

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Химико-технологический институт
Кафедра органической и биомолекулярной химии

На правах рукописи

Фатыхов Рамиль Фаатович

ПРОИЗВОДНЫЕ *m*-ДИГИДРОКСИБЕНЗОПИРОНОВ И АКРИДОНОВ
КАК НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ АГЕНТЫ В РЕАКЦИЯХ S_N^H

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Научные руководители:
академик РАН, доктор химических наук,
профессор Чупахин Олег Николаевич;
кандидат химических наук,
Халымбаджа Игорь Алексеевич

Екатеринбург – 2020

ОГЛАВНЕНИЕ

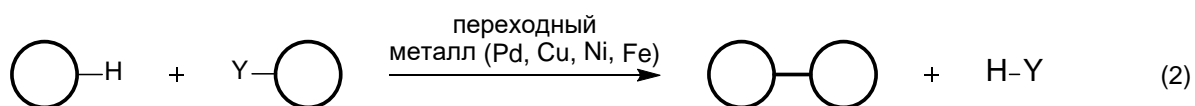
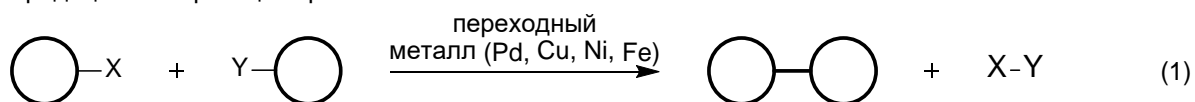
ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. Кросс-дегидрогенизационное сочетание производных фенола с гетероциклическими соединениями (Аналитический обзор литературы).....	9
1.1. Сочетание производных фенола с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами	9
1.2. Сочетание производных фенола с π -избыточными гетероциклами.....	19
1.2.1. Активация субстрата соединениями гипервалентного йода.....	19
1.2.2. Электрохимические методы активации.....	28
1.2.3. Прочие методы активации	30
Глава 2. Обсуждение результатов	36
2.1. Нуклеофильное замещение водорода в азинах под действием гидроксикумаринов.....	36
2.1.1. Нуклеофильное замещение под действием 5,7-дигидроксикумаринов	36
2.1.2. Нуклеофильное замещение водорода под действием 5,7-диметоксикумаринов.....	45
2.2. Нуклеофильное замещение водорода в азинах под действием производных пиранокумаринов, хромонов, ксантонов и акридонов.....	49
2.2.1. Синтез азогетероциклических аналогов каланолида А	49
2.2.2. Нