8'), 3.06 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.28 (1H, д, $J = 9.6$, H-6), 6.99 (1H, с, H-9), 7.39 (1H, с, H-4), 7.67 (1H, д, $J = 9.6$, H-5), 7.82 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.39, 15.79 (Me), 19.54 (CH_2-1'), 28.10, 28.24 ($\text{CH}_2-2',3'$), 33.74 ($\text{CH}(\text{Me})_2$), 69.24 (C1b), 82.28 (C1a), 98.37 (C2), 100.37 (C9), 115.36 (C3a), 115.78 (C6), 116.97 (C4a), 126.68 (C4), 127.46 (C5'), 137.36 (C4'), 145.85 (C5), 161.18 (C8a), 164.00 (C9a), 173.63 (C7), 191.52 (C3).. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$, %: C, 66.83; H, 5.07; N, 11.13; найдено: C, 67.01; H, 5.12; N, 10.88.



2-(4-(гекса-5-инил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-изопропил-2H-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 189b. Выход 62% (0.415 г), желтый осадок. Т.пл. 111–112°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2971, 2828, 2856, 2115, 1735, 1673, 1625, 1579, 1481, 1438, 1388, 1351, 1230, 1126,

1091, 1037, 997, 962, 946, 865, 825, 750. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 221 (4.12), 255 (4.47), 292 (3.98), 308 (3.89), 351 (4.03). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89 (3H, д, J = 7.0, CH_3), 1.03 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}8'$), 1.12 (3H, д, J = 7.0, CH_3), 1.24 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}7'$), 1.92 (1H, с, H-11'), 2.14 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}6'$), 2.30 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.40 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}9'$), 6.35 (1H, д, J = 9.6, H-6), 7.02 (1H, с, H-9), 7.43 (1H, с, H-4), 7.69 (1H, д, J = 9.6, H-5), 7.84 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 14.88, 15.28 (Me), 17.82, 27.59, 27.70, 27.73 ($\text{CH}_2\text{2}', 3' 4'$), 33.24 ($\text{CH}(\text{Me})_2$), 68.73 (C1b), 81.77 (C1a), 97.86 (C2), 100.58 (C9), 114.86 (C3a), 115.28 (C6), 116.08 (C4a), 125.44 (C4), 126.95 (C5'), 136.85 (C4'), 144.73 (C5), 162.36 (C8a), 165.59 (C9a), 173.12 (C7), 191.01 (C3). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. %: C, 67.51; H, 5.41; N, 10.74; найдено: C, 67.17; H, 5.21; N, 10.72.

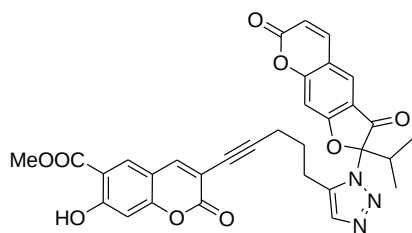


2-изопропил-2-(4-(окт-7-инил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2H-

фуру[3,2-*g*]хромен-3,7-дион 189с. Выход 74% (0.527 г), желтый осадок. Т.пл. 121–122°C (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3143, 3084, 2976, 2935, 2858, 2113, 1735, 1627, 1581, 1481, 1419, 1390, 1352, 1286, 1226, 1128, 1093, 1039, 997, 947, 866, 825, 739. УФ спектр, λ_{max} , нм

($\lg \epsilon$): 221 (4.16), 255 (4.5), 294 (4.00), 307 (3.94), 339 (4.05), 351 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.94 (3H, д, J = 7.0, CH_3), 0.97 (3H, д, J = 7.0, CH_3), 1.27 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}8'$), 1.34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}9'$), 1.46 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}10'$), 1.55 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}7'$), 1.89 (1H, с, H-13'), 2.12 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}6'$), 2.60 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-}11'$), 3.09 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.32 (1H, д, J = 9.6, H-6), 7.04 (1H, с, H-9), 7.44 (1H, с, H-4), 7.72 (1H, д, J = 9.6, H-5), 7.87 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.13, 15.54 (Me), 18.07, 27.84, 27.89, 27.95, 28.27, 28.41 ($\text{CH}_2\text{2}', 3' 4' 5', 6'$), 33.49 ($\text{CH}(\text{Me})_2$), 68.14 (C1b), 84.37 (C1a), 98.12 (C2), 100.84 (C9), 115.11 (C3a), 115.53 (C6), 116.33 (C4a), 125.70 (C4), 128.35 (C5'), 137.73 (C4'), 143.09 (C5), 158.53 (C8a), 161.44 (C9a), 171.39 (C7), 191.62 (C3). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, %: C, 68.72; H, 6.01; N, 10.02; [M] 419; найдено: C, 69.08; H, 6.06; N, 10.27; M= 419.

Реакция Соногаширы соединений 189а-с с 3-бромпеурутеницином 119. Общая методика. К раствору 3-бромпеурутеницина **119** (0.1 г, 0.34 ммоль) в 5 мл бензола в токе аргона добавили соответствующий алкин **189а-с** (0.54 ммоль), CuI (0.006 г, 10 мол%), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.012 г, 5 мол%) и Et_3N (0.076 мл, 0.44 ммоль; 1.3 экв.). Реакционную смесь перемешивали 14 ч при 80°C. По окончании времени реакции реакцию смесь охладили, разбавили 5 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (5x4 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) выделяли продукты **190а-с**.

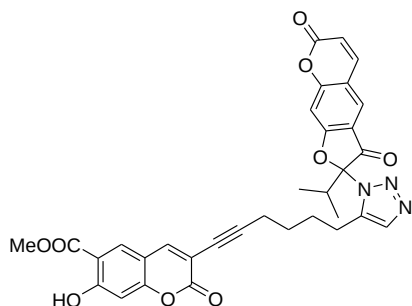


метил 7-гидрокси-3-(5-(1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-пент-1-инил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат

190a. Выход 52% (0.105 г), коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350, 3200, 2981, 2932, 2867, 2254, 1741, 1678,

1620, 1600, 1580, 1461, 1446, 1381, 1363, 1295, 1269, 1210, 1169, 1120, 1096, 1058, 964, 953, 889, 792, 735, 723. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 234 (4.41), 256 (4.44), 273 (4.31), 310 (4.09), 339 (4.14), 354 (4.08). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.99, 1.02 (6H, оба д, J = 7.0, 2xCH₃), 1.60, 2.18, 2.65 (2H, м, CH₂-6',7',8'), 3.13 (1H, м, CH(CH₃)₂), 3.97 (3H, с, OCH₃), 6.37 (1H, д, J = 9.8, H-6), 6.84 (1H, с, H-8''), 7.08 (1H, с, H-9), 7.48 (1H, д, J = 9.8, H-5), 7.76 (1H, с, H-4), 7.71, 7.74 (2H, оба с, H-4'',5''), 7.97 (2H, уш.с., H-5', OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.02, 15.43 (Me), 20.04, 32.42, 34.74 (CH₂ - 6',7',8'), 20.04 (CH(Me)₂), 55.67 (OMe), 69.97 (C1b), 85.70 (C1a), 98.08 (C2), 99.98 (C9), 104.31 (C8''), 107.23 (C4a''), 110.22 (C6''), 112.26 (C3a''), 115.08 (C6), 115.98 (C3a), 116.32 (C4a), 125.51 (C4), 128.21 (C5'), 130.68 (C4''), 139.73 (C4'), 142.87 (C5''), 143.80 (C5), 156.05 (C8a''), 157.48 (C8a), 158.46 (C9a), 161.41 (C2'), 161.99 (C7'), 168.88 (COOMe), 171.37 (C7), 192.50 (C3). Вычислено для C₃₂H₂₅N₃O₉, %: C, 64.54; H, 4.23; N, 7.06; [M] 598; найдено: C, 64.58,

H, 4.36, N, 7.07; M= 595.

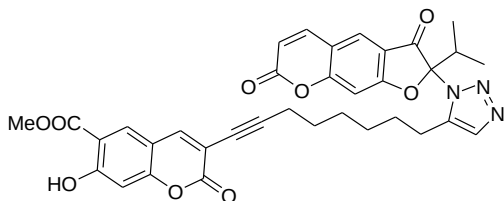


метил 7-гидрокси-3-(6-(1-(2-изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фуоро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-гекс-1-инил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат

190b. Выход 57% (0.118 г), желтый осадок. Т.пл. 126–127°C (эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3388, 3139, 3049, 2929, 2856, 2235, 1735, 1673, 1626, 1579, 1481, 1439, 1388, 1352,

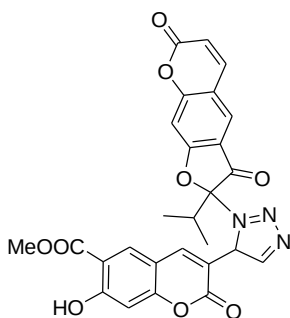
1288, 1230, 1163, 1126, 1091, 1037, 997, 962, 946, 865, 825, 750, 737. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 234 (4.39), 256 (4.43), 273 (3.81), 309 (4.09), 339 (4.13), 352 (3.62). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.98, 1.04 (6H, оба д, J = 7.0, 2xCH₃), 1.44–1.53 (4H, м, CH₂-7',8'), 2.14 (2H, м, CH₂-6'), 2.64 (2H, м, CH₂-9'), 3.13 (1H, м, CH(CH₃)₂), 3.95 (3H, с, OCH₃), 6.35 (1H, д, J = 9.8, H-6), 6.92 (1H, с, H-8''), 7.07 (1H, с, H-9), 7.64 (1H, д, J = 9.8, H-5), 7.71, 7.74 (2H, оба с, H-4'',5''), 7.88 (1H, с, H-4), 7.97 (1H, с, H5'). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.62, 16.03 (Me), 19.41, 32.46, 33.01, 36.72 (CH₂-6',7',8', 9'), 25.67 (CH(Me)₂), 54.17 (OMe), 70.57 (C1b), 88.54 (C1a), 98.67 (C2), 100.58 (C9), 104.91 (C8''), 108.84 (C4a''), 110.82 (C6''), 112.85 (C3a''), 115.68 (C6), 116.58 (C3a), 116.91 (C4a), 126.11 (C4), 128.81 (C6'), 132.34 (C4''), 141.07 (C5'), 143.46 (C5''), 144.39 (C5), 156.64 (C8a''), 158.07 (C8a),

159.06 (C9a), 162.01 (C2''), 162.59 (C7''), 169.47 (COOMe), 171.96 (C7), 192.40 (C3).
Вычислено для C₃₃H₂₇N₃O₉, %: C, 65.02; H, 4.46; N, 6.89; [M] 609; найдено: C, 65.08; H, 4.06; N, 6.37; M = 605.



метил 7-гидрокси-3-(8-(1-(2-изопропил-3,7-диокси-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-окт-1-инил)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 190с. Выход 55% (0.119 г),

коричневый осадок. Т.пл. 152–153°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440, 3141, 3049, 2971, 2929, 2856, 2213, 1735, 1673, 1625, 1579, 1481, 1388, 1351, 1288, 1230, 1126, 1091, 1037, 962, 946, 865, 825, 750. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 234 (4.63), 251 (4.67), 256 (4.67), 309 (4.33), 339 (4.37), 350 (4.34). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.91, 0.94 (6H, оба д, J = 7.0, 2xCH₃), 1.23, 1.29 (4H, оба м, CH₂-8',9'), 1.42 (2H, м, CH₂-10'), 1.51 (2H, м, CH₂-7'), 2.07 (2H, м, CH₂-6'), 2.56 (2H, м, CH₂-11'), 3.07 (1H, м, CH(CH₃)₂), 3.92 (3H, с, OCH₃), 6.31 (1H, д, J = 9.8, H-6), 6.78 (1H, с, H-8''), 7.03 (1H, с, H-9), 7.46 (1H, с, H-4), 7.68 (1H, д, J = 9.8, H-5), 7.83 (1H, с, H-5'). 7.89, 7.90 (2H, оба с, H-4'',5''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 15.21, 15.61 (Me), 18.99, 29.95, 30.72, 31.19, 33.64, 36.29 (CH₂-6',7',8', 9', 10',11'), 25.24 (CH(Me)₂), 52.73 (OMe), 70.23 (C1b), 87.41 (C1a), 98.25 (C2), 100.96 (C9), 104.48 (C8''), 108.41 (C4a''), 110.39 (C6''), 112.43 (C3a''), 115.60 (C3a), 115.25 (C6), 116.49 (C4a), 125.68 (C4), 128.23 (C8'), 131.76 (C4''), 141.34 (C7'), 143.04 (C5''), 143.97 (C5), 156.22 (C8a''), 157.65 (C8a), 158.93 (C9a), 161.58 (C2''), 162.16 (C7''), 169.19 (COOMe), 171.54 (C7), 191.75 (C3). Вычислено для C₃₅H₃₁N₃O₉, %: C, 65.93; H, 4.90; N 6.59; [M] 637; найдено: C, 65.38; H, 4.66; N, 6.87; M= 635.



метил 7-гидрокси-3-[1-(2-изопропил-3,7-диоксо-2,3-дигидро-7H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат 191. Раствор 2-азидоорезелона **20** (0.1 г, 0.35 ммоль) и 3-алкинилпеуртеницина **126** (0.085 г, 0.35 ммоль) в 10 мл хлористого метилена смешали с раствором аскорбата натрия (0.01 г, 15 мол%) и CuSO₄·5H₂O (0.004 г, 5 мол%) в 5 мл воды.

Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре и 1 ч при 40°C. По окончании времени реакции реакцию смесь разбавили 10 мл воды, проэкстрагировали хлористым метиленом (4x10 мл), объединенные органические слои высушили над MgSO₄, растворитель упарили в вакууме. Получили продукт **191** с выходом 70% (0.130 г), желтый осадок. Т.пл. 114-115°C (эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3469, 3049, 2983, 2956, 2883, 2850, 1739, 1675, 1629, 1556, 1467, 1438, 1390, 1353, 1284, 1132, 1162, 1128,

1093, 1025, 964, 944, 869, 827, 736. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.57), 249 (4.59), 294 (4.26), 307 (4.27), 337 (4.27), 381 (3.76), 393 (3.36). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 0.89, 1.11 (6H, оба д, $J = 7.0$, $2 \times \text{CH}_3$), 3.30 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 3.99 (3H, с, OCH_3), 6.41 (1H, д, $J = 9.6$, H-6), 6.88 (1H, с, H-8'), 7.24 (1H, с, H-9), 7.71 (1H, д, $J = 9.6$, H-5), 7.87 (1H, с, H-4), 7.97 (1H, с, H-4'), 7.98 (1H, с, H-5'), 8.13 (1H, с, H-1''), 11.29 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 15.21, 15.61 (Me), 33.52 ($\text{CH}(\text{Me})_2$), 52.87 (OMe), 100.60 (C2), 101.00 (C9), 104.78 (C8'), 101.34 (C4a'), 111.63 (C6'), 112.44 (C3a'), 115.30 (C3a), 116.85 (C6), 116.92 (C4a), 125.32 (C4), 129.90 (C9'), 131.94 (C4'), 141.83 (C10'), 143.07 (C5), 143.82 (C5'), 157.96 (C8a'), 158.84 (C8a), 161.68 (C9a), 164.30 (C2'), 165.27 (C7'), 169.43 (COOMe), 171.94 (C7), 194.29 (C3). Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$, %: C, 61.25; H, 3.62; N, 7.94; найдено: C, 61.01; H, 3.54; N, 7.62.

Выводы

1. Выполнена обширная программа синтетических исследований, позволившая разработать эффективные подходы к синтезу разнообразных моно, ди и полизамещенных производных на основе растительного кумарина пеucedанина. Определены перспективные направления для дальнейшего развития работы, а также перспективные пути практического применения синтезированных соединений.

2. Предложены методы синтеза азидоорезелонов, содержащих азидную группу в положениях С-2 и С-6 и исследовано их поведение в Cu-катализируемой реакции азид-алкин циклоприсоединения с разнообразными ароматическими, гетероароматическими и линейными ацетиленами. Синтезирована обширная группа новых триазилилсодержащих производных фурукумарина орезелона, в том числе дитриазилилзамещенные производные. Установлено, что выход продукта зависит от структуры азиды, природы ацетилена и условий проведения реакции.

3. Найдены селективные способы синтеза новых гетерокомбретастинов, содержащих ароматическое кольцо комбретастина А или В и фрагмент фурукумарина. Подобраны селективные методики восстановления 2- и 3-алкинилфурукумаринов в соответствующие цис-алкены с использованием различных восстанавливающих агентов. Обнаружено, что 3-алкинил-9-аминометилфурукумарины труднее поддаются восстановлению, чем их 9-незамещенные аналоги. Предложен одnoreакторный метод синтеза 3-(1,2,3-триазилил)-алкинилзамещенных орезелонов с помощью Cu-катализируемой реакции различных арилазидов с триметилсилилалкинилорезелоном в присутствии избытка основания.

4 В ряду кумаринов пеурутеницина, 6-цианоумбеллиферона и пеуценола впервые осуществлены разнообразные каталитические превращения по положениям С-3, С-6, С-7 и С-8 кумаринового остова. Получен обширный круг производных, содержащих ароматические, гетероциклические, аминотетильные и триазилильные заместители.

- С помощью реакций кросс-сочетания, каталитического аминирования и азид-алкин циклоприсоединения получены новые группы С-7-замещенных кумаринов. Показано, что результат реакции каталитического аминирования зависит от заместителя в положении С-6 исходных кумаринов;

- Разработана методика получения 3-амино, 3-алкинил и 3-триазилилзамещенных кумаринов на основе доступного 3-бромпеурутеницина. Обнаружена высокая активность 3-бромпеурутеницина в реакциях с нуклеофильными агентами (аминами, азидами). Отмечена легкость аминирования 3-бромпеурутеницина аминами различной структуры,

предложен механизм протекания данной реакции. С использованием реакции Сузуки 3-(3-бром-2,4,6-триметилфениламино)пеурутеницина с различными борными кислотами впервые получены 3-((3-арил, фурил, хиолинил)-2,4,6-триметилфениламино)-6-метоксикарбонилкумарины.

- на основе продукта гидролиза пеурутеницина - умбеллиферон-6-карбоксикислоты, получены 6-замещенные кумарины, содержащие амидные и дипептидные фрагменты. Установлена зависимость выходов 6-амидокумаринов от структуры метиловых эфиров метиловыми эфирами α -, β - или ω -аминокислот. Наибольшие выходы достигаются при использовании неразветвленных линейных эфиров аминокислот.

5. Реакцией аминометилирования 6-замещенных умбеллиферонов с различными аминами синтезирован широкий круг 8-аминометилзамещенных кумаринов с фрагментами анабазина, пиперидина, пиперазина, пурина и тетрагидроизохинолина. Установлена зависимость выхода продукта аминометилирования от структуры амина и заместителя в положении С-6 исходного кумарина.

6. Найдены условия образования 2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолинонов на основе 6-цианоумбеллиферона с использованием последовательности реакций кросс-сочетания и гетероциклизации с первичными алкиламинами. На основе 6-пропаргиламино-2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолинонов реакцией азид-алкин циклоприсоединения получены соответствующие гибридные 2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолинбензойные кислоты с триазольным линкером. Обнаружена высокая активность 7-этинил-6-цианоумбеллиферона в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин- и дицианометилидами пиридина, установлена зависимость выхода и строения продуктов от структуры иллада.

7. Показано, что Au-катализируемая реакция гетероциклизации β , γ -ацетиленовых оксимов ореозелона гладко приводит к гетероциклическим соединениям нового типа - хромено[6',7':4,5]фууро[3,2-*c*][1,2]оксазинам. Установлена зависимость результата реакции гетероциклизации от конфигурации используемого оксима и условий протекания реакции.

8. Разработаны эффективные подходы к синтезу различных гибридных соединений на основе кумаринов, фурокумаринов, халконов и тритерпеноидов лупанового ряда, соединенных посредством алифатической цепочки или триазольного линкера в заданных положениях кумаринового остова.

9. Получены данные о биологической активности синтезированных производных, найдены зависимость между структурой полученных производных и их биологическим действием:

- Найдены антикоагулянтные свойства кумарин-фурокумариновых и кумарин-бетулиновых гибридов;
- Показано, что синтезированные хромено[6',7':4,5]фуро[3,2-с][1,2]оксазины обладают значимой противовоспалительной и анальгетической активностью;
- Для 2-(1,2,3-триазолил)-9-аминометилзамещенного ореозелона и 6-амино-2*H*-пирано[2,3-*g*]изохинолин-2-она найдены значимые анальгетические свойства;
- Выявлены антиаритмические свойства 8-(6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)-тетрагидроизохинолинилметил)-замещенного пеуценола;
- В ряду синтезированных соединений обнаружено несколько групп цитотоксических агентов, перспективных для дальнейшего исследования противоопухолевых свойств, в том числе, триазолилзамещенные кумарины и фурокумарины, 3-аминокумарины, гетерокомбретастатины;
- Среди кумарин-бетулиновых гибридов выявлено соединение с достоверным противовоспалительным эффектом;
- Найдены группы кумарино-триазолов, кумарин-фурокумариновых гибридных соединений, кумарино-пеницилланов и дитриазолильных фурокумариновых производных, проявляющие антибактериальное действие против *S. Aureus*, *A. viscosus* U-18, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* (JM 109), а также для симметричного кумарин-кумаринового димера установлена значимая антибактериальная активность на различных штаммах грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий и эффект подавления пленкообразования в отношении культур условнопатогенных бактерий.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Молекулярный докинг бикумаринов 186a,b

Таблица 1. Результаты молекулярного докинга в сайт связывания 1NFY соединений 186a,b.

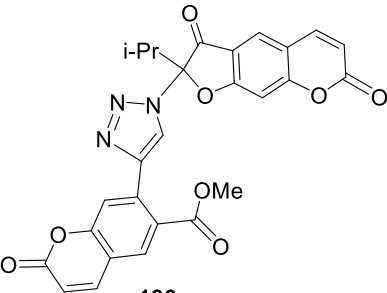
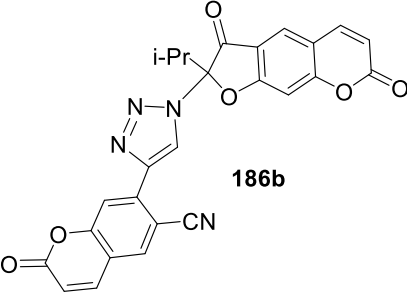
Соединение	Энергия связывания, ккал/моль
1NFY	-10.3
 186a	-9.9
 186b	-10.3

Рисунок 1. 3D взаимодействие лиганда **186a** в сайт связывания FXa (А – без связей с молекулами воды; В – со связями с молекулами воды).

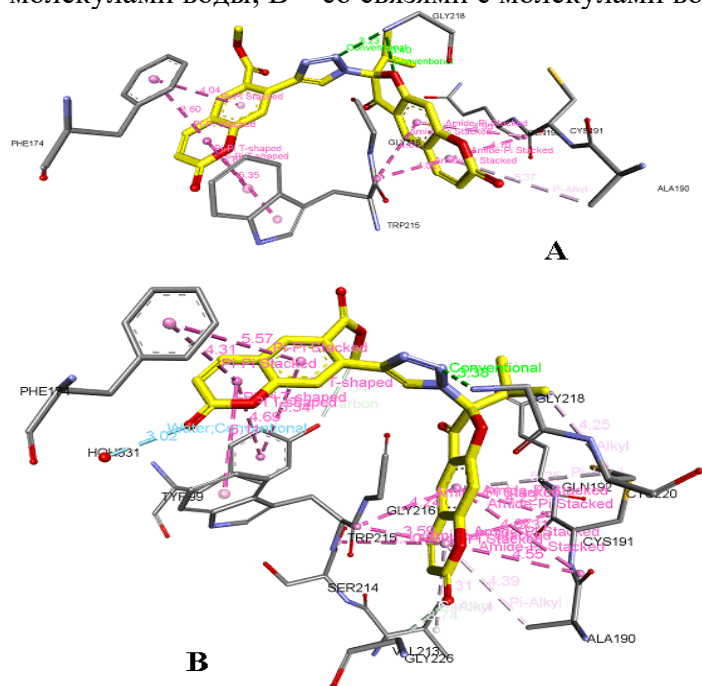
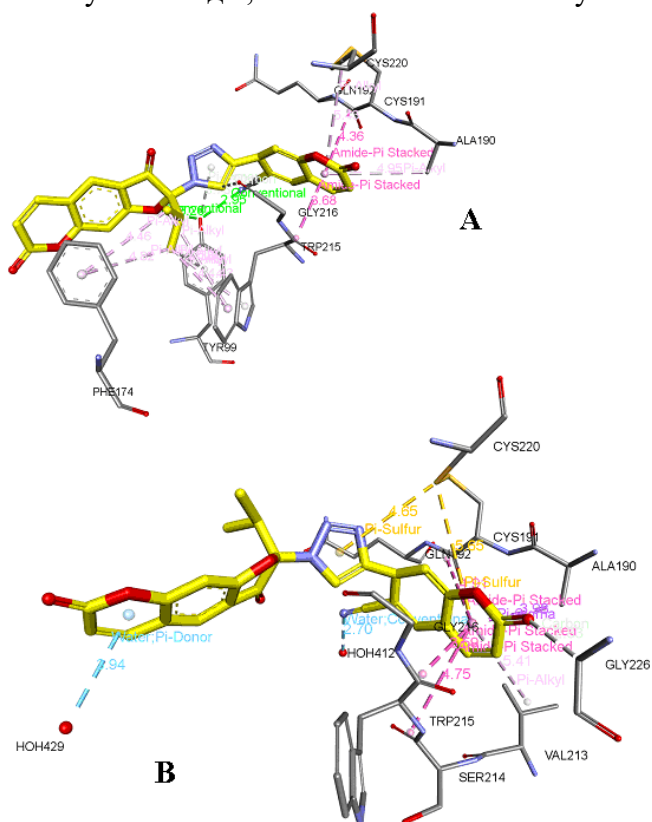


Рисунок 2. 3D взаимодействие лиганда **186b** в сайт связывания FXa (А – без связей с молекулами воды; В – со связями с молекулами воды).



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Молекулярный докинг хромено[6',7':4,5]фуоро[3,2-с][1,2]оксазинов.

Таблица 1. Результаты молекулярного докинга в сайт связывания PDE4B соединений 171a-с.

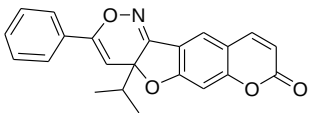
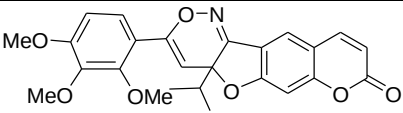
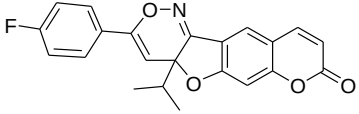
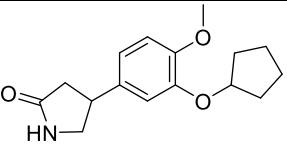
Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Соединение	Энергия связывания, ккал/моль
 171a	-9.5	 171c	-8.3
 171b	-9.8	 Ролипрам	-8.3

Рисунок 1. 3D взаимодействие лиганда 171a в сайт связывания PDE4B.

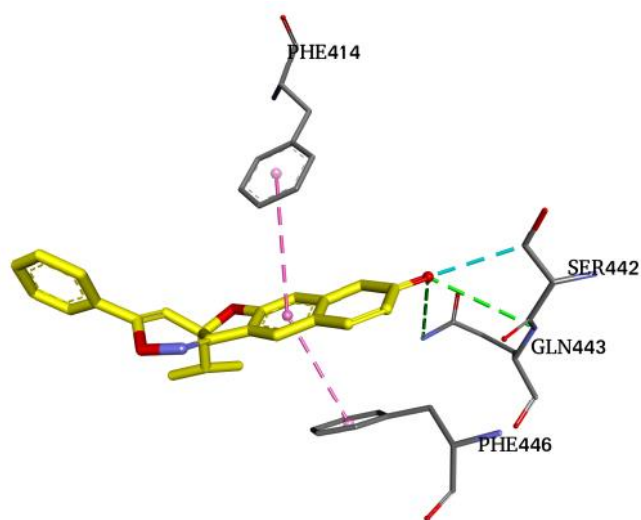


Рисунок 2. 3D взаимодействие лиганда **171b** в сайт связывания PDE4B.

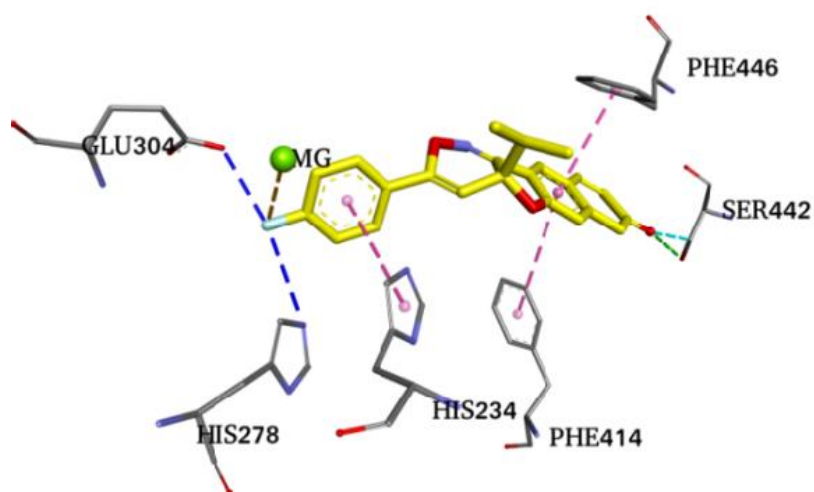
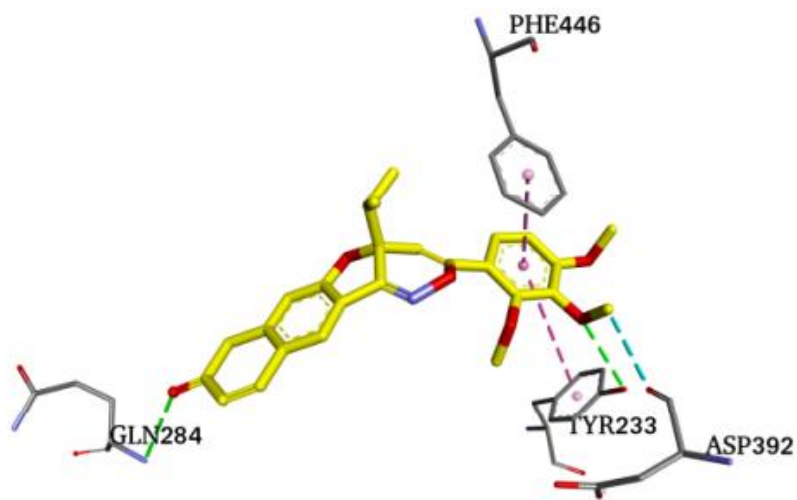


Рисунок 3. 3D взаимодействие лиганда **171c** в сайт связывания PDE4B.



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Молекулярный докинг триазилил-замещенного фурокумарина 74 в сайт связывания PDE4B

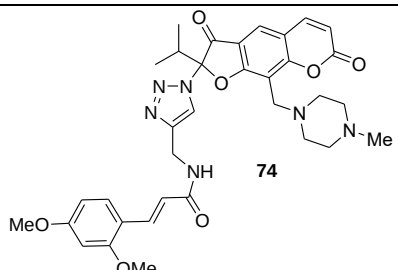
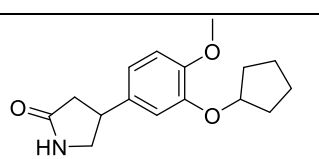
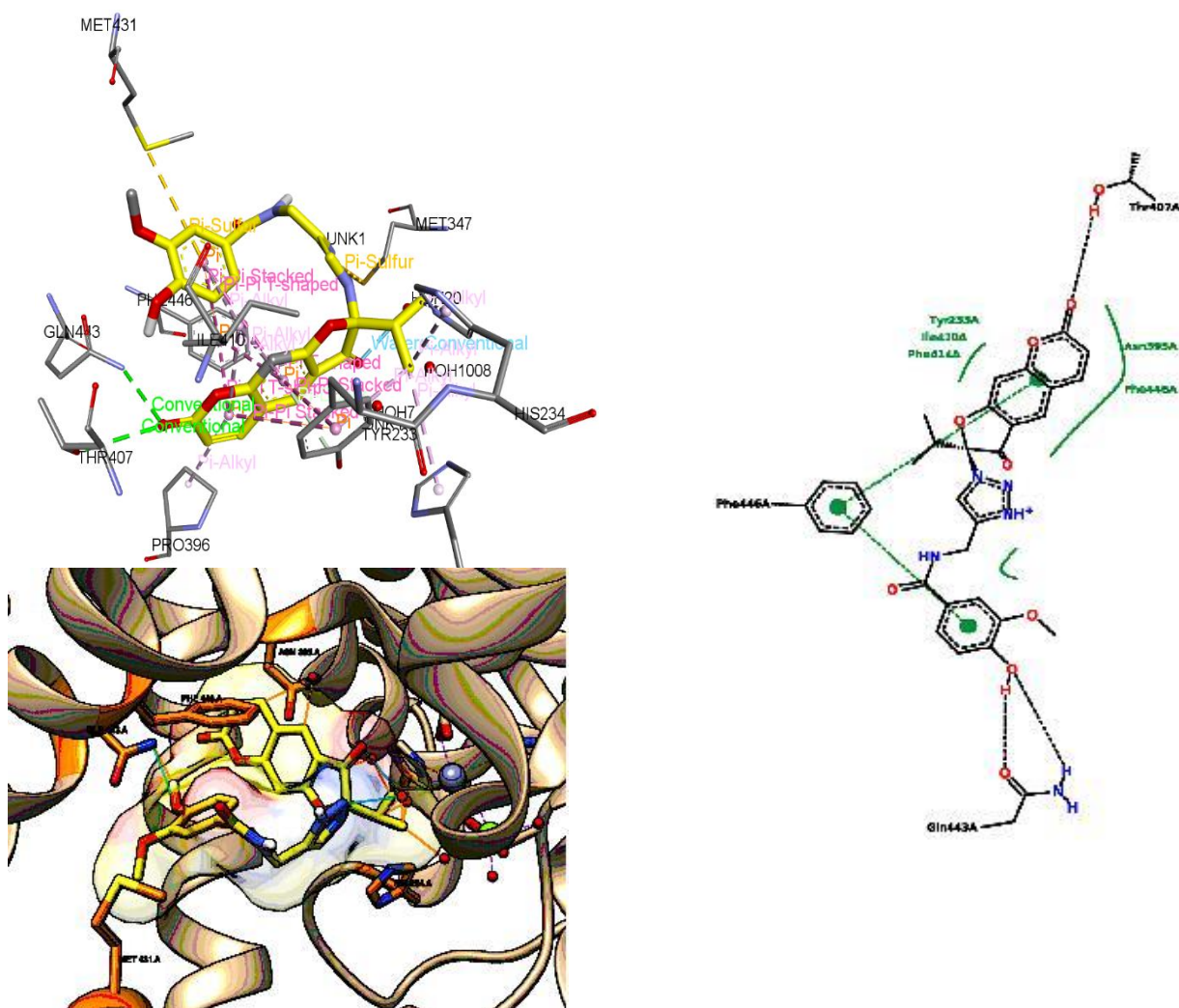
Соединение	Энергия связывания, ккал/моль
 74	-9.2
 Ролипрам	-8.3

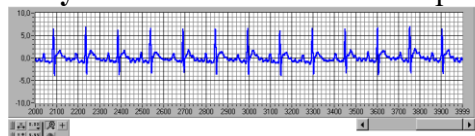
Рисунок 1. 3D взаимодействие лиганда 74 в сайт связывания PDE4B.



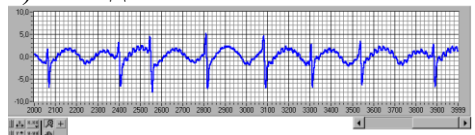
ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Антиаритмическая активность 8-аминометилзамещенных кумаринов

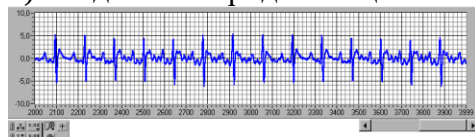
Рисунок 1. Изменения в ЭКГ крысы с введением хлорида кальция:



а) Исходная ЭКГ

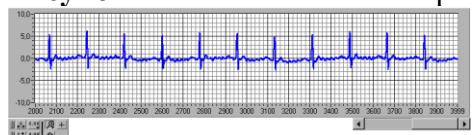


б) Введение хлорида кальция

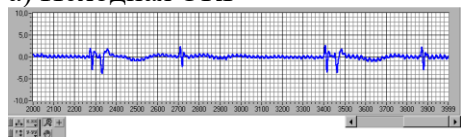


с) Введение соединения **128с** (доза 6.5 мг/кг)

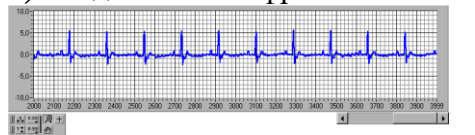
Рисунок 2. Изменения в ЭКГ крысы с введением эпинефрина:



а) Исходная ЭКГ



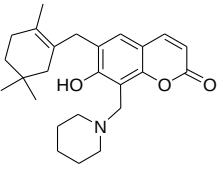
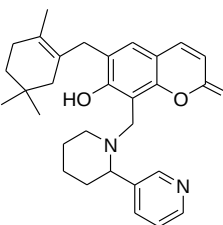
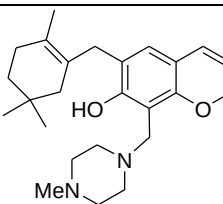
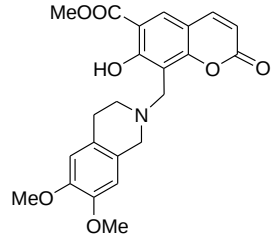
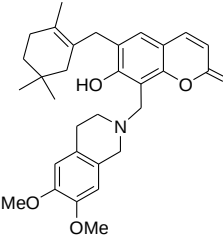
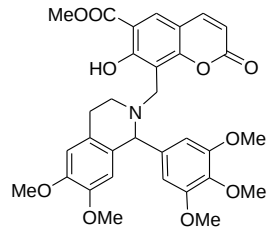
б) Введение эпинефрина

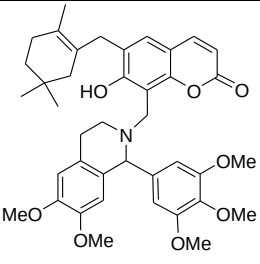


с) Введение соединения **128f**

Таблица 1. Антиаритмическая активность 8-аминометилзамещенных производных пеуценола и исходных кумаринов.

Соединение	Доза (мг/кг)	CaCl ₂ , (% выживания)	Эпинефрин (% выживания)
<chem>COC(=O)c1cc(O)cc2oc(=O)cc12</chem> 6	0.5 0.05	0 0	0 0
<chem>CC1(C)CCC(C1)Cc2cc(O)c3cc(=O)oc3cc2</chem> 107	6.5 0.5 0.05	0 0 0	0 0 0

 128b	6.5 0.5 0.05	0 0 0	0 0 0
 128c	6.5 0.5 0.05	30 0 0	0 0 0
 128d	6.5 0.5 0.05	0 0 0	0 0 0
 127e	0.5 0.05	0 0	0 0
 128e	0.5 0.05	0 0	0 0
 127f	0.5 0.05	0 0	0 0

 128f	0.5 0.05	0 0	90 90

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Молекулярный докинг кумарин-фурокумаринового димера **190c**

Таблица 1. Результаты молекулярного докинга соединения **190c в сайт связывания с протеином MurB.**

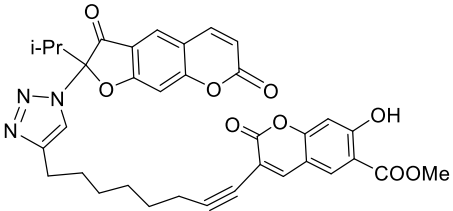
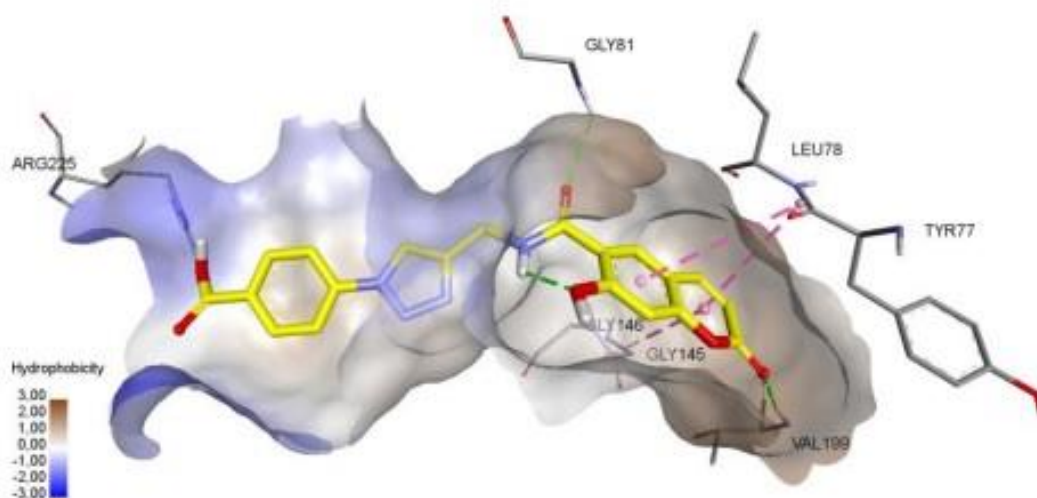
Соединение	Энергия связывания, ккал/моль
 190c	-8.977
FAD	-12.081

Рисунок 1. 3D взаимодействие лиганда **190c в сайт связывания протеина MurB.**



ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Изучение фото-физических свойств некоторых производных

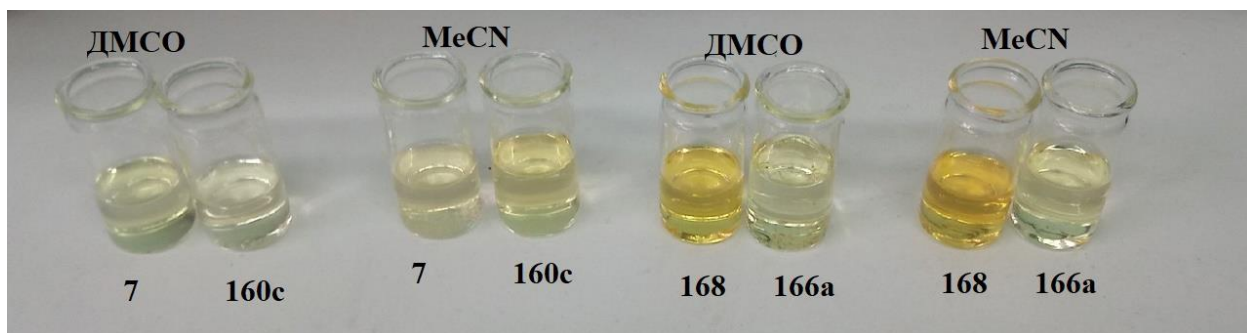


Рис.1. Соединения 7, 160с, 166а и 168 (0.5 мМ) в растворах ДМСО и ацетонитрила при дневном свете

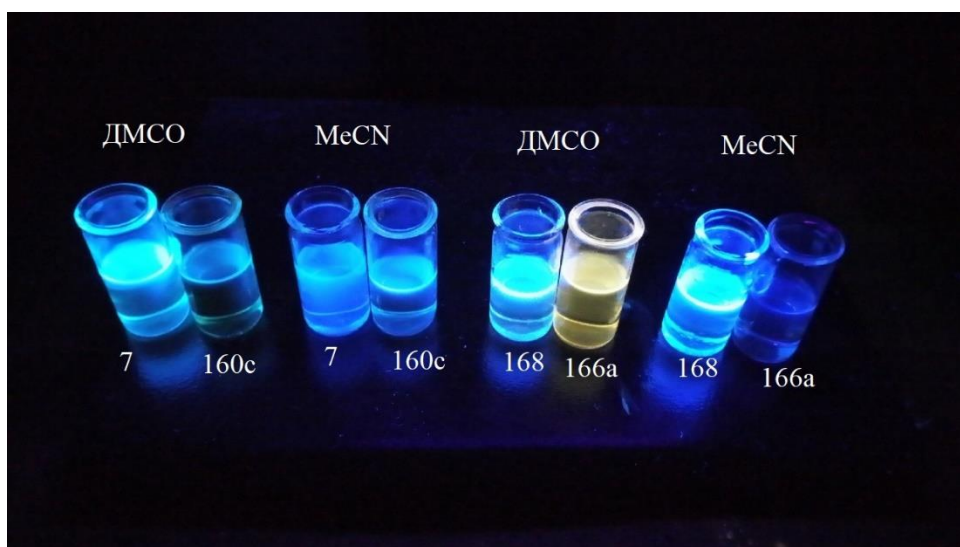


Рис.2. Соединения 7, 160с, 166а и 168 (0.5 мМ) в растворах ДМСО и ацетонитрила под УФ – излучением

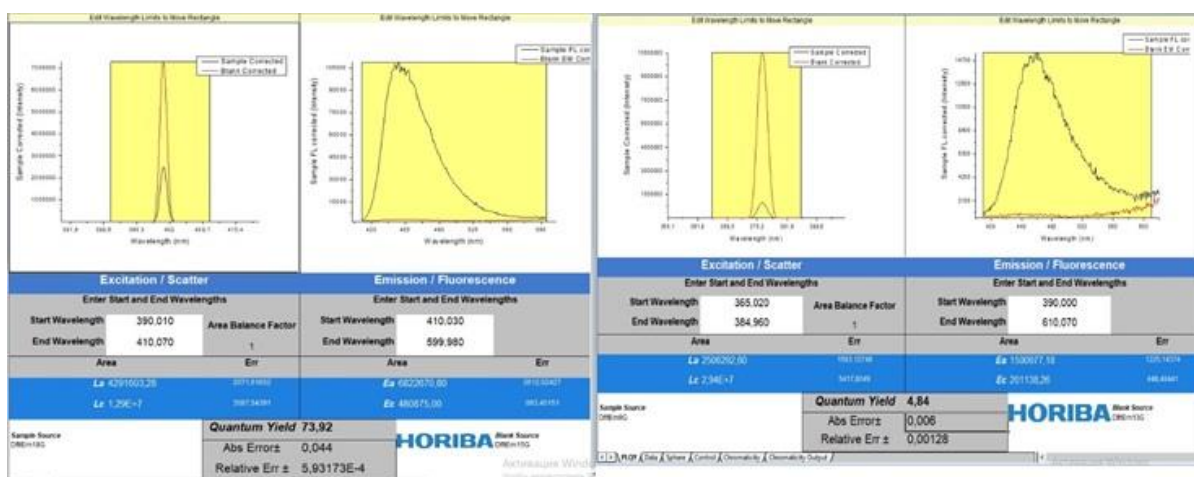


Рис. 3. Сравнение КВ соединений 7 (слева) и 160с (справа) в ДМСО

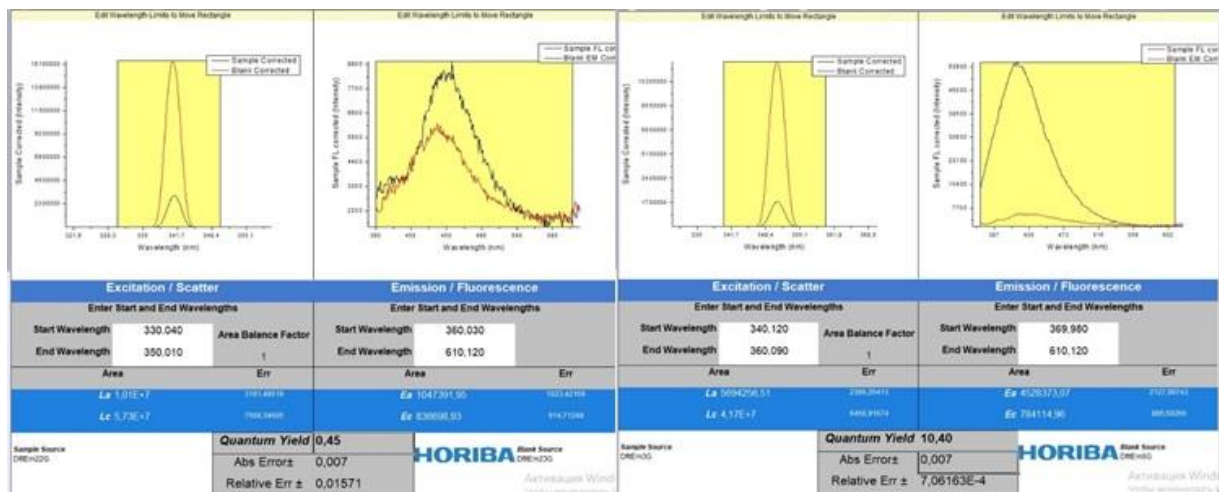


Рис. 4. Сравнение КВ соединений 7 (слева) и 160с (справа) в ацетонитриле

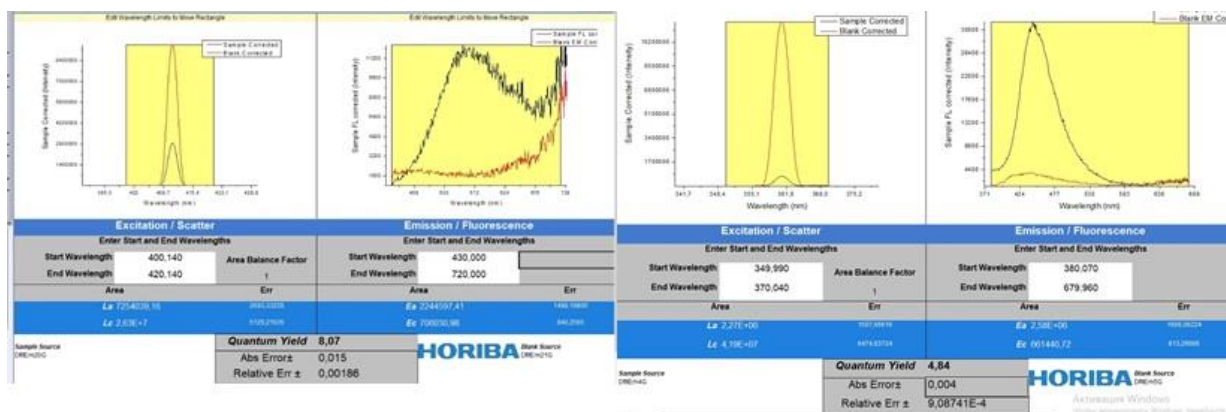


Рис.5. Сравнение КВ соединений 166а (слева) и 168 (справа) в ацетонитриле

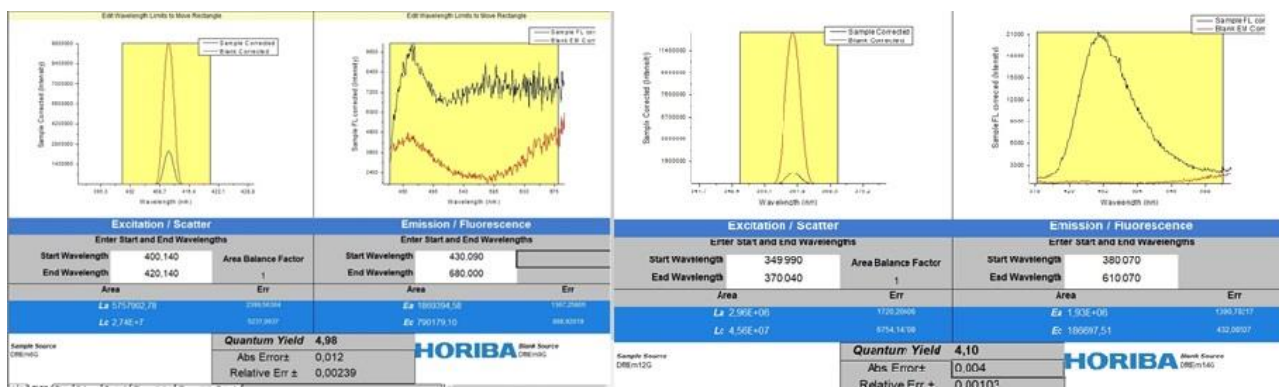


Рис.6. Сравнение КВ соединений 166а (слева) и 168 (справа) в ДМСО

1

CIE 1931

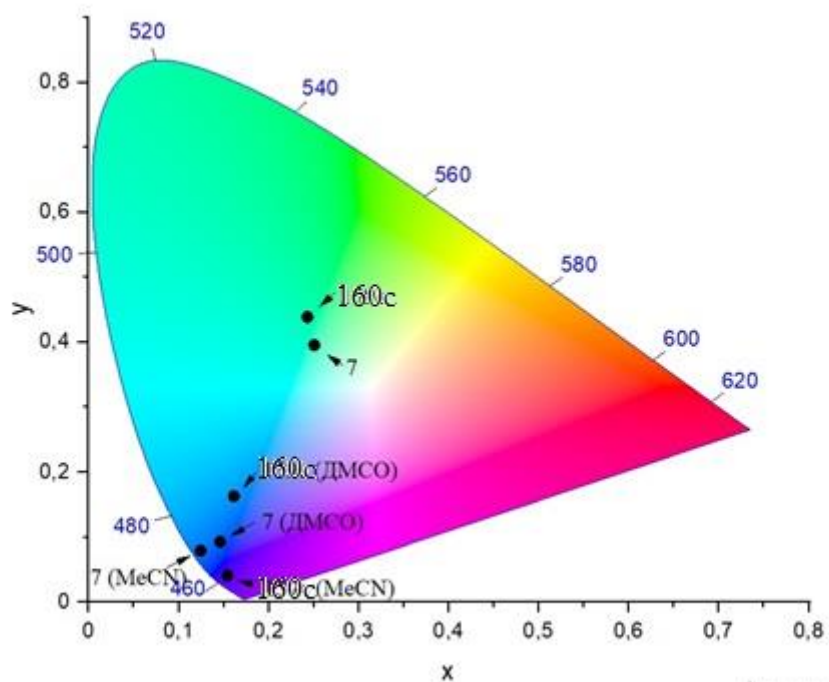


Рис. 7. Диаграмма цветности для соединений 7 и 160с

1

CIE 1931

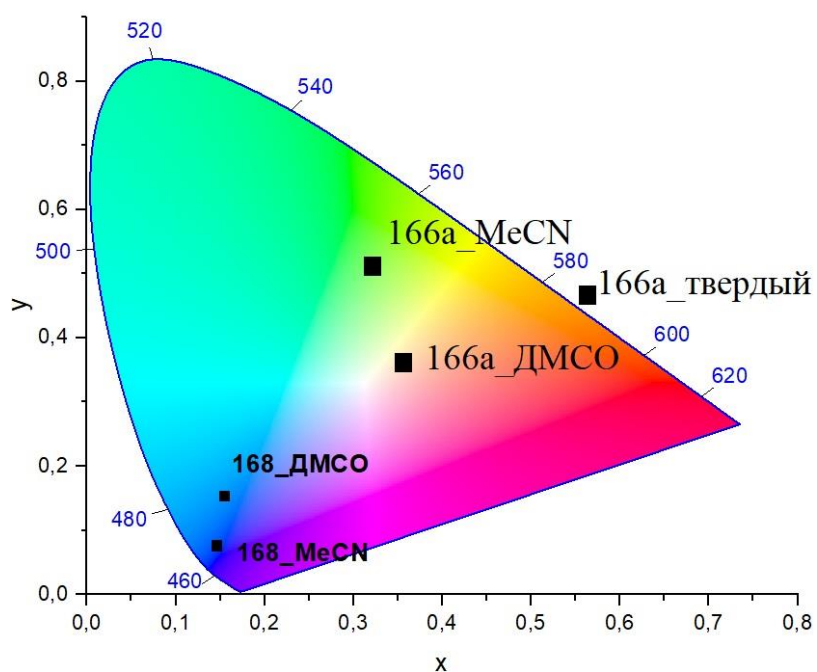


Рис. 8. Диаграмма цветности для соединений 166а и 168

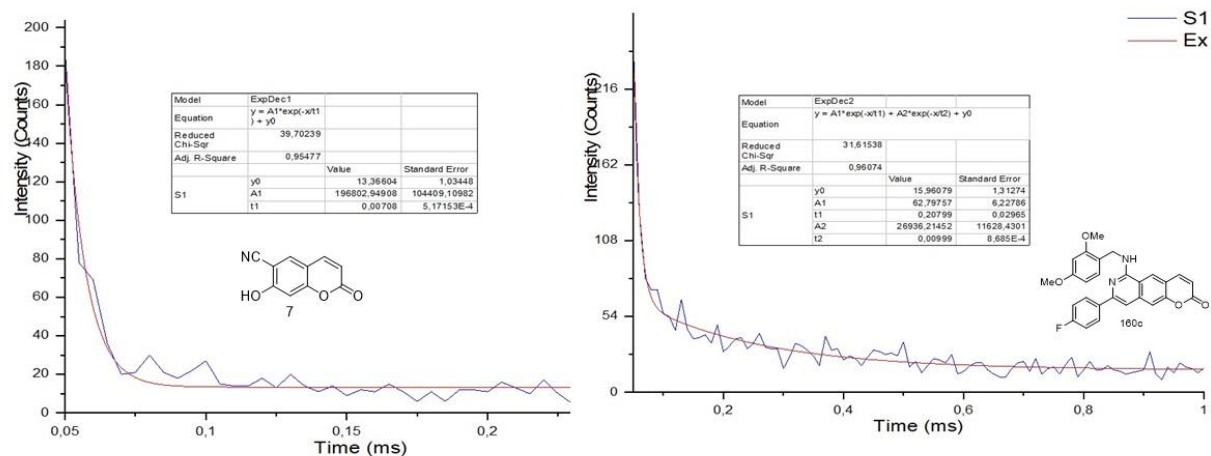


Рис.9. Время жизни соединения 7 и 160c

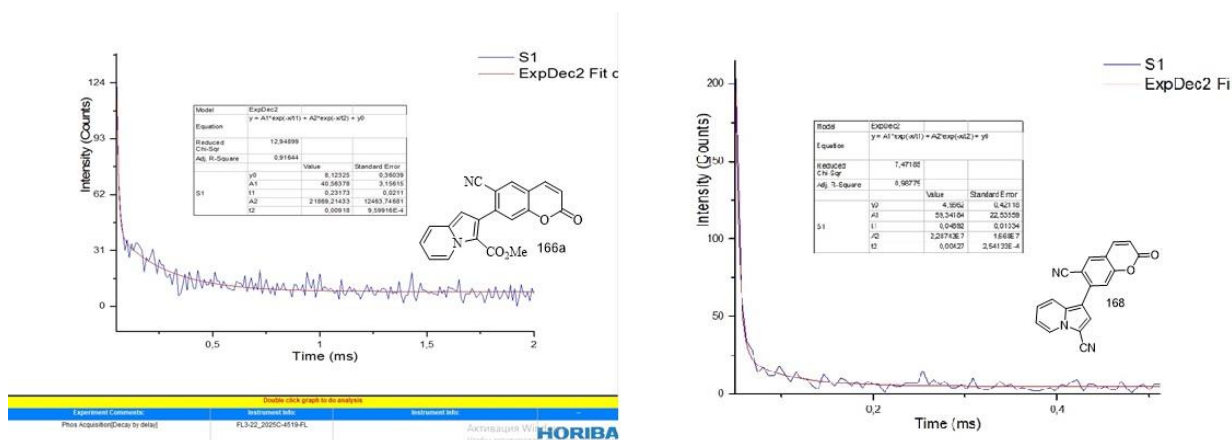


Рис.10. Время жизни соединений 166a и 168

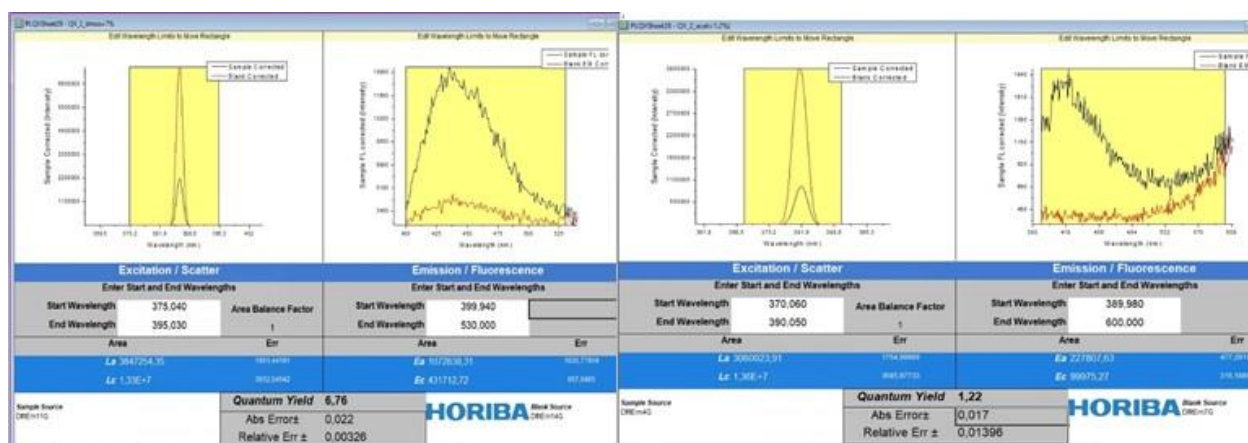


Рис. 11. КВ соединения 186b в ДМСО (слева) и ацетонитриле (справа)

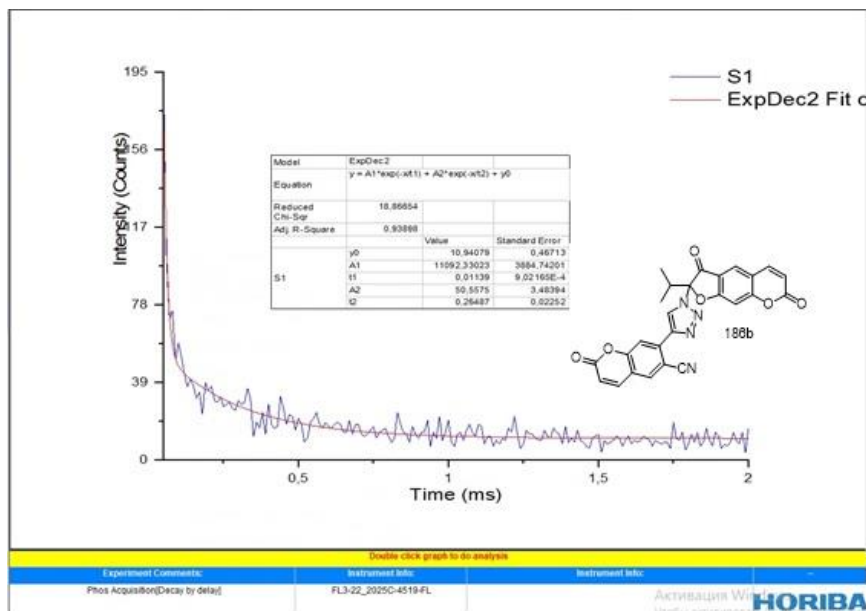


Рис. 12. Время жизни соединения **186b**

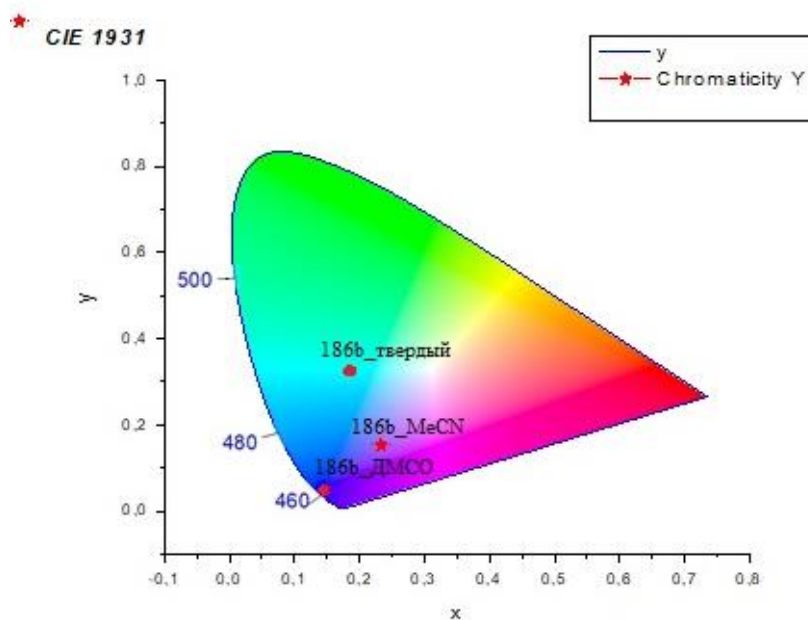


Рис. 13. Диаграмма цветности соединения **186b**

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Методики определения биологической активности синтезированных производных

Исследование токсичности

Определение острой токсичности соединений проводили на беспородных мышах с помощью однократного внутрижелудочного введения. Значение среднесмертельной дозы (LD50) рассчитывали по методу Кербера.

Исследование генотоксичности триазилил-замещенных фурукумаринов

SOS –хромотест проводился согласно стандартной процедуре с необходимыми дополнениями. Использовалась бактериальная линия *Escherichia coli* PQ37 (P. Quillardet, Франция). исследуемые компоненты растворяли в ДМСО, который использовался как отрицательный контроль и добавлялись в бактериальную среду в необходимых концентрациях; концентрация вводимых растворов составляла 1% по объему. Как положительный контроль использовался стандартный генотоксический агент 4-нитрохинолин-1-оксид.

Мутагенные свойства триазилил-замещенных фурукумаринов изучались с помощью теста Эймса. Для исследования использовались следующие линии: *Salmonella typhimurium*: линия TA98 использовалась для регистрации мутаций со сдвигом рамки считывания, в то время как штамм TA102 использовался для обнаружения замещений азотистых оснований. Как положительный контроль использовался стандартный мутаген 4-нитрохинолин-1-оксид. Исследуемые компоненты растворяли в ДМСО (отрицательный контроль) и добавлялись в бактериальную среду в необходимых концентрациях; концентрация вводимых растворов составляла 1% по объему. Штаммы бактериального тестера *S.typhimurium* TA98 и TA102 предоставлены B. Ames.

ДНК-кометный анализ был использован для оценки генотоксического воздействия на эукариотические клетки. Анализ проводился на корневой меристеме *Allium cepa*. Были оценены одно- и двухцепочечные разрывы в ДНК. Ядра изолировались согласно стандартным процедурам. Генотоксичность изучали при концентрациях 0,5 и 5 мкМ и времени инкубации 1.5 ч. ДМСО использовали как отрицательный контроль, H₂O₂ в концентрации 0.5% использовали как положительный контроль.

Исследование антикоагулянтных свойств кумарин-фурокумариновых и кумарин-бетулиновых гибридных соединений

Животных получали в виварии Института цитологии и генетики СО РАН и содержали в стандартных условиях со свободным доступом к еде и воде. Все эксперименты проводились согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», 1986 г. Крысы (5 в каждой группе)/ мыши (10 в каждой группе) голодали более 12 ч до введения препарата. Варфарин (Fluka, A2250) использовали как позитивный контроль. Все исследуемые соединений были смешаны с 2-3 каплями ТВИН 80 и растворены в дистиллированной воде, а затем вводились внутрижелудочного через желудочный зонд. Изучение протромбинового времени проводилось спустя 24 ч после введения животным анестезии (тиопентал натрия 30 мг/кг) и кровь отбирали пункцией сердца в вакуумные пробирки (Vacuette, Austria) с цитратом натрия 3.8%. Кровь центрифугировали 15 мин при 3000 оборотов. После этого плазма крови отбиралась и изучалась спектрофотометрическими методами, используя стандартный набор для определения протромбинового времени (Технология-стандарт, Россия) на слоте 1А коагулометра (Hospitex Diagnostics S. A., Италия). LD₅₀ оценивалась после однократной пероральной дозы с помощью метода Кербера. Дисперсионный анализ проводился с использованием критерия Стьюдента, программного пакета Statistica 7.0.

Исследование противовоспалительных и анальгетических свойств хромено[6',7':4,5]фуро[3,2-с][1,2]оксазинов, триазилил-замещенных фурокумаринов и кумарин-бетулиновых гибридов

Животных получали в виварии Института цитологии и генетики СО РАН и содержали в стандартных условиях со свободным доступом к еде и воде. Все эксперименты проводились согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», 1986 г. Исследования проводили на неразмножающихся мышах-альбиносах массой 20-25 г, по 8 животных в каждой группе. Животные выдерживались при 22-25°C при 12 ч световом цикле со свободным доступом к еде и воде. Все тестируемые соединения смешивали с 2-3 каплями ТВИН 80 и растворяли в дистиллированной воде, затем вводились внутрижелудочного через желудочный зонд. Дисперсионный анализ проводился с использованием критерия Стьюдента, программного пакета Statistica 7.0.

Противовоспалительная активность. Противовоспалительная активность хромено[6',7':4,5]фуро[3,2-с][1,2]оксазинов изучалась на модели, вызванной инъекцией

0.1% раствора гистамина (0.005 мл) в апоневроз задней лапы. Исследуемые соединения вводили внутривенно, за 2 ч до инъекции воспалительного агента и после 3 и 6 часов после введения гистамина. Мыши уничтожались спустя 10 ч после воспалительного эпизода, лапы отрезали и взвешивали.

Методика определения противовоспалительной активности кумарин-бегулиновых гибридов

Противовоспалительную активность изучали на модели гистаминового отека. Животных делили на группы по 8 особей в каждой. Исследуемые соединения вводили однократно в желудок в водно-творожной суспензии. Через 1 ч после введения исследуемых веществ вводили 0.1% раствор гистамина (0.05 мл) под апоневроз левой задней лапы. По прошествии 5 ч после введения флогистина животных умерщвляли, отрезали задние лапы по линии запястного сустава и измеряли их массу.

Методика определения анальгетической активности. Анальгетическая активность исследуемых соединений определялась в дозах 10 или 50 мг/кг согласно стандартной процедуре теста «уксусные корчи» (0.75% уксусная кислота, 0.1 мл для одного животного, внутривенно). Болевую реакцию определяли по числу абдоминальных конвульсий, записанных с 5 по 8 мин. от введения уксусной кислоты. Диклофенак-натрий использовался как препарат сравнения.

Методика определения антиаритмических свойств 8-аминометилзамещенных кумаринов

Для изучения использовались взрослые самцы крыс весом 190-220 г, в каждой экспериментальной группе было по 10 животных. Аритмия индуцировалась однократным внутривенным введением 10 % раствора CaCl_2 в дозе 250 мг/кг или эпинефрина в дозе 0.3 мг/кг, которые являются абсолютными смертельными дозами (LD_{100}) для крыс. Использовали две указанные модели с инъекцией исследуемого агента спустя минуту после введения аритмогена. После введения анестезии животные были зафиксированы и были записаны их электрокардиограммы (ЭКГ). Для записи ЭКГ на тело крысы помещалось 3 электрода, соединенных с усилителем ЭКГ (Coulbourn instruments, США). Изолированный усилитель ЭКГ V75-11 выполняет все стандартные функции мониторинга ЭКГ с несколькими отведениями под управлением программного обеспечения LabView_5.1. Электрокардиограммы регистрировали во втором стандартном отведении в течение 10 мин. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0.

Цитотоксические свойства пеуцеданина, пеурутеницина, 7-гидрокси-6- цианокумарина и их производных

Для исследования цитотоксических свойств использовали опухолевые клетки человека СЕМ-13, МТ-4 (Т-клеточные лейкозы), U-937 (клетки моноцитов человека), опухолевые клетки рака легких (MCF-7, MDA-MB-231) и MEL-8 (меланома). Клетки культивировали в среде RPMI-1640, которая содержала 10% эмбриональной сыворотки теленка, L-глутамин (2 ммоль/л), гентамицин (80 мкг/мл) и линкомицин (30 мг/мл) в CO₂-инкубаторе при 37°C. исследуемые соединения растворяли в ДМСО и добавляли к клеточным культурам в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию. Клетки, которые инкубировали без соединений, использовали в качестве контроля. Клетки помещали на 96-луночные микролитровые планшеты и культивировали при 37°C в 5% CO₂/95% воздуха в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа конверсии МТТ [3- (4,5-диметилтиазол-2-ил) -2,5-фенил-2Н-тетразолия бромид]. 1% МТТ добавляли в каждую лунку. Спустя 4 ч был добавлен ДМСО и смесь перемешивали 15 мин. Дозу для ингибирования роста 50% (GI₅₀) определяли с использованием обычного анализа МТТ, который позволяет оценивать количество выживших клеток спектрофотометрически. Оптическую плотность (D) образцов измеряли на многолуночном спектрофотометре BioRad 680 (США) на длине волны 450 нм. 50%-цитотоксическая доза каждого соединения (GI₅₀) - концентрация соединения, которая вызывает гибель 50% клеток в культуре или уменьшает оптическую плотность в два раза по сравнению с контрольными лунками, была рассчитана из полученных данных. Эксперименты проводились по три повтора в каждом. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0 и GraphPad Prism 5.0.

Антибактериальные свойства производных фурокумаринов и кумаринов

Исследуемые соединения были протестированы на их антибактериальную активность *in vitro* на бактериальных линиях против *Staphylococcus aureus* 209pATCC 6538-P и линии, предоставленные факультетом микробиологии, иммунологии и вирусологии Новосибирского медицинского университета: клинически изолированный штамм *Staphylococcus aureus* C-18; *Staphylococcus aureus* "Viotko" и *Actinomyces viscosus* U-18. Выращивание бактериальных культур проводили на агаризованных и бульонных средах Мюллера-Хинтона в аэробных условиях при температуре 37°C. Время выращивания для *Staphylococcus aureus* составило 1–2 дня, для *Actinomyces viscosus* U-18 –2-3 дня. Анализ антибактериальной активности проводился методом серийных разведений в жидкой среде

до объема 1 мл. Все соединения предварительно растворяли в 0.05 мл 96% этанола и доводились до необходимых концентраций 0.9% раствором хлорида натрия (0.2 мл) и питательным бульоном. Для оценки антибактериальной активности использовали ряд двойных разведений исследуемых веществ, начиная с 1000 мкг / мл. Дозы веществ выше 1000 мкг / мл не рассматривались из-за их низкой растворимости. Введенная доза суточных культур бактерий определялась с использованием стандарта мутности по Макфарланду и контролировалась посевом на плотную питательную среду. Это дало (2,75-0,85) 10³ колониеобразующих единиц (КОЕ). Для минимальной ингибирующей концентрации (МИК) была взята наименьшая доза вещества, полностью подавляющая рост бактерий. Отсутствие признаков роста в жидкой среде контролировали путем посева на поверхность агаризованной среды с последующей инкубацией в стандартных условиях. В качестве отрицательного контроля тестируемую культуру вводили в 1 мл бульона и культивировали в тех же условиях с последующим посевом на агаризованную питательную среду и с учетом роста бактерий. На основании результатов трехкратных повторных экспериментов были рассчитаны среднее значение МИК и стандартная ошибка измерения ($M \pm SEM$). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ "Statistika 8.0". Моделирование пленкообразования проводили на ПВХ-фрагментах интубационной трубки, которые полностью погружались в жидкую питательную среду с соответствующим разведением субстанции, после чего вносилась посевная доза микроорганизмов. На вторые сутки фрагмент трубки извлекали, подвергали отмывке с использованием солевого раствора, а затем помещали в 0.02% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты на 10 минут для открепления бактериальных клеток от субстрата, далее производили высев на плотные питательные среды с последующей инкубацией в стандартных условиях. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию.

Молекулярное моделирование

Докинг-эксперименты проводились с помощью программы Autodock Vina. Молекулы лигандов были представлены в 3D формате с помощью модуля OpenBabel PyRx GUI. Для получения низкоэнергетических конформеров был использован алгоритм минимизации молекулярного силового поля Merck (MMFF94). Структурные координаты фосфодиэстеразы 4B (PDB ID: 1XMY) были получены из банка данных белка (PDB). Молекулярное моделирование проводилось в среде визуализации Schrodinger Maestro с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite. 2016-1 (Python, NY, США). Трехмерные структуры производных были получены

эмпирически в приложении LigPrep с использованием силового поля OPLS3. Были учтены все возможные таутомерные формы соединений, а также различные состояния полярных протонов молекул в диапазоне pH 7.0-2.0. Область поиска для стыковки выбиралась автоматически, исходя из размеров и физико-химических свойств FAD. Был применен алгоритм повышенной точности докинга (XP extra precision) стыковки. Докинг был выполнен в сравнении с FAD. Трехмерные структуры FAD были получены из базы данных PubChem и подготовлены в приложении LigPrep. Нековалентные взаимодействия соединений в сайте связывания визуализировали с использованием Biovia Discovery Studio Visualizer (Biovia, San Diego, CA, США).

Список литературы

1. Wolfe, J.P., Buchwald, S.L. A highly active catalyst for the room-temperature amination and Suzuki coupling of aryl chlorides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999 – V. 38 – p. 2413-2416.
2. Mann, G., Incarvito, C., Rheingold, A.L., Hartwig, J.F. Palladium-catalyzed C–O coupling involving unactivated aryl halides. Sterically induced reductive elimination to form the C–O bond in diaryl ethers // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999 – V. 120 – p. 3224-3225.
3. Sammelson, R.E., Kurth, M.J. Carbon–carbon bond-forming solid-phase reactions. Part II // *Chem. Rev.* – 2001 – V. 101 – p. 137-202.
4. Dolle, R.E. Comprehensive survey of combinatorial library synthesis: 1999 // *J. Comb Chem.* – 2000 -V. 2 – p.383-433.
5. Suzuki, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998 // *J. Organomet. Chem.* – 1999 – V. 576 – p. 147–168.
6. Diederich, F., Stang, P.J. (Eds.). Metal-catalyzed cross-coupling reactions, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
7. Littke, A.F., Fu G.C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002 – V. 41 – p.4176–4211.
8. Kotha, S., Lahiri K., Kashinath D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis // *Tetrahedron* – 2002 – V.58 – p. 9633–9695.
9. Alonso, F., Beletskaya, I.P., Yus, M. Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon–carbon coupling: a critical overview. Part 2: The Suzuki reaction // *Tetrahedron* – 2008 – V.64 – p.3047–3101.
10. Rossi, R., Bellina, F., Lessi, M. Highly selective palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura monocoupling reactions of ethene and arene derivatives bearing two or more electrophilic sites // *Tetrahedron* – 2011 – V.67 – p. 6969–7025.
11. Wang, X., Hu, P., Xue, F., Wei, Y. Cellulose-supported N-heterocyclic carbene-palladium catalyst: Synthesis and its applications in the Suzuki cross-coupling reaction // *Carbohydr. Polym.* – 2014 – V.114 – p.476–483.
12. Zhang, D., Wang, Q. Palladium catalyzed asymmetric Suzuki–Miyaura coupling reactions to axially chiral biaryl compounds: Chiral ligands and recent advances // *Coord Chem. Rev.* – 2015- V. 286 – p.1–16.
13. Littke, A.F., Dai, C., Fu, G.C. Versatile catalysts for the Suzuki cross-coupling of arylboronic acids with aryl and vinyl halides and triflates under mild conditions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000- V.122 – p.4020–4028.
14. Miyaura, N. Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation to palladium(II) complexes // *J. Organomet. Chem.* – 2002 – V. 653 – p. 54–57.

15. Kabalka, G.W., Namboodiri, V., Wang, L. Suzuki coupling with ligandless palladium and potassium fluoride // *Chem. Commun.* – 2001 – Is.8 – p. 775.
16. Wang, Y., Sauer, D.R. Use of polymer-supported Pd reagents for rapid and efficient Suzuki reactions using microwave heating // *Org. Lett.* – 2004 – V. 6 – p. 2793–2796.
17. Hajduk, P.J., Bures, M., Praestgaard J., Fesik S.W. Privileged molecules for protein binding identified from NMR-based screening // *J. Med. Chem.* – 2000 - V. 43 – p.3443–3447.
18. Miyaura, N., Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds // *Chem. Rev.* - 1995 – V.95 – p. 2457–2483.
19. Schiedel, M.-S., Briehn, C. A., Bäuerle, P. C-C Cross-coupling reactions for the combinatorial synthesis of novel organic materials // *J. Organomet. Chem.* – 2002 – V. 653 – p. 200-208.
20. Chen, L.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J. Development of new pyrrolocoumarin derivatives with satisfactory fluorescent properties and notably large stokes shifts // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008 – V. 36 – p. 6175–6182.
21. Guo, H.-M.; Tanaka, F. A fluorogenic aldehyde bearing a 1,2,3-triazole moiety for monitoring the progress of aldol reactions // *J. Org. Chem.* – 2009 – V. 74 – p. 2417–2424.
22. Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R.; Wu, J. General and efficient route for the synthesis of 3,4-disubstituted coumarins via Pd-catalyzed site-selective cross-coupling reactions // *J. Org. Chem.* - 2007 – V.72 – p.7279–7286.
23. Matos, J-M., Vazquez-Rodriguez, S., Borges, F., Santana, L., Uriarte, E. Synthesis of 3-aryl coumarins via Suzuki-cross-coupling reactions of 3-chlorocoumarin // *Tetrahedron Letters* – 2011 - V. 52 – p. 1225–1227.
24. Bahkerad, M.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Hashemi, M. Copper-free Sonogashira coupling reactions catalyzed by a water-soluble Pd–salen complex under aerobic conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2009 – V. 50 – p. 1557–1559.
25. Borhade, S. R.; Waghmode, S. B. Phosphine-free Pd–salen complexes as efficient and inexpensive catalysts for Heck and Suzuki reactions under aerobic conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2008 – V. 49 – p.3423–3429.
26. Beletskaya, I. P.; Ganina, O. G.; Tsvetkov, A. V.; Fedorov, A. Y.; Finet, J-P. Synthesis of 4-heteroaryl-substituted coumarins by Suzuki cross-coupling reactions // *Synlett* - 2004 V. 15 – p. 2797-2799.
27. Yao, M-L., Deng, M-Z. A novel and convenient method to 4-substituted coumarins // *Heteroatom Chemistry* – 2000 – V. 11 - p. 380-382.
28. Akrawi, O. A., Nagy, G. Z., Patonay, T., Villinger, A., Langer, P. Chemoselective Suzuki–Miyaura reactions of 4-trifluoromethylsulfonyloxy-6-bromocoumarin // *Tetrahedron Letters* – 2012 -V. 53 – p. 3206–3209.

29. Rajale, T., Sharma, S., Stroud, D. A., Unruh, D. K., Birney, D. M. An efficient synthesis of 4-substituted coumarin derivatives via a palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction // *Tetrahedron Letters* – 2014 – V. 55 – p. 6627–6630.
30. Molander, G. A.; Elia, M. D. Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of benzyl halides with potassium aryltrifluoroborates // *J. Org. Chem.* – 2006 – V. 71 -p. 9198-9202.
31. Molander, G. A.; Bernardi, C. R. Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of potassium alkenyltrifluoroborates // *J. Org. Chem.* – 2002 – V. 67 – p. 8424-8429.
32. Schio, L. Chatreaux, F., Klich, M. Tosylates in palladium-catalysed coupling reactions. Application to the synthesis of arylcoumarin inhibitors of gyrase B // *Tetrahedron Lett.* – 2000 – V. 41 – p. 1543–1545.
33. Boland, G. M., Donnelly, D. M. X., Finet, J.-P., Rea, M. D. Synthesis of neoflavones by Suzuki arylation of 4-substituted coumarins // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1996 – p. 2591–2597.
34. Wu, J., Wang, L., Fathi, R., Yang, Z. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 4-tosylcoumarin and arylboronic acids: synthesis of 4-arylcoumarin compounds // *Tetrahedron Lett.* – 2002 – V. 43 – p. 4395–4397.
35. Wu, J., Yang, Z. Nickel-catalyzed cross-couplings of 4-diethylphosphonooxycoumarins with organozinc reagents: an efficient new methodology for the synthesis of 4-substituted coumarins // *J. Org. Chem.* – 2001 – V. 66 – p. 7875–7878.
36. Wu, J., Liao, Y., Yang, Z. Synthesis of 4-substituted coumarins via the palladium-catalyzed cross-couplings of 4-tosylcoumarins with terminal acetylenes and organozinc reagents // *J. Org. Chem.* – 2001 – V. 66 – p. 3642–3645.
37. Wu, J., Zhu, Q., Wang, L., Fathi, R., Yang, Z. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 4-tosyl-2(5H)-furanone with boronic acids: A facile and efficient route to generate 4-substituted 2(5H)-furanones // *J. Org. Chem.* – 2003 – V. 68 – p. 670–673.
38. Percec, V., Bae, J.-Y., Hill, D. H. Aryl mesylates in metal catalyzed homocoupling and cross-coupling reactions. 2. Suzuki-type nickel-catalyzed cross-coupling of aryl arenesulfonates and aryl mesylates with arylboronic acids // *J. Org. Chem.* – 1995 – V. 60 – p. 1060–1065.
39. Kobayashi, Y., Mizojiri, R. Nickel-catalyzed coupling reaction of lithium organoborates and aryl mesylates possessing an electron withdrawing group // *Tetrahedron Lett.* – 1996 – V. 37 – p. 8531–8534.
40. Tang, Z.-Y., Hu, Q.-S. Room-temperature Ni(0)-catalyzed cross-coupling reactions of aryl arenesulfonates with arylboronic acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004 – V. 126 – p. 3058–3059.
41. Tang, Z.-Y., Hu, Q.-S. Room temperature Nickel(0)-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-couplings of activated alkenyl tosylates: efficient synthesis of 4-substituted coumarins and 4-substituted 2(5H)-furanones // *Adv. Synth. Catal.* – 2004 – V. 346 – p. 1635–1637.

42. Xing, C-H., Lee, J-R., Tang, Z-Y., Rong, J-Z., Hu, Q-S. Room temperature Nickel(II) complexes $[(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{OTs}]$ and $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{X}_2$ -catalyzed cross-coupling reactions of aryl/alkenyl sulfonates with arylboronic acids // *Adv. Synth. Catal.* – 2011 - V. 353 – p. 2051–2059.
43. Oguma, K., Miura, M., Nomura, M. Rhodium-catalyzed coupling of sodium tetraphenylborate with acid anhydrides in the presence or absence of norbornene // *J. Organomet. Chem.* – 2002 – V. 648 – p. 297–301.
44. Sugihara, T., Satoh, T., Miura, M., Nomura, M. Rhodium-Catalyzed Mizoroki–Heck-Type Arylation of Alkenes with Aryl Chlorides under Phosphane- and Base-Free Conditions // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003 – V. 42 – p. 4672–4674.
45. Frost, C. G., Wadsworth, K. J. Rhodium catalysed addition of boronic acids to anhydrides: a new method for the synthesis of ketones // *Chem. Commun.* – 2001 -p. 2316–2317.
46. Yamane, M., Uera, K., Narasaka, K. Rhodium-catalyzed acylation of vinylsilanes with acid anhydrides: application to the transformation of α -acyloxy vinylsilanes to unsymmetrical 1,2-diketones // *Chem. Lett.* - 2004 – V.33 – p. 424–425.
47. Hossain, K. M., Takagi, K. Novel Rh(I)-catalyzed reaction of arylzinc compounds with methyl halides // *Chem. Lett.* – 1999 V. 28 – p. 1241–1242.
48. Grushin, V. V., Marshall, W. J. The fluoro analogue of wilkinson's catalyst and unexpected Ph–Cl activation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004 – V. 126 – p. 3068–3069.
49. Ueura, K., Satoh, T., Miura, M. Rhodium-catalyzed arylation using arylboron compounds: efficient coupling with aryl halides and unexpected multiple arylation of benzonitrile // *Org. Lett.* – 2005 – V. 7 – p. 2229–2231.
50. Wu, J., Zhang, L., Gao, K. $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3/\text{DPPF}$: a useful and efficient catalyst for cross-coupling reactions of activated alkenyl tosylates with arylboronic acids // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006 - Is. 23 – p. 5260–5263.
51. Jayaprakash, Y.R., Yadaiah, E., Srujana, G. Synthesis and antiproliferative activity of 6,7-aryl/hetaryl coumarins // *Russian Journal of General Chemistry* – 2016 - V. 86 - No. 1 - p. 184–189.
52. Pisani, L., Muncipinto, G., Miscioscia, T. F., Nicolotti, O., Leonetti, F., Catto, M., Caccia, C., Salvati, P., Soto-Otero, R., Mendez- Alvarez, E., Passeleu, C., Carotti, A. Discovery of a novel class of potent coumarin monoamine oxidase B inhibitors: development and biopharmacological profiling of 7-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-[(methylamino)methyl]-2H-chromen-2-one methanesulfonate (NW-1772) as a highly potent, selective, reversible, and orally active monoamine oxidase B inhibitor // *J. Med. Chem.* – 2009 - V. 52 – p. 6685-6706.

53. Hamdy, Aws M., Khaddour, Z., Al-Masoudi, N- A., Rahman, Q., Hering-Junghans, C., Villinger, A., Langer, P. Synthesis of arylated coumarins by Suzuki–Miyaura cross-coupling. Reactions and anti-HIV activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016 – V. 24 – p. 5115–5126.
54. Nibin, M., Joy, Yadav, D. B., Khader, A.K., Sajith, M.A., Kumar, A.K. Simultaneous exploration of TBAF·3H₂O as a base as well as a solvating agent for the palladium catalyzed Suzuki cross-coupling of 4-methyl-7-nonafluorobutylsulfonyloxy coumarins under microwave irradiation // *J. of Fluor. Chem.* – 2016 – V. 182 - p. 109–120.
55. Cablewski, A.F. Reviews on microwave-assisted synthesis // *J. Org. Chem.* – 1994 – V. 59 – p. 3408–3412.
56. Loupy, A. Reviews on microwave-assisted synthesis // *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2002.
57. Kappe, C.O. Reviews on microwave-assisted synthesis // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2002 – V. 6 – p. 314–320.
58. Desai, B., Kappe, C.O. Reviews on microwave-assisted synthesis: immobilized catalysts, A. Kirschning (Ed.) // *Top. Curr. Chem.* – 2004 – V. 242 – p. 177–208.
59. Kappe, C.O., Stadtler, A. Reviews on microwave-assisted synthesis: microwaves in organic and medicinal chemistry // Wiley-VCH, 2005.
60. Koley, M., Schnurch, M., Mihovilovic, M.D. Metal assisted synthesis of mono and diamino substituted pyridines // *Tetrahedron* – 2011 – V. 67 – p. 4169–4178.
61. Dawood, K.M. Microwave-assisted Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki cross-coupling reactions of aryl chlorides and bromides in water using stable benzothiazole-based palladium(II) precatalysts // *Tetrahedron* – 2007 – V. 63 – p. 9642–9651.
62. Limnios, D., Kokotos, C.G. Microwave-assisted organocatalytic cross-aldol condensation of aldehydes // *RSC Adv.* – 2013 – V.3 – p. 4496–4499.
63. Joy, M.N., Bodke, Y.D., Khader Abdul, K.K., Sajith, A.M. A rapid approach for the copper, amine, and ligand-free Sonogashira coupling of 4-methyl-7-nonafluorobutylsulfonyloxy coumarins under microwave irradiation // *Tetrahedron Lett.* – 2014 – V. 55 – p.2355–2361.
64. Joy, M.N., Bodke, Y.D., Abdul Khader, K.K., Padusha, M.S.A., Sajith, A.M., Muralidharan, A. A rapid and modified approach for C-7 amination and amidation of 4-methyl-7-nonafluorobutylsulfonyloxy coumarins under microwave irradiation // *RSC Adv.* – 2014 -V. 4 - p.19766–19777.
65. Bigi, F.; Chesini, L.; Maggi, R.; Sartori, G. Montmorillonite KSF as an inorganic, water stable, and reusable catalyst for the Knoevenagel synthesis of coumarin-3-carboxylic acids // *J. Org. Chem.* – 1999 – V. 64 – p. 1033-1035.

66. Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P.K.; Bedekar, A. V. A new, environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds // *Tetrahedron Lett.* – 2003 – V. 44 – p. 5099-5101.
67. Vieira, L.C., Paixão, M.W., Corrêa, A.G. Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2012 – V. 53 – p.2715–2718.
68. Ashok, D., V. Lakshmi, B., Sarasija, M. An efficient microwave-assisted Suzuki cross-coupling on coumarin derivatives in water and evaluation of antimicrobial activity // *Letters in Org. Chem.* – 2016 – V.13 – p. 76-84.
69. Lipeeva, A.V., Shul'ts, E.E., Shakirov, M.M., Tolstikov, G.A. Plant coumarins: VIII. Suzuki reaction in the synthesis of 3-aryl(hetaryl)furocoumarins // *Russ. J. of Org. Chem.* – 2011 – V. 47 – p. 1404-1409.
70. Körner, P. 3-Alkyl- and 3-Aryl-7H-furo[3, 2-g]-1-benzopyran-7-ones: synthesis, photoreactivity, and fluorescence properties // *Arch. Pharm.* – 2002 – V. 335 – p. 187-199.
71. Wernekenschnieder, A., Körner, P., Hänsel, W. 3-Alkyl- and 3-aryl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-ones as blockers of the voltage-gated potassium channel Kv1.3 // *Pharmazie* – 2004 – V. 59 – p.319-320.
72. Гаразд, М.М., Гаразд, Я.Л., Огороднийчук, А.С., Хиля, В.П. Модифицированные кумарины. 8. Синтез структурных аналогов природных 6-арилфуро3,2[^].хромен-7-онов // *ХПС* - 2009 - №2 - С. 140-144.
73. MacLeod, J.K., Worth, B.R., Wells, R.J. Synthesis of benzofuranoid Systems. IV. Total Synthesis of Ceperaquinone and Conicaquinone // *Aust. J. Chem.* – 1978. – V. 31. – No 9. – P. 1533-1544.
74. Geenen, S.R., Presser, L., Hölzel, T., Ganter, C., Müller, T.J. Electronic finetuning of 8-methoxy psoralens by palladium-catalyzed coupling: acidochromicity and solvatochromicity // *Chem. Eur. J.* – 2020 -V. 26 -p. 8064 –8075.
75. Chinchilla, R., Najera, C. Recent advances in Sonogashira reactions // *Chem. Soc. Rev.* – 2011 – V. 40 – p. 5084-5121.
76. Chinchilla, R., Najera, C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry // *Chem. Rev.* – 2007 – V. 107 – p. 874-922.
77. Doucet, H., Hierso, J.-C. Palladium-based catalytic systems for the synthesis of conjugated enynes by Sonogashira reactions and related alkynylations // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007 -V. 46 – p.834-871.
78. Quash, R., Furkert, D., Brimble, M.A. Total synthesis of the resorcylic acid lactone spiroketal citreoviranol // *J. Org. Chem.* – 2016 – V. 81 – p. 8343-8350.

79. Vaz, B., Otero, L., lvarez, R., de Lera, A.R. Total synthesis of enantiopure pyrrhoxanthin: alternative methods for the stereoselective preparation of 4-alkylidenebutenolides // *Chem. Eur. J.* – 2013 – V. 19 – p. 13065-13074.
80. Usuki, T., Yamada, H., Hayashi, T., Yanuma, H., Koseki, Y., Suzuki, N., Masuyama, Y., Lin, Y.Y. Total synthesis of COPD biomarker desmosine that crosslinks elastin // *Chem. Commun.* – 2012 – V. 48 – p.3233-3235.
81. Xu, S., Kim, E.H., Wei, A., Negishi, E-i. Pd- and Ni-catalyzed cross-coupling reactions in the synthesis of organic electronic materials // *Sci. Technol. Adv. Mater.* – 2014 – V. 15(4) – p. 044201-044202.
82. Müller, T.J., Bunz, U.H.F. // (Eds.) *Functional organic materials, synthesis, strategies and applications.* Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
83. Li, B.-J., Yu, D.-G., Sun, C.-L., Shi, Z.-J. Activation of “inert” alkenyl/aryl C-O bond and its application in cross-coupling reactions // *Chem. Eur. J.* – 2011 – V. 17 – p.1728-1759.
84. Sellars, J.D., Steel, P.G. Transition metal-catalysed cross-coupling reactions of P-activated enols // *Chem. Soc. Rev.* – 2011 – V. 40 – p.5170-5180.
85. Cheval, N. P., Hoffmann, B., Dikova, A., Sirindil, F., Bertus, P., Blanc, A., Weibel, J-M., Pale, P. Vinyl nosylates as partner in copper and silver co-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions // *Tetrahedron* – 2018 – V. 74 -p. 7111-7119.
86. Loganathan, R. K., Ramachandra, S.N., Sureshababu, V.V. Montmorillonite K-10-supported palladium nanoparticles for copper-free acyl Sonogashira reaction // *Chemistry Select* – 2017 – V. 2 – p. 8059–8062.
87. Clark, J. H., Macquarrie, D. J. Environmentally friendly catalytic methods // *Chem. Soc. Rev.* – 1996 – V. 25 – p. 303-310.
88. Kundu, N. G., Mahanty, J. S., Spears, C. P. Unusual cytotoxicities of 5-(acylethynyl)-1-(2-hydroxyethoxy)methyluracils // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996 – V.6 – p.1497-1502.
89. Bohm, V. P.; Herrmann W. A. A copper-free procedure for the palladium-catalyzed Sonogashira reaction of aryl bromides with terminal alkynes at room temperature // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000 - V.22 – p.3679-3681.
90. Fu, X., Zhang, S., Yin, J., Schumacher, D. P. A copper-free palladium catalyzed cross coupling reaction of vinyl tosylates with terminal acetylenes // *Tetrahedron Letters* – 2002 – V.43 – p.6673–6676.
91. Bellina, F., Falchi, E., Rossi, R. Regioselective synthesis of cytotoxic 4-(1-alkynyl)-substituted 2-(5H)-furanones // *Tetrahedron* – 2003 – V. 59 – p. 9091-9100.

92. Ma, S., Shi Z., Yu, Z. Synthesis of β -halobutenolides and their Pd(0)/CuI-catalyzed cross-coupling reactions with terminal alkynes. A general route to β -(1'-alkynyl)butenolides // *Tetrahedron Lett.* – 1999 – V. 40 – p.2393-2396.
93. Darses, S., Michaud, G., Gen', et J.-P. Potassium organotrifluoroborates: new partners in palladium-catalysed cross-coupling reactions // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999 – Is.8 – p.1875-1883.
94. Molander, G. A., Katona, B. W., Machrouhi, F. Development of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction: use of air-stable potassium alkynyltrifluoroborates in aryl alkynylations // *J. Org. Chem.* – 2002 – V. 67 – p.8416-8423.
95. Kabalka, G. W., Dong, G., Venkataiah, B. Syntheses of 4-(1-alkynyl)-2(5H)-furanones and coumarins via the palladium catalyzed cross-coupling reactions of potassium alkynyltrifluoroborates // *Tetrahedron Letters* - 2004 – V.45 – p.5139–5141.
96. Reddy, Ch. R., Srikanth, B.N., Rao, N., Shin, D-S. Solid-supported acid-catalyzed C3-alkylation of 4-hydroxycoumarins with secondary benzyl alcohols: access to 3,4-disubstituted coumarins via Pd-coupling // *Tetrahedron* – 2008- V.64 – p.11666–11672.
97. Levi, L., Meller, T. J. Multicomponent syntheses of functional chromophores // *Chem. Soc. Rev.* – 2016 -V. 45 – p. 2825–2846.
98. Levi, L., Meller, T. J. Multicomponent syntheses of fluorophores initiated by metal catalysis // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016 - Is. 17 – p.2902–2918.
99. Mishra, A., Fischer, K. R., Buerle, P. Metal-free organic dyes for dye-sensitized solar cells: from structure: property relationships to design rules // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009 -V. 48 – p. 2474–2499.
100. Thakur, A., Singla, R., Jaitak, V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015 – V.101 -p. 476–495.
101. Garazd, M. M., Muzychka, O. V., Voyk, A. I., Nagorichna, I. V., Ogorodniichuk, A. S. Modified coumarins. 27. Synthesis and antioxidant activity of 3-substituted 5,7-dihydroxy-4-methylcoumarins // *Chem. Nat. Compd.* – 2007 -V. 43 -p.19–23.
102. Papadopoulos, J., Merckens, K., Müller, T. J. Three-component synthesis and photophysical properties of novel coumarin-based merocyanines // *Chem. Eur. J.* – 2018 -V. 24 – p.974–983.
103. Chen, L., Xu, M-H. A new approach to pyrrolocoumarin derivatives by palladium-catalyzed reactions: expedient construction of polycyclic lamellarin scaffold // *Adv. Synth. Catal.* – 2009 – V. 351 – p.2005–2012.
104. Cheval, N.P., Dikova, A., Blanc, A., Weibel, J.-M., Pale, P. Vinyl Nosylates: An Ideal Partner for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions // *Chem. Eur. J.* – 2013 -V. 19 -p. 8765-8768.

105. A. Dikova, N.P. Cheval, A. Blanc, J.-M. Weibel, Pale P. Handy Protocols using Vinyl Nosylates in Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions // *Adv. Synth. Catal.* – 2015 -V. 357 -p. 4093-4100.
106. Dikova, A., Cheval, N.P., Blanc, A., Weibel, J.-M., Pale, P. Aryl and heteroaryl nosylates as stable and cheap partners for Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions // *Tetrahedron* – 2016 -V. 72 – p.1960-1968.
107. Cheval, N. P., Hoffmann, B., Dikova, A., Sirindil, F., Pale, P. Vinyl nosylates as partner in copper and silver co-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions // *Tetrahedron* – 2018 -V. 74 – p. 7111-7119.
108. Joy, M.N., Bodke, Y.D., Abdul, K. K., Sajith, A. M. A rapid approach for the copper, amine, and ligand-free Sonogashira coupling of 4-methyl-7-nonafluorobutylsulfonyloxy coumarins under microwave irradiation // *Tetrahedron Letters* – 2014 -V.55 – p.2355–2361.
109. Ferreira, E. M., Zhang, H., Stoltz, B. M. Oxidative Heck-Type Reactions (Fujiwara–Moritani Reactions) // *The Mizoroki–Heck Reaction.* – 2009. – C. 345-382.
110. Hosseini-Sarvari, M., Khanivar, A., Moeini, F. Palladium immobilized on Fe₃O₄/ZnO nanoparticles: a novel magnetically recyclable catalyst for Suzuki–Miyaura and Heck reactions under ligand-free conditions // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2016. – V. 13. – I. 45-53.
111. Martinez, R., Voica, F., Genet, J.-P., Darses, S. Base-Free Mizoroki–Heck Reaction Catalyzed by Rhodium Complexes // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – I. 17. – P. 3213-3216.
112. Young, I. S., Baran, P. S. Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention // *Nat. Chem.* – 2009. – V. 1. – I. 3. – P. 193-205.
113. Khoobi, M., Alipour, M., Zarei, S., Jafarpour, F., Shafiee, A. A facile route to flavone and neoflavone backbones *via* a regioselective palladium catalyzed oxidative Heck reaction // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – I. 24. – P. 2985-2987
114. Jafarpour, F., Hazrati, H., Mohasselyazdi, N., Khoobi, M., Shafiee, A. Palladium catalyzed dehydrogenative arylation of coumarins: an unexpected switch in regioselectivity // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – I. 93. – P. 10935-10937.
115. Chang, C.-P., Pradiuldi, S. V., Hong, F.-E. Synthesis of coumarin derivatives by palladium complex catalyzed intramolecular Heck reaction: preparation of a 1,2-cyclobutadiene-substituted CpCoCb diphosphine chelated palladium complex // *Inorg. Chem. Commun.* – 2009. – V. 12. – I. 7. – P. 596-598.
116. Heck, R. F. Palladium-catalyzed vinylation of organic halides // *Org. React.* – 1982 - V. 27. – P. 345-390.

117. Herrera-R, A., Castrillón, W., Otero, E., Ruiz, E., Carda, M., Agut, R., Naranjo, T., Moreno, G., Maldonado, M. E., Cardona-G, W. Synthesis and antiproliferative activity of 3- and 7-styrylcoumarins // *Med. Chem. Res.* – 2018. – V. 27. – I. 8. – P. 1893–1905.
118. Sabrina, A., Horbach, R., Deising, H. B., Siewert, B., Csuk, R. Synthesis and antimicrobial activity of (*E*)-stilbene derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19 – I. 17. – P. 5155–5166.
119. Martins, S., Branco, P., Pereira, A. An efficient methodology for the synthesis of 3-styryl coumarins // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2012. – V. 23 – P. 688–693.
120. Gordo, J., Avó, J., Parola, A. J., Lima, J. C., Pereira, A., S. Branco, P. S. Convenient synthesis of 3-vinyl and 3-styryl coumarins // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – I. 19. – P. 5112–5115.
121. Martins, S., Candeias, A., Caldeira, A. T., Pereira, A. 7-(diethylamino)-4-methyl-3-vinylcoumarin as a new important intermediate to the synthesis of photosensitizers for DSSCs and fluorescent labels for biomolecules // *Dyes and Pigments.* – 2020. – V. 174. – P. 108026.
122. Bojtár, M., Kormos, A., Kis-Petik, K., Kellermayer, M., Kele, P. Green-light activatable, water-soluble red-shifted coumarin photocages // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – I. 23. – P. 9410–9414.
123. Martins, S., Branco, P. S., de la Torre, M. C., Sierra, M. A., Pereira, A. New methodology for the synthesis of 3-substituted coumarins via palladium-catalyzed site-selective cross-coupling reactions // *Synlett.* – 2010. – I. 19. – P. 2918–2922.
124. Valente, S., Kirsch, G. Facile synthesis of 4-acetyl-coumarins, -thiocoumarin and -quinolin-2(1*H*)-one via very high α -regioselective Heck coupling on tosylates // *Tetrahedron Letters.* – 2011. – V. 52. – I. 27. – P. 3429–3432.
125. Hansen, A. L., Skrydstrup, T. Regioselective Heck couplings of α,β -unsaturated tosylates and mesylates with electron-rich olefins // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – I. 25. – P. 5585–5587
126. Ito, K., Nakajima, K. Selenium dioxide oxidation of alkylcoumarins and related methyl-substituted heteroaromatics // *J. Heterocycl. Chem.* – 1988. – V. 25. – I. 2. – P. 511-515.
127. Symeonidis, T., Chamilos, M., Hadjipavlou-Litina, D. J., Kallitsakis, M., Litinas K. E. Synthesis of hydroxycoumarins and hydroxybenzo[*f*]- or [h]coumarins as lipid peroxidation inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – I. 4. – P. 1139–1142.
128. Fujiwara, Y., Noritani, I., Danno, S., Asano, R., Teranishi, S. Aromatic substitution of olefins. VI. Arylation of olefins with palladium(II) acetate // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – V. 91. – I. 25. – P. 7166-7169.
129. Le Bras, J., Muzart, J. Intermolecular dehydrogenative Heck reactions // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – I. 3. – P. 1170-1214.

130. Zhang, H., Liu, D., Chen, C., Liu, C. Lei, A. Palladium-catalyzed regioselective aerobic oxidative C-H/N-H carbonylation of heteroarenes under base-free conditions // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – I. 35. – P. 9581-9585.
131. Yu, Y.-Y., Niphakis, M. J., Georg, G. I. Palladium(II)-catalyzed dehydrogenative alkenylation of cyclic enaminones via the Fujiwara–Moritani reaction // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – I. 21. – P. 5932-5935.
132. Bi, L., Georg, G. I. Direct Hiyama cross-coupling of enaminones with triethoxy(aryl)silanes and dimethylphenylsilanol // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – I. 20. – P. 5413-5415.
133. Cheng, D., Gallagher, T. Direct and regioselective C–H alkenylation of tetrahydropyrido[1,2-*a*]pyrimidines // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – I. 12. – P. 2639-2641.
134. Kim, D., Hong, S. Palladium(II)-catalyzed direct intermolecular alkenylation of chromones // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – I. 16. – P. 4466-4469.
135. Min, M., Kim, Y., Hong, S. Regioselective palladium-catalyzed olefination of coumarins via aerobic oxidative Heck reactions // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – I. 2. – P. 196-198.
136. Liégault, B., Lee, D., Huestis, M. P., Stuart, D. R., Fagnou, K. Intramolecular Pd(II)-catalyzed oxidative biaryl synthesis under air: reaction development and scope // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – I. 13. – P. 5022-5028.
137. Campbell, A. N., Stahl, S. S. Overcoming the “oxidant problem”: strategies to use O₂ as the oxidant in organometallic C–H oxidation reactions catalyzed by Pd (and Cu) // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – V. 45. – I. 6. – P. 851-863.
138. Liu, C., Zhang, H., Shi, W., Lei, A. Bond formations between two nucleophiles: transition metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – I. 3. – P. 1780-1824.
139. Yeung, C. S., Dong, V. M. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: forming carbon–carbon bonds by oxidizing two carbon–hydrogen bonds // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – I. 3. – P. 1215-1292.
140. Chen, X., Engle, K. M., Wang, D.-H., Yu, J.-Q. Palladium(II)-catalyzed C–H activation/ C–C cross-coupling reactions: versatility and practicality // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – I. 28. – P. 5094-5115.
141. Stahl, S. S. Palladium oxidase catalysis: selective oxidation of organic chemicals by direct dioxygen-coupled turnover // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – I. 26. – P. 3400-3420.
142. Gligorich, K. M., Sigman, M. S. Mechanistic questions about the reaction of molecular oxygen with palladium in oxidase catalysis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – I. 40. – P. 6612-6615.

143. Piera, J., Bäckvall, J.-E. Catalytic oxidation of organic substrates by molecular oxygen and hydrogen peroxide by multistep electron transfer — a biomimetic approach // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – I. 19. – P. 3506-3523.
144. Li, Y., Qi, Z., Wang, H., Fu, X., Duan, C. Palladium-catalyzed oxidative Heck coupling reaction for direct synthesis of 4-arylcoumarins using coumarins and arylboronic acids // *J. Org. Chem.* 2012. – V. 77. – I. 4. – P. 2053–2057.
145. Yoo, K. S., Yoon, C. H., Mishra, R. K., Jung, Y. C., Yi, S. W., Jung, K. W. Oxidative palladium(II) catalysis: a highly efficient and chemoselective cross-coupling method for carbon–carbon bond formation under base-free and nitrogenous-ligand conditions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – I. 50. – P. 16384-16393.
146. Martin, R., Buchwald, S. L. Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – I. 11. – P. 1461-1473.
147. Würtz, S., Glorius, F. Surveying sterically demanding *N*-heterocyclic carbene ligands with restricted flexibility for palladium-catalyzed cross-coupling reactions // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – I. 11. – P. 1523-1533.
148. Delcamp, J. H., Brucks, A. P., White, M. C. A general and highly selective chelate-controlled intermolecular oxidative Heck reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – I. 34. – P. 11270-11271.
149. Ruan, J., Li, X., Saidi, O., Xiao, J. Oxygen and base-free oxidative Heck reactions of arylboronic acids with olefins // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – I. 8. – P. 2424-2425.
150. Pagliaro, M., Pandarus, V., Ciriminna, R., Béland, F., Demma Carà, P. Heterogeneous versus homogeneous palladium catalysts for cross-coupling reactions // *Chem. Cat. Chem.* – 2012. – V. 4. – I. 4. – P. 432-445.
151. Niknam, K., Habibabad, M. S., Deris, A., Panahi, F., Nezhad, M. R. H. Modification of silica using piperazine for immobilization of palladium nanoparticles: a study of its catalytic activity as an efficient heterogeneous catalyst for Heck and Suzuki reactions // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2013. – V. 10. – I. 3. – P. 527-543.
152. Molnár, Á. Efficient, selective, and recyclable palladium catalysts in carbon–carbon coupling reactions // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – I. 3. – P. 2251-2320.
153. Yin, L., Liebscher, J. Carbon–carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – I. 1. – P. 133-173.
154. Zhao, X. S., Bao, X. Y., Guo, W., Lee, F. Y. Immobilizing catalysts on porous materials // *Mater. Today.* – 2006. – V. 9. – P. 32-39.

155. Motevalizadeh, S. F., Alipour, M., Ashori, F., Samzadeh-Kermani, A., Hamadi, H., Ganjali, M. R., Aghahosseini, H., Ramazani, A., Khoobi, M., Gholibegloo, E. Heck and oxidative boron Heck reactions employing Pd (II) supported amphiphilized polyethyleneimine-functionalized MCM-41 (MCM-41@aPEI-Pd) as an efficient and recyclable nanocatalyst // *Appl. Organometal. Chem.* – 2018. – V. 32. – I. 3. – P. e4123.
156. Jafarpour, F., Zarei, S., Olia, M. B. A., Jalalimanesh, N., Rahiminejadan, S. Palladium-catalyzed decarboxylative cross-coupling reactions: a route for regioselective functionalization of coumarins // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – I. 7. – P. 2957–2964.
157. Wang, X., Li, S., Pan, Y., Wang, H., Chen, Z., Huang, K. Regioselective palladium-catalyzed decarboxylative cross-coupling reaction of alkenyl acids with coumarins: Synthesis of 3-styrylcoumarin compounds // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – I. 4. – P. 2407–2412.
158. Ferguson, J., Zeng, F., Alper, H. Synthesis of coumarins via Pd-catalyzed oxidative cyclocarbonylation of 2-vinylphenols // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – I. 21. – P. 5602-5605.
159. Bhatia, R., Pathania, S., Singh, V., Rawal, R. K. Metal-catalyzed synthetic strategies toward coumarin derivatives // *Chem. Het. Comp.* – 2018. – V. 54. – I. 3. – P. 280–291.
160. Barder, T.E., Walker, S.D., Martinelli, J.R., Buchwald, S.L. Catalysts for Suzuki–Miyaura coupling processes: scope and studies of the effect of ligand structure // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – I. 13. – P. 4685-4696.
161. Dean, F. M., Robertson, A., Whalley, W. B. 182. The chemistry of fungi. Part IX. 3:4-Dihydrocoumarins // *J. Chem. Soc. (Resumed)* – 1950. – P. 895-902.
162. Trivedi, K. N., Sethna, S. 3-Hydroxycoumarins // *J. Org. Chem.* 1960. – V. 25. – I. 10. – P. 1817-1819.
163. Gardner, I. J., Noyes, R. M. Effects of substituents on the radical exchange reaction between benzyl iodide and iodine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1961. – V. 83. – I. 11. – P. 2409-2417.
164. Majumdar, K. C., Chattopadhyay, B., Taher, A. New efficient synthesis of pyrido[2,3-*c*]coumarin derivatives by palladium-catalyzed Heck cyclization // *Synthesis.* – 2007. – I. 23. – P. 3647– 3652.
165. Yet, L. Metal-mediated synthesis of medium-sized rings // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – I. 8. – P. 2963-3008.
166. Majumdar, K. C., Ghosh, T., Samanta, S. Facile synthesis of coumarin- and quinolone-annulated benzazoninone derivatives by an intramolecular Heck reaction strategy via 9-*exo*-trig cyclization // *Synthesis.* – 2011. – I. 10. – P. 1569–1574.
167. Dounay, A. B., Overman, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – I. 8. – P. 2945-2964.

168. A. V. Lipeeva, E. E. Shul'ts, I. Yu. Bagryanskaya, M. M. Shakirov, G. A. Tolstikov. Plant coumarins: VI. Synthesis of 3-vinylfurocoumarin derivatives based on oreoselone // Russian Journal of Organic Chemistry – 2011 – V. 47 – Iss. 7 – p. 1083-1090.
169. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов. Синтез 1-галогензамещенных производных эндоэтенотетрагидротебаина и их поведение в реакции Хека // ЖОрХ – 2007 - Т.43 -С.529-539.
170. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов. Синтез новых производных дигидротебаингидрохинона // Изв. АН. Сер. хим. – 2007 -№6 – С.1206-1214.
171. Wolfe, J. P, Wagaw, S., Marcoux, J. F., Buchwald, S. L. Rational development of practical catalysts for aromatic carbon–nitrogen bond formation // Acc. Chem. Res. – 1998. – V. 31. – I. 12. – P. 805-818.
172. Hartwig, J. F. Carbon–heteroatom bond-forming reductive eliminations of amines, ethers, and sulfides // Acc. Chem. Res. – 1998. – V. 31. – I. 12. – P. 852-860.
173. Muci, A. R., Buchwald, S. L. Practical palladium catalysts for C-N and C-O bond formation // Top. Curr. Chem. – 2002. – V. 219. - P.131-209.
174. Audisio, D., Messaoudi, S., Peyrat, J.-F., Brion, J.-D., Alami, M. A convenient and expeditious synthesis of 3-(N-substituted) aminocoumarins via palladium-catalyzed Buchwald–Hartwig coupling reaction // Tetrahedron Letters. – 2007. – V. 48. – I. 39. – P. 6928-6932.
175. Schlummer, B., Scholz, U. Palladium-catalyzed C-N and C-O coupling—a practical guide from an industrial vantage point // Adv. Synth. Catal. – 2004. – V. 346. – I. 13-15. – P. 1599-1626.
176. Hooper, M. W., Utsunomiya, M., Hartwig, J. F. Scope and mechanism of palladium-catalyzed amination of five-membered heterocyclic halides // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – I. 7. – P. 2861-2873.
177. Peng, Z.-H., Journet, M., Humphrey, G. A highly regioselective amination of 6-aryl-2,4-dichloropyrimidine // Org. Lett. – 2006. – V. 8. – I. 3. – P. 395-398.
178. Enguehard-Gueiffier, C., Thery, I., Gueiffier, A., Buchwald, S. L. A general and efficient method for the copper-catalyzed cross-coupling of amides and thiophenols with 6-halogenoimidazo[1,2-*a*]pyridines // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – I. 25. – P. 6042-6049.
179. Luong, T. T. H., Brachet, E., Brion, J.-D., Messaoudi, S., Alami, M. Palladium-catalyzed coupling of *N*-aminoazoles with 3-halo-substituted quinolin-2(1*H*)-ones, coumarins, quinoxalin-2(1*H*)-ones, and chromenes // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – V. 2015. – I. 8. – P. 1771–1780.

180. Wang, W., Ding, Q., Fan, R., Wu, J. A general and efficient route to 3-amino-4-sulfanylcoumarins via substitution and palladium-catalyzed amination of 3-bromo-4-tosyloxycoumarins // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48. – I. 21. – P. 3647–3649.
181. Kazmaier, U., Doroshenko, T., Bauer, K., Filbrich, I., Grueter, A., Jung, G., Ullrich, A. Coumaryl triflate, a versatile building block for the modification of coumarins and for fluorescence labeling // *Synthesis*. – 2017. – V. 49. – I. 12. – P. 2743–2748.
182. Bassolino, G., Halabi, E. A., Rivera-Fuentes, P. Practical and scalable synthesis of 7-azetidin-1-yl-4-(hydroxy-methyl)coumarin: an improved photoremovable group // *Synthesis*. – 2018. – V. 50. – I. 4. – P. 846–852.
183. Grimm, J. B., English, B. P., Chen, J., Slaughter, J. P., Zhang, Z., Revyakin, A., Patel, R., Macklin, J. J., Normanno, D., Singer, R. H., Lionnet, T., Lavis, L. D. A general method to improve fluorophores for live-cell and single-molecule microscopy // *Nat. Methods*. – 2015. – V. 12. – I. 3. – P. 244–250.
184. Surry, D. S., Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide // *Chem. Sci*. – 2011. – V. 2. – I. 1. – P. 27–50.
185. Wolfe, J. P., Tomori, H., Sadighi, J. P., Yin, J., Buchwald, S. L. Simple, efficient catalyst system for the palladium-catalyzed amination of aryl chlorides, bromides, and triflates // *J. Org. Chem*. – 2000. – V. 65. – I. 4. – P. 1158–1174.
186. Draoui, N., Schicke, O., Fernandes, A., Drozak, X., Nahra, F., Dumont, A., Douxflis, J., Hermans, E., Dogné, J.-M., Corbau, R., Marchand, A., Chaltin, P., Sonveaux, P., Feron, O., Riant, O. Synthesis and pharmacological evaluation of carboxycoumarins as a new antitumor treatment targeting lactate transport in cancer cells // *Bioorg. Med. Chem*. – 2013. – V. 21. – I. 22. – P. 7107–7117.
187. Липеева, А.В., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 4*. Синтез азотсодержащих производных ореозелона // *Химия природных соединений* – 2009 - №3 – С.289–294.
188. Липеева, А.В., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 5. Палладий-катализируемое аминирование 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)ореозелона // *Журнал органической химии* – 2010 - Т. 46 - №. 12 - С. 1845–1854.
189. Newman, D. J., Cragg, G. M., Snader, K. M. The influence of natural products upon drug discovery // *Nat. Prod. Rep*. – 2000. – V. 17. – I. 3. – P. 215–234.
190. Nicolaou, K.C. Joys of molecules. 1. Campaigns in total synthesis // *J. Org. Chem*. 2005. – V. 70. – I. 18. – P. 7007–7027.

191. Lipeeva, A.V. Shul'ts, E.E., Shakirov, M.M., Tolstikov, G.A. Plant coumarins: VII. Amination of oreoselone trifluoromethanesulfonate. Russian Journal of Organic Chemistry – 2011 – V. 47 – Iss.9 – p. 1390-1403.
192. Josephine, H.R., Kumar, I., Pratt, R.F. The perfect penicillin? Inhibition of a bacterial DD-peptidase by peptidoglycan-mimetic β -lactams // J.Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. I. 26. – P. 8122-8123
193. Turos, E., Reddy, G. S. K., Greenhalgh, K., Ramaraju, P., Abeylath, S. C., Jang, S., Dickey, S., Lim, D. V. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – V. 17. – I. 12. – P. 3468-3472.
194. Schobert, R., Stangl, A. Domino functionalizations of the amino terminus of 6-aminopenicillanates with Ph_3PCCO // Tetrahedron Letters. – 2005. – V. 46. – I. 7. – P. 1127-1130
195. Von Pechmann, H., Welsh, W. II. Ueber einige neue Cumarine // Ber. – 1884. – J. 17. – B. 2. – S. 1646–1652.
196. Fan, H., Peng, J., Hamann, M. T., Hu, J.-F. Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – I. 1. – P. 264-287.
197. Baunbæk, D., Trinkler, N., Ferandin, Y., Lozach, O., Ploypradith, P., Rucirawat, S., Ishibashi, F., Iwao, M., Meijer, L. Baunbæk D. et al. Anticancer alkaloid lamellarins inhibit protein kinases // Mar. Drugs. – 2008. – V. 6. – I. 4. – P. 514-527.
198. Ballot, C., Kluza, J., Lancel, S., Martoriati, A., Mohamed, S., Mortier, H. L., Vienne, J.-C., Briand, G., Formstecher, P., Bailly, C., Nevière, R., Marchetti, P. Inhibition of mitochondrial respiration mediates apoptosis induced by the anti-tumoral alkaloid lamellarin D // Apoptosis. – 2010. – V. 15. – I. 7. – P. 769-781.
199. Ballot, C., Kluza, J., Martoriati, A., Nyman, U., Formstecher, P., Joseph, B., Bailly, C., Marchetti, P. Essential role of mitochondria in apoptosis of cancer cells induced by the marine alkaloid Lamellarin D // Mol. Cancer Ther. – 2009. – V. 8. – I. 12. – P. 3307-3317.
200. Pia, D., Albericio, F., Alvarez, M. Recent advances in lamellarin alkaloids: isolation, synthesis and activity // AntiCancer Agents Med. Chem (Formerly Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents). – 2008. – V. 8. – I. 7. – P. 746-760.
201. Vanhuyse, M., Kluza, J., Tardy, C., Otero, G., Cuevas, C., Bailly, C., Lansiaux, A. Lamellarin D: a novel pro-apoptotic agent from marine origin insensitive to P-glycoprotein-mediated drug efflux // Cancer Lett. – 2005. – V. 221. – I. 2. – P. 165-175.
202. Kang, H., Fenical, W. Ningalins A–D: novel aromatic alkaloids from a Western Australian ascidian of the genus *Didemnum* // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – I. 10. – P. 3254-3262.

203. Chou, T.-C., Guan, Y. B., Soenen, D. R., Danishefsky, S. J., Boger, D. L. Potent reversal of multidrug resistance by ningalins and its use in drug combinations against human colon carcinoma xenograft in nude mice // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2005. – V. 56. – I. 4. – P. 379-390.
204. Thasana, N., Worayuthakarn, R., Kradanrat, P., Hohn, E., Young, L., Ruchirawat, S. Copper(I)-mediated and microwave-assisted $C_{aryl}-O_{carboxylic}$ coupling: synthesis of benzopyranones and isolamellarin alkaloids // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – I. 24. – P. 9379-9382.
205. Nealmongkol, P., Tangdenpaisal, K., Sitthimonchai, S., Ruchirawat, S., Thasana, N. Cu(I)-mediated lactone formation in subcritical water: a benign synthesis of benzopyranones and urolithins A–C // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – I. 44. – P. 9277-9283.
206. Neagoie, C., Vedrenne, E., Buron, F., Mérour, J.-Y., Rosca, S., Bourg, S., Lozach, O., Meijer, L., Baldeyrou, B., Lansiaux, A., Routier, S. Synthesis of chromeno[3,4-*b*]indoles as Lamellarin D analogues : a novel DYRK1A inhibitor class // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 49. – P. 379-396.
207. James, C.A., Coelho, A.L., Gevaert, M., Forgione, P., Snieckus, V. Combined directed *ortho* and remote metalation–Suzuki cross-coupling strategies. Efficient synthesis of heteroaryl-fused benzopyranones from biaryl *o*-carbamates // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – I. 11. – P. 4094-4103.
208. Gu, C.-X., Chen, W.-W., Xu, B., Xu, M.-H. Synthesis of indolo[2,3-*c*]coumarins and indolo[2,3-*c*]quinolinones via microwave-assisted base-free intramolecular cross dehydrogenative coupling // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – I. 12. – P. 1605-1611.
209. Balalas, T., Abdul-Sada, A., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E. Pd-Catalyzed efficient synthesis of azacoumestans via intramolecular cross coupling of 4-(arylamino)coumarins in the presence of copper acetate under microwaves // *Synthesis.* – 2017. – V. 49. – I. 11. – P. 2575–2583.
210. Würtz, S., Rakshit, S., Neumann, J. J., Dröge, T., Glorius, F. Palladium-catalyzed oxidative cyclization of *N*-aryl enamines: from anilines to indoles // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – I. 38. – P. 7230-7233.
211. Liu, C., Yuan, J., Gao, M., Tang, S., Li, W., Shi, R., Lei, A. Oxidative coupling between two hydrocarbons: an update of recent C–H functionalizations // *Chem.Rev.* – 2015. – V. 115. – I. 22. – P. 12138-12204.
212. Ge, H., Niphakis, M. J., Georg, G. I. Palladium(II)-catalyzed direct arylation of enaminones using organotrifluoroborates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – I. 12. – P. 3708-3709.
213. Kamiyama, H., Kubo, Y., Sato, H., Yamamoto, N., Fukuda, T., Ishibashi, F., Iwao, M. Synthesis, structure–activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin α 20-sulfate analogues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – I. 24. – P. 7541-7550.

214. Ridley, C. P., Reddy, M. V. R., Rocha, G., Bushman, F. D., Faulkner, D. Total synthesis and evaluation of lamellarin α 20-Sulfate analogues // J. Bioorg. Med. Chem. – 2002. – V. 10. – I. 10. – P. 3285-3290.
215. Raghu, R. S., Krupadanam, G. L. D., Srimannarayana, G. Synthesis of 2-methyl-9-oxo-9*H*-furo[2,3-*c*]benzopyrans and 2-methyl-3*H*,4*H*[1]benzopyrano[3,4-*b*]pyrrol-4-ones // Synth. Commun. – 1998. – V. 28. – I. 13. – P. 2421-2428.
216. Khan, M. A., de Brito Morley, M. L. Condensed benzopyrans III. 3*H*,4*H*[1] benzopyrano [3,4-*b*] pyrrol-4-ones // J. Heterocycl. Chem. - 1978. – V. 15. – I. 8. – P. 1399-1401.
217. Zeeshan, M., Iaroshenko, V. O., Dudkin, S., Volochnyuk, D. M., Langer, P. Synthesis of chromeno[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-ones by cyclocondensation of 1,3-dicarbonyl compounds with 4-chloro-3-nitrocoumarin // Tetrahedron Letters. – 2010. – V. 51. – I. 30. – P. 3897–3898.
218. Ngo, T. N., Akrawi, O. A., Dang, T. T., Villinger, A., Langer, P. Synthesis of pyrrolocoumarins via Pd-catalyzed domino C–N coupling/hydroamination reactions // Tetrahedron Letters. - 2015. – V. 56. – I. 1. – P. 86–88.
219. Zhang, L., Meng, T., Fan, R., Wu, J. General and efficient route for the synthesis of 3,4-disubstituted coumarins via Pd-catalyzed site-selective cross-coupling reactions // J. Org. Chem. – 2007. – V. 72. – I. 19. – P. 7279-7286.
220. Sakthivel, S., Sharma, A., Balamurugan, R. Silver-catalyzed synthesis of substituted pyridine derivatives from *N*-propargylic α -enamino esters // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017. – I. 27. – P. 3941-3946.
221. Nizami, T. A., Hua, R. Silver-catalyzed chemoselective annulation of propargyl amines with alkynes for access to pyridines and pyrroles // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – I. 42. – P. 6080-6084.
222. Vessally, E., Hosseini, A., Edjlali, L., Bekhradnia, A., Esrafilie, M. D. New page to access pyridine derivatives: synthesis from *N*-propargylamines // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – I. 75. – P. 71662-71675.
223. Pave, G., Chalard, P., Viaud-Massuard, M.-C., Troin, Y., Guillaumet, G. New efficient synthesis of pyrido[2,3-*c*] and pyrido[3,2-*c*]coumarin derivatives // Synlett. – 2003. – I. 7. – 987-990.
224. Kudale, A. A., Kendall, J., Miller, D. O., Collins, J. L., Bodwell, G. J. Povarov reactions involving 3-aminocoumarins: synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*c*]coumarins and pyrido[2,3-*c*]coumarins // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – I. 21. – P. 8437–8447.
225. Khan, A. T., Das, D. K., Islam, K., Das, P. A simple and expedient synthesis of functionalized pyrido[2,3-*c*] coumarin derivatives using molecular iodine catalyzed three-component reaction // Tetrahedron Letters. – 2012. – V. 53. – I. 47. – P. 6418–6422.

226. Kausar, N., Das, A. R. CuI–Zn(OAc)₂ catalyzed C(sp²)–H activation for the synthesis of pyridocoumarins through an uncommon Cu^I–Cu^{III} switching mechanism: a fast, solvent-free, combo-catalytic, ball milling approach // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – V. 58. – I. 26. – P. 2602–2607.
227. Islam, A. M., Raphael, R. A. A direct transformation of cyclohexanones into bicyclo[5:3:0] dec-7-en-9-ones // *J. Chem. Soc.* – 1955. – P. 3151-3154.
228. Yadav, A., Biswas, S., Mobin, S. M., Samanta, S. Efficient Cu(OTf)₂-catalyzed and microwave-assisted rapid synthesis of 3,4-fused chromenopyridinones under neat conditions // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – V. 58. – I. 37. – P. 3634–3639.
229. Yoon, J. A, Han, Y. T. Efficient synthesis of pyrido[3,2-*c*]coumarins via silver nitrate catalyzed cycloisomerization and application to the first synthesis of polyneomarine C // *Synthesis*. – 2019. – V. 51. – I. 24. – P. 4611–4618.
230. Han, Y. T. Synthesis of proposed structure of rennellianone B: a study on rearrangement of anthraquinonyl propargyl ether toward 2*H*-pyranoanthraquinone // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – V. 58. – I. 6. – P. 556-558.
231. Jiang, K.-M., Kang, J.-A., Jin, Y., Lin, J. Synthesis of substituted 4-hydroxyalkyl-quinoline derivatives by a three-component reaction using CuCl/AuCl as sequential catalysts // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V. 5. – I. 3. – P. 434-441.
232. Vallerotto, S., Le Douaron, G., Bernadat, G., Ferrié, L., Figadère, B. 6-*endo*-dig cycloisomerization of *N*-propargyl aminoquinoxalines: a new route to 1,4,8-triazaphenanthrenes // *Synthesis* 2016. – V. 48. – I. 19. – P. 3232-3241.
233. Aichhorn, S., Himmelsbach, M., Schoefberger, W. Synthesis of quinoxalines or quinolin-8-amines from *N*-propargyl aniline derivatives employing tin and indium chlorides // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – I. 36. – P. 9373-9380.
234. Cao, K., Zhang, F.-M., Tu, Y.-Q., Zhuo, X.-T., Fan, C.-A. Iron(III)-catalyzed and air-mediated tandem reaction of aldehydes, alkynes and amines: an efficient approach to substituted quinolines // *Chem. Eur. J.* – 2009. – V. 15. – I. 26. – P. 6332-6334.
235. Lu, Z.-M., Zhang, Q.-J., Chen, R.-Y., Yu, D.-Q. Four new alkaloids from *Polyalthia nemoralis* (Annonaceae) // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2008. – V. 10. – I. 7. – P. 656-664.
236. Chen, Y., Wei, X., Xie, H., Deng, H. Antioxidant 2-phenylbenzofurans and a coumestan from *Lespedeza virgata* // *J. Nat. Prod.* – 2008. – V. 71. – I. 6. – P. 929-932.
237. Nehybova, T., Smarda, J., Daniel, L., Brezovsky, J., Benes, P. Wedelolactone induces growth of breast cancer cells by stimulation of estrogen receptor signaling // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – V. 152. – P. 76-83.

238. Whitten, P. L., Naftolin, F. Reproductive actions of phytoestrogens // *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – V. 12. – I. 4. – P. 667-690.
239. Kraus, G. A., Zhang, N. Hydrogen-atom abstraction/cyclization in synthesis. Direct syntheses of coumestan and coumestrol // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – I. 18. – P. 5644-5646.
240. Li, C. C., Xie, Z. X., Zhang, Y. D., Chen, J. H., Yang, Z. Total synthesis of wedelolactone // *J. Org. Chem.* 2003. – V. 68. – I. 22. – P. 8500-8504.
241. Takeda, N., Miyata, O., Naito, T. Efficient synthesis of benzofurans utilizing [3,3]-sigmatropic rearrangement triggered by *N*-trifluoroacetylation of oxime ethers: short synthesis of natural 2-arylbenzofurans // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – V. 2007. – I. 9. – P. 1491-1509.
242. Tricotet, T., Fleming, P., Cotter, J., Hogan, A.-M. L., Strohmman, C., Gessner, V. H., O'Shea, D. F. Selective vinyl C–H lithiation of *cis*-stilbenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – I. 9. – P. 3142-3143.
243. Tang, L., Pang, Y., Yan, Q., Shi, L., Huang, J., Du, Y., Zhao, K. Synthesis of coumestan derivatives via FeCl₃-mediated oxidative ring closure of 4-hydroxy coumarins // *J. Org. Chem.* 2011. – V. 76. – I. 8. – P. 2744-2752.
244. Kapdi, A. R., Karbelkar, A., Naik, M., Pednekar, S., Fischer, C., Schulzke, C., Tromp, M. Efficient synthesis of coumarin-based tetra and pentacyclic rings using phosphapalladacycles // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – I. 43. – P. 20905-20912.
245. Nolan, M.-T., Pardo, L. M., Prendergast, A. M., McGlacken, G. P. Intramolecular direct arylation of 3-halo-2-pyrones and 2-coumarins // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – I. 21. – P. 10904-10913.
246. Cheng, C., Chen, W. W., Xu, B., Xu, M. H. Intramolecular cross dehydrogenative coupling of 4-substituted coumarins: rapid and efficient access to coumestans and indole[3,2-*c*]coumarins // *Org. Chem. Front.* – 2016. – V. 3. – I. 9. – P. 1111–1115.
247. Neog, K., Borah, A., Gogoi, P. Palladium(II)-catalyzed C–H bond activation/C–C and C–O bond formation reaction cascade: direct synthesis of coumestans // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – I. 23. – P. 11971–11977
248. Pardo, L. M., Prendergast, A. M., Nolan, M.-T., Muimhneacháin, E. Ó, McGlacken, G. P. Pd/pivalic acid mediated direct arylation of 2-pyrones and related heterocycles // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 2015. – I. 16. – P. 3540–3550.
249. Lafrance, M., Fagnou, K. Palladium-catalyzed benzene arylation: incorporation of catalytic pivalic acid as a proton shuttle and a key element in catalyst design // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – I. 51. – P. 16496-16497.

250. Sakai, N., Annaka, K., Konakahara, T. InBr₃-catalyzed intramolecular cyclization of 2-alkynylanilines leading to polysubstituted indole and its application to one-pot synthesis of an amino acid precursor // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47. – I. 5. – P. 631-634.
251. Kurisaki, T., Naniwa, T., Yamamoto, H., Imagawa, H., Nishizawa, M. Hg(OTf)₂-catalyzed cycloisomerization of 2-ethynylaniline derivatives leading to indoles // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48. – I. 10. – P. 1871-1874.
252. Hiroya, K., Itoh, S., Ozawa, M., Kanamori, Y., Sakamoto, T. Efficient construction of indole rings from 2-ethynylaniline derivatives catalyzed by copper(II) salts and its application to the tandem cyclization reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – V. 43. – I. 7. – P. 1277-1280.
253. Yin, Y., Chai, Z., Ma, W.-Y., Zhao, G. Synthesis of indoles via diethylzinc-mediated intramolecular hydroamination reactions of alkynyl sulfonamides // *Synthesis*. – 2008. – I. 24. – P. 4036-4040.
254. Li, X., Chianese, A. R., Vogel, T., Crabtree, R. H. Intramolecular alkyne hydroalkoxylation and hydroamination catalyzed by iridium hydrides // *Org. Lett.* – 2005. – 7. – I. 24. – P. 5437-5440.
255. Trost, B. M., McClory, A. Rhodium-catalyzed cycloisomerization: formation of indoles, benzofurans, and enol lactones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – I. 12. – P. 2074-2077.
256. Cariou, K., Ronan, B., Mignani, S., Fensterbank, L., Malacria, M. From PtCl₂- and acid-catalyzed to uncatalyzed cycloisomerization of 2-propargyl anilines: access to functionalized indoles // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – I. 11. – P. 1881-1884.
257. Zhang, Y., Donahue, J. P., Li, C.-J. Gold(III)-catalyzed double hydroamination of *o*-alkynylaniline with terminal alkynes leading to *N*-vinylindoles // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – I. 4. – P. 627-630.
258. Koradin, C., Dohle, W., Rodriguez, A. L., Schmid, B., Knochel, P. Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59. – I. 9. – P. 1571-1587.
259. Majumdar, K. C., Mondal, S. A new strategy for the synthesis of coumarin- and quinolone-annulated pyrroles via Pd(0) mediated cross-coupling followed by Cu(I) catalyzed heteroannulation // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – I. 15. – P. 2418-2420.
260. Majumdar, K. C., Chattopadhyay, B., Samanta, S. A short route to the synthesis of pyrrolocoumarin and pyrroloquinolone derivatives by Sonogashira cross-coupling and gold-catalyzed cycloisomerization of acetylenic amines // *Synthesis*. – 2009. – I. 2. – P. 311-317.
261. Hiroya, K., Matsumoto, S., Sakamoto, T. New synthetic method for indole-2-carboxylate and its application to the total synthesis of duocarmycin SA // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – I. 17. – P. 2953-2956

262. Cacchi, S., Fabrizi, G., Parisi, L. M., Bernini, R. 2-Aryl and 2-heteroaryl pyrrolo[2,3-*b*]quinoxalines via copper-catalyzed reaction of 1-alkynes with 2-bromo-3-trifluoroacetamidoquinoxaline // *Synlett*. – 2004. – I. 2. – P. 287-290.
263. Hiroya, K., Itoh, S., Skakamoto, T. Mild and efficient cyclization reaction of 2-ethynylaniline derivatives to indoles in aqueous medium // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – I. 46. – P. 10958-10964.
264. Majumdar, K. C., De, N., Roy, B. Iron/palladium-catalyzed intramolecular hydroamination: an expedient synthesis of pyrrole-annulated coumarin and quinolone derivatives // *Synthesis*. – 2010. – I. 24. – P. 4207–4212.
265. Liska, K. J., Fentiman, A. F., Foltz, R. L. Use of tris-(dipivalomethanato) europium as a shift reagent in the identification of 3-*H*-pyrano[3,2-*f*]quinolin-3-one // *Tetrahedron Letters*. – 1970. – V. 11. – I. 53. – P. 4657–4660.
266. Worlikar, S. A., Kesharwani, T., Yao, T., Larock, R. C. Synthesis of 3,4-disubstituted 2*H*-benzopyrans through C–C bond formation via electrophilic cyclization // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – I. 4. – P. 1347–1353.
267. Fischer, D., Tomeba, H., Pahadi, N. K., Patil, N. T., Yamamoto, Y. Synthesis of 1,3,4-trisubstituted isoquinolines by iodine-mediated electrophilic cyclization of 2-alkynyl benzyl azides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – I. 25. – P. 4764–4766.
268. Banwell, M. G., Flynn, B. L., Wills, A. C., Hamel, E. Synthesis, X-ray crystal structure and tubulin-binding properties of a benzofuran analogue of the potent cytotoxic agent combretastatin A4 // *Aust. J. Chem.* – 1999. – V. 52. – I. 8. – P. 767–774.
269. Kesharwani, T., Worlikar, S. A., Larock, R. C. Synthesis of 2,3-disubstituted benzo[*b*]selenophenes via electrophilic cyclization // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – I. 6. – P. 2307-2312.
270. Majumdar, K. C., Ray, K., Ponra, S. A new efficient method for the synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines via iodocyclization // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51. – I. 41. – P. 5437–5439. 298. *Tetrahedron Letters* 52 (2011) 411–414
271. Majumdar, K.C., Ansary, I., Samanta, S., Roy, B. Regioselective synthesis of pyridoquinolones and pyridocoumarins via molecular iodine-mediated 6-*endo*-dig electrophilic cyclization // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52. – I. 3. – P. 411–414.
272. Majumdar, K. C., Ponra, S. Regioselective synthesis of dihydropyridocoumarin and phenanthrolinone derivatives via iron(III) chloride mediated intramolecular cyclization // *Synthesis*. – 2014. – V. 46. – I. 10. – P. 1413–1420.
273. Rempala, P., Kroulík, J., King, B. T. Investigation of the mechanism of the intramolecular Scholl reaction of contiguous phenylbenzenes. // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 5067–5081.

274. Zhai, L., Shukla, R., Wadumethrige, S. H., Rathore, R. Probing the arenium-ion (proton transfer) versus the cation-radical (electron transfer) mechanism of Scholl reaction using DDQ as oxidant // *J. Org. Chem.* – V. 2010. – V. 75. – P. 4748–4760.
275. Grzybowski, M., Skonieczny, K., Butenschön, H., Gryko, D. T. Comparison of oxidative aromatic coupling and the Scholl reaction // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – I. 38. – P. 9900–9930.
276. Zhai, L., Shukla, R., Rathore, R. Oxidative C–C bond formation (Scholl reaction) with DDQ as an efficient and easily recyclable oxidant // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – I. 15. – P. 3474–3477.
277. Mallick, S., Maddala, S., Kollimalayan, K., Venkatakrishnan, P. Oxidative coupling of carbazoles: a substituent-governed regioselectivity profile // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – I. 1 – P. 73–93.
278. Venkatakrishnan, N., Venkatakrishnan, P. Accessing [g]-face π -expanded fluorescent coumarins by Scholl cyclization // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – I. 17. – P. 10679–10689.
279. Sandhu, S., Bansal, Y., Silakari, O., Bansal, G. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – I. 15. – P. 3806–3814.
280. Traven, V. F., Cheptsov, D. A., Solovjova, N. P., Chibisova, T.A., Voronov, I. I., Dolotov, S. M., Ivanov, I. V. Photoinduced formation of the laser dye coumarin 6 from its dihydro derivatives // *Dyes Pigm.* – 2017. – 146. – P. 159–168.
281. Chen, S., Hou, P., Wang, J., Liu, L., Zhang, Q. A highly selective fluorescent probe based on coumarin for the imaging of N_2H_4 in living cells // *Spectrochimica Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2017. – V. 173. – P. 170–174.
282. Zhang, G., Zheng, H., Guo, M., Du, L., Liu, G., Wang, P. Synthesis of polymeric fluorescent brightener based on coumarin and its performances on paper as light stabilizer, fluorescent brightener and surface sizing agent // *Appl. Surf. Sci.* – 2016. – V. 367. – P. 167–173.
283. Dalla Via, L.; Uriarte, E.; Quezada, E.; Dolmella, A.; Ferlin, M.G.; Gia, O. Novel pyrone side tetracyclic psoralen derivatives: Synthesis and photobiological evaluation // *J. Med. Chem.* – 2003 - V.46 -p. 3800–3810.
284. Hashimoto A., Takamura-Enya T., Oda Y. Synthesis and in vitro biological evaluation of psoralen-linked fullerenes // *Photochemistry and Photobiology* – 2019 – V.95 – p. 1403–1411.
285. Tanaka K., Pescitelli G., Di Bari L., Xiao T., Nakanishi K., Armstrong D.W., Berova N. Absolute stereochemistry of dihydrofuroangelicins bearing C-8 substituted double bonds: a combined chemical/exciton chirality protocol // *Org. Biomol. Chem.* - 2004 – V. 2 – p. 48–58.
286. Осадчий С.А. Потенциально ценные для медицины нативные и синтетически трансформированные алкалоиды, кумарины и гликозиды флоры Сибири и Алтая: дис. д-ра хим. наук: 02.00.03/ Осадчий Станислав Александрович. – Новосибирск, 2009, 220 с.

287. Липеева А.В. Синтетические трансформации псудоданина: дис. канд. хим. наук: 02.00.03/ Липеева Алла Викторовна. – Новосибирск, 2011, 167 с.
288. Kochubey, D. I., Berdnikova, P. V., Pai, Z. P., Chesalov, Y. A., Kanazhevskiy, V. V., & Khlebnikova, T. B. Structure and properties of tungsten peroxopolyoxo complexes – promising catalysts for organics oxidation. II: Cation type influence on the tungsten peroxocomplex structure // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* – 2013 – V. 366 – p. 341–346.
289. Akkol, E.K., Genç, Y., Karpuz, B., Sobarzo-Sánchez, E., Capasso, R. Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer // *Cancers* - 2020 -V. 12 – p. 1959-1984.
290. Annunziata, F., Pinna, C., Dallavalle, S., Tamborini, L, Pinto, A. An overview of coumarin as a versatile and readily accessible scaffold with broad-ranging biological activities // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020 – V. 21 – p. 4618 – 4699.
291. Tafesse, T.B., Bule, M.H., Khoobi, M., Faramarzi, M.A., Abdollahi, M., Amini, M. Coumarin-based scaffold as α -glucosidase inhibitory activity: implication for the development of potent antidiabetic agents // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* – 2020 -V. 20 – p. 134-151.
292. Dalla Via, L., González-Gómez, J. C., Pérez-Montoto, L. G., Santana, L., Uriarte, E., Magno, S. M., Gia, O. A new psoralen derivative with enlarged antiproliferative properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – I. 10. – P. 2874-2876.
293. Kitamura, N., Kohtani, S., Nakagaki, R. Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis // *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* – 2005. – V. 6. – I. 2-3. – P. 168-185.
294. Lowes, M. A., Bowcock, A. M., Krueger, J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // *Nature*. – 2007. – V. 445. – I. 7130. – P. 866-873.
295. Isaacs, S. T., Shen, C. K. J., Hearst, J. E., Rapoport, H. Synthesis and characterization of new psoralen derivatives with superior photoreactivity with DNA and RNA // *Biochem.* – 1977. – V. 16. – I. 6. – P. 1058-1064.
296. Hansen, J. B., Bjerring, P., Buchardt, O., Ebbesen, P., Kanstrup, A., Karup, G., Knudsen, P. H., Nielsen, P. E, Norden, B., Ygge, B. Psoralenamines. 3. Synthesis, pharmacological behavior, and DNA binding of 5-(aminomethyl)-8-methoxy-, 5-[(3-aminopropyl)oxy]methyl]- and 8-[(3-aminopropyl)oxy]psoralen derivatives // *J. Med. Chem.* – 1985. – V. 28. – I. 8. – P. 1001-1010.
297. Kaufman, K. D., Erb, D. J., Blok, T. M., Carlson, R. W., Knoechel, D. J., McBride, L., Zeitlow, T. Reactions of furocoumarins. II. Synthetic aminomethyl psoralens via chloromethylation or benzylic bromination // *J. Heterocycl. Chem.* – 1982. – V. 19. – I. 5. – P. 1051-1056.

298. Madhavarao, S., Trivedi, K. Studies in the synthesis of furocoumarins. Part 29. Synthesis of aminomethyl psoralen and angelicin derivatives as potential photochemotherapeutic agents.// *Die Pharmazie* – 1991 – Vol. 46 – P.644-647.
299. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Багрянская И.Ю., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование растительных кумаринов. XII. Синтез 2,3,9 - тризамещенных фурукумаринов // *Журнал органической химии* – 2013 - Т. 49. - Вып. 3. - С.416 -424.
300. Шульц Э.Э., Петрова Т.Н., Шакиров М.М., Черняк Е.И., Покровский Л.М., Нехорошев С.А., Толстиков Г.А. Кумарины корней горичника Морисона (*Peucedanum morisonii* Bess.)// *Химия в интересах устойчивого развития* – 2003 - Вып. 11 – С. 683 –688.
301. Tramontini, M., Angiolini, L. Further advances in the chemistry of Mannich bases // *Tetrahedron*. – 1990. – V. 46. – I. 6. – P. 1791-1837.
302. Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 1. Некоторые превращения пеucedанина // *Известия РАН, Сер. хим.* – 2006 -№2 – С. 362-366.
303. Itoigawa, M., Ito, C., Tan, H. T.-W., Kuchide, M., Tokuda, H., Nishino, H., Furukawa, H. Cancer chemopreventive agents, 4-phenylcoumarins from *Calophyllum inophyllum* // *Cancer Lett.* – 2001. – V. 169. – I. 1. – P. 15-19.
304. Wu, J., Zhang, L., Xia, H.-G. Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura couplings of potassium aryl trifluoroborates with 4-tosyloxycoumarins or 4-tosyloxyquinolin-2(1*H*)-one // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47. – I. 10. – P. 1525-1528.
305. Zhang, J., Zhang, H., Cai, W., Yu, L., Zhen, X., Zhang, A., ‘Click’ D₁ receptor agonists with a 5-HT_{1A} receptor pharmacophore producing D₂ receptoractivity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – I. 14. – P. 4873-4880.
306. Shi, Y., Zhou, C.-H. Synthesis and evaluation of a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – I. 3. – P. 956-960.
307. Peterson, L. B., Blagg, B. S. J. Click chemistry to probe Hsp90: synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogues // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – I. 13. – P. 3957-3960.
308. Duan, Y.-C., Ma, Y.-C., Zhang, E., Shi, X.-J., Wang, M.-M., Ye, X.-W., Liu, H.-M. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 62. – P. 11-19.
309. Nallapaneni, H., Chunduri, V. R. Synthesis, cytotoxic activities and photophysical properties of 7-amino-4-methylcoumarin based 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives by click chemistry // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2014. – V. 4. – P. 168-184.

310. Shen, Q-K., Liu, C-F., Zhang, H-J., Tian, Yu-S., Quan, Z-S. Design and synthesis of new triazoles linked to xanthotoxin for potent and highly selective anti-gastric cancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett* – 2017 – V. 27 – p. 4871-4875.
311. Macharla, A. K., Nappunni, R. C., Nama N. Regio- and stereoselective hydroxybromination and dibromination of olefins using ammonium bromide and oxone // *Tetrahedron Letters* – 2012 - V.53 – Is. 11 – P.1401-1405.
312. Mamede, N., Peraka S., Macharla, A.K., Marri, M.R., Kodumuri, S., Nama, N. A simple and facile method for regio- and stereoselective bromoformyloxylation and bromoacetoxylation of olefins using NH_4Br and oxone // *Tetrahedron Letters* – 2014 – V.55 – P. 3926–3933.
313. Guan-Wu Wang, G-W., Gao, J. Solvent-free bromination reactions with sodium bromide and oxone promoted by mechanical milling // *Green Chem.* – 2012 – V. 14 -P. 1125-1131.
314. Marco Eissen, M., Strudthoff, M., Backhaus, S., Eismann, C., Oetken, G. Oxidation numbers, oxidants, and redox reactions: variants of the electrophilic bromination of alkenes and variants of the application of oxone // *Journal of Chemical Education* – 2011 - Vol. 88 - No.3 - P.284-291.
315. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – I. 14. – P. 2596-2599.
316. Li, L.-T., Zhou, L.-F., Li, Y.-J., Huang, J., Liu, R.-H., Wang, B., Wang, P. Facile synthesis of 1,2,3-triazole analogs of SGLT2 inhibitors by ‘click chemistry’ // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – I. 1. – P. 642-644.
317. Mohamed, Z. H., El-Koussi, N. A., Mahfouz, N. M., Youssef, A. F., Jaleel, G. A. A., Shouman, S. A. Cu (I) catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC): synthesis of 17 α -[1-(substituted phenyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-19-nor-testosterone-17 β -yl acetates targeting progestational and antiproliferative activities // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 97. – P. 75-82.
318. Davies, S. G., Sanganee, H. J., Szolcsanyi, P. The ‘SuperQuat’ (R)-4-phenyl-5,5-dimethyl oxazolidin-2-one as an effective chiral auxiliary for conjugate additions: asymmetric synthesis of (-)-aplysillamide B // *Tetrahedron*. – 1999. – P 3337-3354.
319. Merk, D., Lamers, C., Weber, J., Flesch, D., Gabler, M., Proschak, E., Schubert-Zsilavecz, M. Anthranilic acid derivatives as nuclear receptor modulators—Development of novel PPAR selective and dual PPAR/FXR ligands // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – I. 3. – P. 499-514.
320. Kronenberger, T., Windshügel, B., Wrenger, C., Honorio, K. M., Maltarollo, V. G. On the relationship of anthranilic derivatives structure and the FXR (Farnesoid X receptor) agonist activity // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2018. – V. 36. – I. 16. – P. 4378–4391.

321. Tahir, S., Mahmood, T., Dastgir, F., Haq, I., Waseem, A., Rashid, U. Design, synthesis and anti-bacterial studies of piperazine derivatives against drug resistant bacteria // Eur. J. Med. Chem. – V. 166. – P. 224-231.
322. Martin Krátký, M., Konečná, K., Janoušek, J., Brablíková, M., Jand'ourek, O., Trejtnar, F., Stolaříková, I., Vinšová, Y. 4-Aminobenzoic acid derivatives: converting folate precursor to antimicrobial and cytotoxic agents // Biomolecules – 2020 – V.10(1) -P. 9-29.
323. Carta, F., Innocenti, A., Hall, R. A., Mühlischlegel, F. A., Scozzafava, A., Supuran, C. T. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the β -class enzymes from the fungal pathogens *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* with branched aliphatic/aromatic carboxylates and their derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – V. 21. – I. 8. – P. 2521-2526.
324. Kluczyk, A., Popek, T., Kiyota, T., de Macedo, P., Stefanowicz, P., Lazar, C., Konishi, Y. Drug evolution: p-aminobenzoic acid as a building block // Curr. Med. Chem. – 2002- V. 9. – I. 21. – P. 1871-1892.
325. Creary, X., Anderson, A., Brophy, C., Crowell, F., Funk, Z. Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – I. 19. – P. 8756-8761.
326. Dorr, R. T., Dvorakova, K., Snead, K., Alberts, D. S., Salmon, S. E., Pettit, G. R. Antitumor activity of combretastatin-A4 phosphate, a natural product tubulin inhibitor // Invest. New Drugs. – 1996. – V. 14. – I. 2. – P. 131-137.
327. Pellegrini, F., Budman, D. R. Tubulin function, action of antitubulin drugs, and new drug development // Cancer Invest. – 2005. – V. 23. – I. 3. – P. 264–273.
328. Tron, G. C., Pirali, T., Sorba, G., Pagliai, F., Busacca, S., Genazzani A. A. Medicinal chemistry of combretastatin A4: present and future directions // J. Med. Chem. – 2006. – V. 49. – I. 11. – P. 3033-3044.
329. Hatanaka, T., Fujita, K., Ohsumi, K., Nakagawa, R., Fukuda, Y., Nihei, Y., Suga, Y., Akiyama, Y., Tsuji, T. Novel B-ring modified combretastatin analogues: syntheses and antineoplastic activity // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – V. 8. – I. 23. – P. 3371-3374.
330. Pérez-Melero, C., Maya, A. B. S., del Rey, B., Peláez, R., Caballero, E., Medarde, M. A new family of quinoline and quinoxaline analogues of combretastatins // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – V. 14. – I. 14. – P. 3771-3774.
331. Pettit, G. R., Thornhill, A. J., Moser, B. R., Hogan, F. Antineoplastic agents. 552. Oxidation of combretastatin A-1: trapping the o-quinone intermediate considered the metabolic product of the corresponding phosphate prodrug // J. Nat. Prod. – 2008. – V. 71. – I. 9. – P. 1561-1563.
332. Simoni, D., Romagnoli, R., Baruchello, R., Rondanin, R., Grisolia, G., Eleopra, M., Rizzi, M., Tolomeo, M., Giannini, G., Alloatti, D., Castorina, M., Marcellini, M., Pisano C. Novel A-ring and

- B-ring modified combretastatin A-4 (CA-4) analogues endowed with interesting cytotoxic activity // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – I. 19. – P. 6211-6215.
333. Ganina, O. G., Daras, E., Bourgarel-Rey, V., Peyrot, V., Andresyuk, A. N., Finet, J.-P., Fedorov, A. Yu., Beletskaya, I. P., Combes, S. Synthesis and biological evaluation of polymethoxylated 4-heteroarylcoumarins as tubulin assembly inhibitor // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – I. 19. – P. 8806-8812.
334. Combes, S., Barbier, P., Douillard, S., McLeer-Florin, A., Bourgarel-Rey, V., Pierson, J.-T., Fedorov, A. Yu., Finet, J.-P., Boutonnat, J., Peyrot Vincent. Synthesis and biological evaluation of 4-arylcoumarin analogues of combretastatins. Part 2 // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – I. 9. – P. 3153-3162.
335. Obora, Y., Moriya, H., Tokunaga, M., Tsuji, Y. Cross-coupling reaction of thermally stable titanium(II)-alkyne complexes with aryl halides catalysed by a nickel complex // *Chem. Commun.* – 2003. – I. 22. – P. 2820-2821.
336. Nguyen, T. T. B., Lomberget, T., Tran, N. C., Colomb, E., Nachtergaele, L., Thoret, S., Dubois, J., Guillaume, J., Abdayem, R., Haftek, M., Barret, R. Synthesis and biological evaluation of novel heterocyclic derivatives of combretastatin A-4 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – I. 23. – P. 7227–7231.
337. Nguyen, T. T. B., Lomberget, T., Tran, N. C., Barret, R. Synthesis of (*Z*) isomers of benzoheterocyclic derivatives of combretastatin A-4: a comparative study of several methods // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – I. 10. – P. 2336–2347.
338. Lawrence, N. J., Ghani, F. A., Hepworth, L. A., Hadfield, J. A., McGown, A. T., Pritchard, R. G. The synthesis of (*E*) and (*Z*)-combretastatins A-4 and a phenanthrene from *Combretum caffrum* // *Synthesis.* – 1999. – I. 9. – P. 1656–1660.
339. Lara-Ochoa, F., Espinosa-Pérez, G. A new synthesis of combretastatins A-4 and AVE-8062A // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – V. 48. – I. 39. – P. 7007–7010.
340. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 11. Реакции кросс-сочетания с участием 2 - тозилореозелона // *Журнал органической химии* – 2013 - № 1. - С.105-112.
341. Von Bruchhausen, F., Hoffman, H. Synthese des Oreoselons // *Ber.* – 1941. – J. 74. – B. 9. – S. 1584-1593.
342. Petrov, O.I.; Gerova, M.S.; Chanev, C.D.; Petrova, K.V. New Efficient Synthesis of Combretastatin A-4 via Colvin Rearrangement. *Synthesis* 2011, 3711–3715
343. Valverde, I. E., Delmas, A. F., Aucagne, V. Click à la carte: robust semi-orthogonal alkyne protecting groups for multiple successive azide/alkyne cycloadditions // *Tetrahedron.* – 2009. - V. 65. – I. 36. - P. 7597-7602.

344. Montagnat, O. D., Lessene, G., Hugues, A.B. Synthesis of azide-alkyne fragments for 'click' chemical applications; formation of oligomers from orthogonally protected trialkylsilyl-propargyl azides and propargyl alcohols // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47. – I. 39. – P. 6971-6974.
345. Gadzikwa, T., Farha, O. K., Malliakas, C. D., Kanatzidis, M. G., Hupp, J. T., Nguyen, S. T. Selective bifunctional modification of a non-catenated metal–organic framework material via “click” chemistry // *J. Am. Chem.Soc.* – 2009. – V. 131. – I. 38. – P. 13613-13615.
346. Raghav, S. K., Gupta, B., Shrivastava, A., Das, H. R. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase and IL-1 β through suppression of NF- κ B activation by 3-(1'-1'-dimethyl-allyl)-6-hydroxy-7-methoxy-coumarin isolated from *Ruta graveolens* L // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – V. 560. – I. 1. – P. 69-80.
347. Nakamura, T., Kodama, N., Oda, M., Tsuchiya, S., Arai, Y., Kumamoto, T., Ishikawa T., Ueno, K., Yano, S. The structure–activity relationship between oxycoumarin derivatives showing inhibitory effects on iNOS in mouse macrophage RAW264.7 cells // *J. Nat. Med.* – 2009. – V. 63. – I. 1. – P. 15-20.
348. Timonen, J. M., Nieminen, R. M., Sareila, O., Goulas, A., Moilanen, L. J., Haukka, M., Vainiotalo, P., Moilanen, E., Aulaskari, P. H. Synthesis and anti-inflammatory effects of a series of novel 7-hydroxycoumarin derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – I. 9. – P. 3845.
349. Bagryanskaya, I.Yu.; Gatilov, Yu.V.; Osadchii, S.A.; Martynov, A.A.; Shakirov, M.M.; Shul'ts, E.E.; Tolstikov, G.A. Plant coumarins. 2. Beckmann rearrangement of oreoselone (*E*) and (*Z*)-oximes // *Chem. Nat. Compd.* – 2005 – V.41 – P. 657-662.
350. Starčević, Š, Brožič, P., Turk, S., Cesar, J., Rižner, T. L., Gobec, S. Synthesis and biological evaluation of (6- and 7-phenyl) coumarin derivatives as selective nonsteroidal inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – I. 1. – P. 248-261.
351. Sakai, H., Hirano, T., Mori, S., Fujii, S., Masuno, H., Kinoshita, M., Kagechika, H, Tanatani, A. 6-Arylcoumarins as novel nonsteroidal type progesterone antagonists: an example with receptor-binding-dependent fluorescence // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – I. 20. – P. 7055-7065.
352. Jeffery, T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions // *Tetrahedron*. – 1996. – V. 52. – I. 30. – P. 10113-10130.
353. Bönnemann, H., Brinkmann, R., Köppler, R., Neiteler, P., Richter, J. A general approach to NR-stabilized metal colloids in organic phases // *Adv. Mater.* – 1992. – V. 4. – I. 12. – P. 804-806.
354. Nowrouzi, N., Zarei, M. NiCl₂·6H₂O: an efficient catalyst precursor for phosphine-free Heck and Sonogashira cross-coupling reactions // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71. – I. 41. – P. 7847-7852.
355. Santana, L., Uriarte E., Gonzalez-Díaz, H., Zagotto, G., Soto-Otero, R., Mendez-Aálvarez, E. A QSAR Model for in Silico Screening of MAO-A Inhibitors. Prediction, Synthesis, and biological Assay of Novel Coumarins // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – No 3. – P.1149-1156

356. Bolm, C., Hildebrand, J. P., Rudolph, J. Catalytic coupling of aryl sulfonates with sp^2 -hybridized nitrogen nucleophiles: palladium- and nickel-catalyzed synthesis of *N*-aryl sulfoximines // *Synthesis*. – 2000. – I. 7. – P. 911-913.
357. Huang, X., Anderson, K. W., Zim, D., Jiang, L., Klapars, A., Buchwald, S. L. Expanding Pd-catalyzed C–N bond-forming processes: the first amidation of aryl sulfonates, aqueous amination, and complementarity with Cu-catalyzed reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – I. 22. – P. 6653-6655.
358. Bansal, V., Kanodia, S., Thapliyal, P. C., Khanna, R. N. Microwave induced selective bromination of 1, 4-quinones and coumarins // *Synth. Commun.* – 1996. – V. 26. – I. 5. – P. 887-892.
359. Stefani, H. A., Gueogjan, K., Manarin, F., Farsky, S. H.P., Zukerman-Schpector, J., Caracelli, I., Rodrigues, S. R. P., Muscará, M. N., Teixeira, S. A., Santin, J. R., Machado, I. D., Bolonheis, S. M., Curi, R., Vinolo, M. A. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 3-(triazolyl)-coumarin derivatives: effect on inducible nitric oxide synthase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 58. – P. 117-127.
360. Polito, L., Cravini, M., Poletti, L., Lay, L. Simple synthesis of versatile coumarin scaffolds // *Synth. Commun.* – 2006. – V. 36. – I. 15. – P. 2203-2209.
361. Audisio, D., Messaoudi, S., Brion, J.-D., Alami, M. A simple synthesis of functionalized 3-bromocoumarins by a one-pot three-component reaction // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – I. 6. – P. 1046-1051.
362. Poster, W. R. Warfarin: history, tautomerism and activity // *J. Comput. Aided Mol. Des.* – 2010. – V. 24. – I. 6. – P. 553-573.
363. Hassan, M. Z., Osman, H., Ali, M. A., Ahsan, M. J. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 123. – P. 236-255.
364. Soussi, M. A., Audisio, D., Messaoudi, S., Provot, O., Brion, J.-D., Alami, M. Palladium-catalyzed coupling of 3-halo-substituted coumarins, chromenes, and quinolones with various nitrogen-containing nucleophiles // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – I. 26. – P. 5077-5088.
365. Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., Lemaire, M. Aryl–aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – I. 5. – P. 1359-1470.
366. Е.А. Махнева, А.В. Липеева, Э.Э. Шульц. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 14. Каталитическое аминирование производных 7-гидроксикумаринов // *Журнал органической химии* – 2014 - том 50 - № 5 - с. 676–683.

367. Simkovitch, R., da Silva, P., Esteves, L.J., da Silva, C.G., Huppert, D. Comparison of the photoprotolytic processes of three 7-hydroxycoumarins // *J. Phys. Chem. B* – 2016 -V.120 -p. 10297–10310.
368. Malkina, A. G., Brandsma, L., Vasilevsky, S. F., Trofimov, B. A. An improved procedure for the preparation of aryl- and hetarylacetylenes // *Synthesis*. – 1996. – I. 5. – P. 589–590.
369. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* – 2008. – V. A64. – P. 1. – P. 112-122.
370. Roman, G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *Eur. J. Med. Chem.* - 2015. – V. 89. – P. 743-816.
371. Krishna, C., Bhargavi, M. V., Rao, C. P., Krupadanam, G. L. D. Synthesis and antimicrobial assessment of novel coumarins featuring 1,2,4-oxadiazole // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – I. 10. – P. 3743-3751.
372. Yusufzai, S.K., Osman, H., Khan, M.S., Mohamad, S., Sulaiman, O., Parumasivam, T., Gansau, J.A., Johansah, N., Noviany. Design, characterization, in vitro antibacterial, antitubercular evaluation and structure–activity relationships of new hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2017. – V. 26. – I. 6. – P. 1139-1148.
373. Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D. J. Synthesis and anti-inflammatory activity of coumarin derivatives // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – I. 20. – P. 6400-6408.
374. Gupta, W.N., Sharima, B.R., Avora, R.B. Pharmacologically active coumarin derivatives. I. Mannich bases from umbelliferone and 4-methylumbelliferone // *J. Sci. Indust. Res. B.* – 1961. – 20. – P. 300-301.
375. Kaur, A., Haghighatbin, M. A., Hogan, C. F., New, E. J. A FRET-based ratiometric redox probe for detecting oxidative stress by confocal microscopy, FLIM and flow cytometry // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – I. 52. – P. 10510-10513.
376. Bhila, V. G., Patel, C. V., Patel, N. H., Brahmabhatt, D. I. One pot synthesis of some novel coumarins containing 5-(substituted-2-hydroxybenzoyl) pyridine as a new class of antimicrobial and antituberculosis agents // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – I. 9. – P. 4338–4346.
377. Tramontini, M. Advances in the chemistry of Mannich bases // *Synthesis*. – 1973. – I. 12. – P. 703-775.
378. Khilya, O.V.; Shablykina, O.V.; Frasinuk, M.S.; Ishchenko, V.V.; Khilya, V.P. Synthesis of flavonoid derivatives of cytosine. 1. Aminomethylation of 7-hydroxy-3-aryl coumarins // *Chem. Nat. Compd.* – 2005 -V. 41 -P. 523-528.
379. Bondarenko, S.P.; Frasinuk, M.S.; Vinogradova, V.I.; Khilya, V.P. Synthesis of Aloperine-Containing Mannich Bases of Isoflavones // *Chem. Nat. Compd.* – 2010 -V. 46 – P. 771-773.

380. Bondarenko, S. P., Mrug, G.P., Vinogradova, V.I., Khilya, V.P., Frasinuk M.S. Conjugation of the alkaloid anabasine to coumarins // Chemistry of Natural Compounds – 2019 -Vol. 55 - No. 4 – p. 628-631.
381. Roman, G. Advances in the chemistry of Mannich bases of thiophenes and furans // Mini-Rev. Org. Chem. – 2013. – V. 10. – I. 1. – P. 27-39.
382. Aoki, T., Hyohdoh, I., Furuichi, N., Ozawa, S., Watanabe, F., Matsushita, M., Sakaitani, M., Ori, K., Takanashi, K., Harada, N., Tomii, Y., Tabo, M., Yoshinari, K., Aoki, Y., Shimma, N., Iikura, H. The sulfamide moiety affords higher inhibitory activity and oral bioavailability to a series of coumarin dual selective RAF/MEK inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V. 23. – I. 23. – P. 6223-6227.
383. Shakeel-u-Rehman, Masood-ur-Rahman, Tripathi, V. K., Singh, J., Ara, T., Koul, S., Farooq, S., Kaul, A. Synthesis and biological evaluation of novel isoxazoles and triazoles linked 6-hydroxycoumarin as potent cytotoxic agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – I. 17. – P. 4243-4246.
384. Kinoshita, M., Negishi, M., Sakai, H., Hirano, T., Mori, S., Fujii, S., Kagechika, H., Tanatani, A. Development of 6-arylcoumarins as nonsteroidal progesterone antagonists. Structure–activity relationships and fluorescence properties // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – V. 24. – I. 21. – P. 5602-5610.
385. Finn, G., Creaven, B., Egan, D. Modulation of mitogen-activated protein kinases by 6-nitro-7-hydroxycoumarin mediates apoptosis in renal carcinoma cells // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – V. 481. – I. 2-3. – P. 159-167.
386. He, X., Chen, Y.-Y., Shi, J.-B., Tang, W.-J., Pan, Z.-X., Dong, Z.-Q., Song, B.-A., Li, J., Liu, X.-H. New coumarin derivatives: design, synthesis and use as inhibitors of hMAO // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – I. 14. – P. 3732-3738.
387. Soine, T. O., Zheveleva, A., Mahandru, M. M., Erhardt, P., Bubeva-Ivanova, L. Natural coumarins VII: isolation and structure of a new coumarin, peuruthenicin, from *Peucedanum ruthenicum* MB // J. Pharm. Sci. – 1973. – V. 62. – I. 11. – P. 1879-1880.
388. Buchstaller, H.-P., Eggenweiler, H.-M., Sirrenberg, C., Grädler, U., Musil, D., Hoppe, E., Zimmermann, A., Schwartz, H., März, J., Bomke, J., Wegener, A., Wolf, M. Fragment-based discovery of hydroxy-indazole-carboxamides as novel small molecule inhibitors of Hsp90 // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22. – I. 13. – P. 4396-4403.
389. Omid, N. J., Javan, N. B., Dehpour, A.-R., Partoazar, A., Tehrani, M. R., Dorkoosh, F. In-vitro and in-vivo cytotoxicity and efficacy evaluation of novel glycyl-glycine and alanyl-alanine conjugates of chitosan and trimethyl chitosan nano-particles as carriers for oral insulin delivery // Int. J. Pharm. – 2018. – V. 535. – I. 1-2. – P. 293-307.

390. Beh, H.-K., Ismail, Z., Asmawi, M. Z., Loh, W.-S., Fun, H.-K. 7-Hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* – 2010. – V. E66. – P. 8. – P. 2138.
391. Morales, A.; Villamena, F.A.; Das, A.; Gopalakrishnan, B.; Olea-Azar, C.; Santana, L.; Uriarte, E. Synthesis and electrochemical and biological studies of novel coumarin–chalcone hybrid compounds // *J. Med. Chem.* – 2013 – V. 56 – P. 6136-6145.
392. Pingaew, R., Saekee, A., Mandi, P., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., Prachayasittikul, V. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel chalcone-coumarin hybrids as anticancer and antimalarial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 85 – P. 65-76.
393. Singh, R. M., Kumar, R., Sharma, N., Asthana, M. Palladium-catalyzed one-pot synthesis of benzo[*b*][1,6]naphthyridines via Sonogashira coupling and annulation reactions from 2-chloroquinoline-3-carbonitriles // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – I. 45. – P. 9443-9450.
394. He, Y., Zhang, X., Fan, X. Synthesis of naphthalene amino esters and aryl naphthalene lactone lignans through tandem reactions of 2-alkynylbenzonitriles // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – I. 42. – P. 5641–5643.
395. Cross, W.B., Razak, S., Singh, K., Warner, A.J. C(sp³)-H activation without a directing group: regioselective synthesis of N-ylide or N-heterocyclic carbene complexes controlled by the choice of metal and ligand // *Chem. Eur. J.* – 2014 – V. 20 -P. 1–8.
396. Sadowski, B., Klajn, J., Gryko, D.T. Recent advances in the synthesis of indolizines and their π -expanded analogues // *Org. Biomol. Chem.* – 2016 - V. 14 – p.7804-7828.
397. Gundersen, L. L., Charnock, C., Negussie, A. H., Rise, F., Teklu, S. Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against mycobacterium tuberculosis // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2007 – V.30 -p. 26-35.
398. Huang, W. L., Zuo, T., Jin, H. W., Liu, Z. M., Yang, Z. J., Yu, X. H., Zhang, L. R., Zhang, L. H. Design, synthesis and biological evaluation of indolizine derivatives as HIV-1 VIF–Elongin C interaction inhibitors // *Mol. Diversity* – 2013 – V.17 -p. 221 – 243.
399. Basavaiah, D., Veeraraghavaiah, G., Badsara, S. S. Ketones as electrophiles in two component Baylis–Hillman reaction: a facile one-pot synthesis of substituted indolizines // *Org. Biomol. Chem.* – 2014 -V. 12 -p. 1551-1555.
400. Belguedj, R., Bouacida, S., Merazig, H., Belfaitah, A., Bouraiou, A. 1-(2'-Benzimidazolylmethyl)-pyridinium ylide in the one-pot synthesis of indolizine and benzimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives // *Z. Naturforsch.* – 2015, DOI 10.1515/znb-2015-0016
401. Dontsova, N. E., Shestopalov, A. M. Synthesis of substituted disulfonyl-containing polycyclic azines with the bridgehead nitrogen atom. Effects of the structure of 3-substituted pyridinium

- ylides on the regioselectivity of their reactions with E-1,2-di(alkylsulfonyl)-1,2-dichloroethenes // Russian Chemical Bulletin, International Edition – 2017 - V. 66 - No. 6 - p. 1030—1043.
402. Shang, Y., Zhang, M., Yu, S., Ju, K., Wang, C., He, X. New route synthesis of indolizines via 1,3-dipolar cycloaddition of pyridiniums and alkynes // Tetrahedron Letters – 2009 -V. 50 – p. 6981–6984.
403. Ito, S., Tokimaru, Y., Nozaki, K. Isoquinolino[4,3,2-de]phenanthridine: synthesis and its use in 1,3-dipolar cycloadditions to form nitrogen-containing polyaromatic hydrocarbons // Chem. Commun. – 2015 -V. 51 -p. 221-224.
404. Качанов, А.В., Слабко, О.Ю., Скронц, М.В., Каминский, В.А. Синтез илидов окислительным сочетанием пиридиновых оснований с метиленактивными соединениями // ЖОПХ – 2006 – Т.42 - №5 – С. 789-790.
405. Matsumoto, K., Uchida, T., Konishi, H., Watanabe, Y., Aoyama, K., Asahi, M. Regioselectivity in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of pyridinium dicyanomethylides with unsymmetric alkynes // Chem. Lett. – 1987. – Vol. 16. – P. 807-808.
406. Diaz-Ortiz, A., Diez-Barra, E., Hoza de la, A., Loupyb, A., Petitb, A., Sanchez, L. 1,3-Dipolar cycloadditions of pyridinium dicyanomethylide under microwave irradiation // Heterocycles. – 1994. – Vol. 38. – P. 785-792.
407. Hashmi, A.S.K., Frost, T.M., Bats, J.W. Highly selective gold-catalyzed arene synthesis // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – I. 46. – P. 11553-11554.
408. Hashmi, A. S. K., Schwarz, L., Choi, J.-H., Frost, T. M. A new gold catalyzed C-C bond formation // Angew. Chem. Int. Ed. - 2000. – V. 39. – I. 13. – P. 2285-2288.
409. Ferguson, G., McCrindle, R., McAlees, A. J., Parvez, M. *trans*-Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 1982. – V. B38. – P. 10. – P. 2679-2681.
410. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития – 2005 - Т. 13 - С. 1-30.
411. Шинтяпина А.В., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Толстиков Г.А., Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Покровский А.Г. Влияние азотсодержащих производных растительных тритерпенов – бетулина и глицирретовой кислоты на рост опухолевых клеток МТ-4, MOLT-4, СЕМ и Нер G2 // Биоорганическая химия – 2007 - Т. 33 - Вып. 6 - С. 624-628.
412. Антимонова А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Полиенко Ю.Ф., Шакиров М.М., Иртегова И.Г., М.А. Покровский, К.М. Шерман, И.А. Григорьев, А.Г. Покровский, Г.А. Толстиков. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXX. Синтез и

цитотоксическая активность амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты нитроксильных радикалов // Биоорганическая химия. - 2013. - Т. 39.- № 2. - С. 206-211.

413. Сорокина И.В., Баев Д.С., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Антимонов А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Григорьев И.А. Гепатопротекторная активность амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты пиперидин- или ирролидиннитроксильных радикалов // Биоорганическая химия. 2013. Т. 39. Вып. 6. С. 749-752.

414. Eignerova B., Tichy M., Krasulova J., Kvasnica M., Rarova L., Christova R., Urban, M., Bednarczyk-Cwynar B., Hajduch M., Sarek J. Synthesis and antiproliferative properties of new hydrophilic esters of triterpenic acids // Eur. J. Med. Chem. - 2017. - V. 140. - P. 403-420.

415. Gauthier C., Legault J., Lebrun M., Durour P., Pichette A. Glycosidation of lupine-type triterpenoids as potent in vitro cytotoxic agents // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – № 19. – P. 6713-6725.

416. Thibeault D., Gauthier Ch., Legault J., Bouchard J., Dufour Ph., Pichette A. Synthesis and structure–activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3 β - O-monodesmosidic saponins starting from betulin // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V.15. – P. 6144-6157.

417. Nakagawa-Goto K., Yamada K., Taniguchi M., Tokuda H., Lee K-H. Cancer preventive agents 9. Betulinic acid derivatives as potent cancer chemopreventive agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P. 3378-3381.

418. Santos R.C., Salvador J.A.R., Marin S., Cascante M. Novel semisynthetic derivatives of betulin and betulinic acid with cytotoxic activity // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – V. 17.– P. 6241-6250.

419. Santos R. C., Salvador J. A. R., Marín S., Cascante M., Moreira J. N., Dinis T. C. P.Synthesis and structure–activity relationship study of novel cytotoxic carbamate and N-acylheterocyclic bearing derivatives of betulin and betulinic acid // Bioorg. Med. Chem.– 2010. – V. 18. – P. 4385-4396.

420. Csuk R., Nitsche Ch., Sczepek R., Schwarz S., Siewert B. Synthesis of antitumor-activebetulinic acid-derived hydroxypropargylamines by copper-catalyzend mannich reactions// Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – V. 346. – P. 232-246

421. Xiong J., Kashiwada Y., Chen C.-H., Qian K., Morris-Natschke S. L., Lee K.-H.,Takaishi Y. Conjugates of betulin derivatives with AZT as potent anti-HIV agents //Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – P. 6451-6469.

422. Huang L., Ho P., Lee K.-H., Chen C.-H. Synthesis and anti-HIV activity of bi-functional betulinic acid derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 2279-2289.

423. Qian K., Yu D., Chen Ch.-H., Huang L., Morris-Natschke S. L., Nitz T. J., Salzwedel K.,

- Reddick M., Allaway G. P., Lee K.-H. Anti-AIDS agents. 78. Design, synthesis, metabolic stability assessment, and antiviral evaluation of novel betulonic acid derivatives as potent anti-human immunodeficiency virus (HIV) agents // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 3248-3258.
424. Kacprzak, K., Skiera, I., Piasecka, M., Paryzek, Z. Alkaloids and isoprenoids modification by copper(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition (click chemistry): toward new functions and molecular architectures // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – I. 10. – P. 5689-5743.
425. Vasilevsky, S. F., Govdi, A. I., Sorokina, I. V., Tolstikova, T. G., Baev, D. S., Tolstikov, G. A., Mamatyuk, V. I., Alabugin, I. V. Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – I. 1. – P. 62-65.
426. Khan, I., Guru, S. K., Rath, S. K., Chinthakindi, P. K., Singh, B., Koul, S., Bhushan, S., Sangwan, P. L. A novel triazole derivative of betulonic acid induces extrinsic and intrinsic apoptosis in human leukemia HL-60 cells // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 108. – P. 104–116.
427. Bebenek, E., Jastrzebska, M., Kadela-Tomanek, M., Chrobak, E., Orzechowska, B., Zwolińska, R., Latocha, M., Mertas, A., Czuba, Z., Boryczka, S. Novel triazole hybrids of betulin: synthesis and biological activity profile // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – I. 11. – P. 1876.
428. Govdi, A. I., Vasilevsky, S. F., Sokolova, N. V., Sorokina, I. V., Tolstikova, T. G., Nenajdenko, V. G. Betulonic acid-peptide conjugates: synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity // *Mendeleev Commun.* – 2013. – V. 23. – I. 5. – P. 260-261.
429. Govdi, A.I., Sokolova, N.V., Sorokina, I.V., Baev, D.S., Tolstikova, T.G., Mamatyuk, V.I., Fadeev, D.S., Vasilevsky, S.F., Nenajdenko, V.G. Synthesis of new betulonic acid-peptide conjugates and in vivo and in silico studies of the influence of peptide moieties on the triterpenoid core activity // *Med. Chem. Comm.* – 2015 - V. 6 - p. 230 – 238.
430. Zhou, H.Y.; Hong, J. L.; Shu, P.; Ni, Y. J.; Qin, M. J. A new dicoumarin and anticoagulant activity from *Viola yedoensis* Makino // *Fitoterapia* – 2009 – V. 80 – p. 283-285.
431. Kremis, S.A., Baev, D.S., Lipeeva, A.V., Shults, E.E., Tolstikova, T.G., Sinitsyna, O.I., Kochetov, A.V., Frolova, T.S. Genotoxic activity of 1,2,3-triazolyl modified furocoumarins and 2,3-dihydrofurocoumarins // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2019 - V. 33 - Is. 11 - p. 22396-22402.
432. Bonduel, M.M. Oral anticoagulation therapy in children // *Thrombosis Res.* – 2006 – V. 118 – p. 85-94.
433. Whitlon, D.S.; Sadowski, J.A.; Suttie, J.W. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition // *Biochemistry* – 1978 – V. 17(8) – p. 1371-1377.
434. G.A. Fritsma "Evaluation of Hemostasis." *Hematology: Clinical Principles and Applications.* Rodak, B.F., Ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia – 2002 - p. 719-753.

435. Frédérick, R., Robert, S., Charlier, C., de Ruyck, J., Wouters, J., Pirotte, B., Masereel, B., Pochet, L. 3,6-Disubstituted coumarins as mechanism-based inhibitors of thrombin and factor Xa // *J. Med. Chem.* – 2005 – V.48 – p. 7592-7603.
436. Frédérick, R., Charlier, C., Robert, S., Wouters, J., Masereel, B., Pochet, L. Investigation of mechanism-based thrombin inhibitors: Implications of a highly conserved water molecule for the binding of coumarins with the S pocket // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006 - V. 16 – p. 2017-2021.
437. Amin, K. M., Gawad, N. M. A., Rahman, D. E. A. Z., El Ashry, M. K. New series of 6-substituted coumarin derivatives as effective factor Xa inhibitors: Synthesis, in vivo antithrombotic evaluation and molecular docking // *Bioorg. Chem.* – 2014 – V. 52 – p. 31-43.
438. Lipeeva, A.V., Khvostov, M.V., Baev, D.S.; Shakirov, M.M., Tolstikova, T.G.; Shults, E.E. Synthesis, in vivo anticoagulant evaluation and molecular docking studies of bicoumarins obtained from furocoumarin peucedanin // *Medicinal Chemistry* – 2016 - V. 12 - Iss. 7 -- p. 674-683.
439. Trinus, F.N., Mohort, N.A., Klebanov, B.M. Methods of screening and pharmacological studying anti-inflammatory, analgesic and antipyretic substances (methodical recommendations) // *Zdorovie: Kiev* – 1974 - p. 1-27.
440. Syubaev, R.D., Mashkovskii, M.D., Shvarts, G.Y., Pokryshkin, V.I. Comparative pharmacological activity of modern nonsteroidal antiinflammatory preparations // *Pharm. Chem. J.* – 1986 – V.20 -p. 17-22.
441. Шульц, Э.Э., Липеева, А.В., Долгих, М.П., Толстикова, Т.Г. 3-арил-4а-изопропил-4аН-хромено[6'7':4,5]фуоро – [3,2с][1а]оксазин-8-оны, обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью // Пат. 2622768. РФ. Заявка № 2016132613. Приоритет от 08.08.2016. Оpubл. Бюл. № 17, 20.06.2017.
442. Шульц, Э.Э., Липеева, А.В., Долгих, М.П., Морозова, Е.А., Толстикова, Т.Г. (Е)-2-(4-([3-(2,4-диметоксифенил)акриламидо]метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-изопропил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2Н-фуоро[3,2-г]хромен, обладающий анальгетической активностью // Пат. № 2549574. РФ. Заявка № 2014109814. Приоритет от 13.03.2014. Оpubл. Бюл. №12, 27.04.2015.
443. Khabriev, R.U. Preclinical researches of effectiveness of the pharmaceuticals intended for treatment of cardiovascular system diseases. In: *Handbook of experimental research to clinical substances* // *Medicine. Moscow* – 2005 - p. 393-476.
444. Zawadowski, T., Kossakowski, J. Synthesis of aminoalkanol derivatives of 6,7-dimethoxy-2Н-1-benzopyran-2-one with antiarrhythmic activity // *Acta Pol. Pharm.* – 1993 -V. 50 – p.453-455.

445. Pettit, G.R., Grealish, M.P., Jung, M.K., Hamel, E., Pettit, R.K., Chapuis, J.C., Schmidt, J.M. Antineoplastic agents. 465. Structural modification of resveratrol: Sodium resverastatin phosphate // J. Med. Chem. – 2002 -V. 45 – p. 2534–2542.
446. Gaukroger, K., Hadfield, J.A., Lawrence, N.J., Nolan, S., McGown, A.T. Structural requirements for the interreaction of combretastatins with tubulin: How important is the trimethoxy unit? // Org. Biomol. Chem. – 2003 – V. 1 – p. 3033–3037.
447. Álvarez, C., Álvarez, R., Corchete, P., Pérez-Melero, C., Peláez, R., Medarde, M. Exploring the effect of 2,3,4-trimethoxy-phenyl moiety as a component of indolephenstatins // Eur. J. Med. Chem. – 2010 -V. 45 – p. 588–597.
448. Zhang, W., Li, Z., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li, R. Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1yl)coumarin derivatives as potential antitumor agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014 – V.24 - p. 799-807.
449. Wilson, J.K.; Sargent, J.M.; Elgie, A.W.; Hill, J.G.; Taylor, C.G. A feasibility study of the MTT assay for chemosensitivity testing in ovarian malignancy. Br. J. Cancer 1990, 62, 189–194.
450. Reddy, N.S., Gumireddy, K., Mallireddigari, M.R., Cosenza, S.C., Venkatapuram, P., Bell, S.C., Reddy, E.P., Reddy, M.V. Novel coumarin-3-(N-aryl)carboxamides arrest breast cancer cell growth by inhibiting ErbB-2 and ERK1 // Bioorg. Med. Chem. – 2005 - V.13 – p. 3141-3147.
451. Липеева, А.В., Долгих, М.П., Толстикова, Т.Г., Шульц, Э.Э. Исследование растительных кумаринов.18. Конъюгаты кумаринов с лупановыми тритерпеноидами и 1,2,3-триазолами: синтез и противовоспалительная активность // Биоорганическая химия – 2020 – Т. 46 - No 2 - с.115–123.
452. Bilal, M., Rasheed, T., Iqbal, H.M.N., Hu, H., Wang, W., Zhang, X. Macromolecular agents with antimicrobial potentialities: A drive to combat antimicrobial resistance // Int. J. Biol. Macromol. – 2017 – V.103 – p. 554–574.
453. Widelski, J., Luca, S.V., Skiba, A., Chinou, I., Marcourt, L., Wolfender, J-L., Skalicka-Wozniak, K. Isolation and antimicrobial activity of coumarin derivatives from fruits of *Peucedanum luxurians* Tamamsch // Molecules – 2018 -V. 23 -p. 1222-1228.
454. Detsi, A., Kontogiorgis, C., Hadjipavlou-Litina, D. Coumarin derivatives: An updated patent review (2015–2016). // Expert. Opin. Ther. Pat. – 2017 -V. 27 – p.1201–1226.
455. Chougala, B.M., Samundeeswari, S., Holiyachi, M., Shastri, L.A., Dodamani, S., Jalapure, S., Dixit, S.R., Joshi, S.D., Sunagar, V.A. Synthesis, characterization and molecular docking studies of substituted 4-coumarinylpyrano[2,3-c]pyrazole derivatives as potent antibacterial and anti-inflammatory agents // Eur. J. Med. Chem. – 2017 V.125 – p.101–116.

456. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Available online: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m07/> (accessed on 1 June 2019).
457. Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Петухова В.З., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстяков Г.А. Синтез производных бетулоновой кислоты, содержащих аминокислотные фрагменты. // Химия природных соединений - 2002. - №4. - С.276-283.
458. Odlo, K., Hentzen, J., Chabert, F. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin // Bioorg. Med. Chem. – 2008 -V. 16 – p. 4829-4838.
459. Zhurakulov, S.N., Vinogradova, V.I., Levkovich, M.G. Synthesis of 1-aryltetrahydroisoquinoline alkaloids and their analogs // Chem. Nat. Compd. – 2013 - V.49 -p. 70-74.
460. Садыков, А.С. Химия алкалоидов *Anabasis aphylla* // Изд-во АН Узб. ССР, Ташкент - 1956, 222 с
461. Ukai, T., Kawazura, H., Ishii, Y., Bonnet, J.I., Ibers, J.A. Chemistry of dibenzylideneacetone-palladium(0) complexes: I. Novel tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(solvent) complexes and their reactions with quinones // J. Organomet. Chem. – 1974 – Vol.65 – P. 253-266.
462. Heck R.F. Palladium Reagents in Organic Syntheses // Acad. Press, New York – 1985, 461 с.
463. Руководство по неорганическому синтезу. Ред. Г. Бауэр. М: Мир – 1985 – с. 1105.
464. Medina, F. G., Marrero, J. G., Macías-Alonso, M., González, Córdova-Guerrero, I., García, A. G. T., Osegueda-Robles, S. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity // Nat. Prod. Rep. – 2015 V. 32 – p. 1472–1507.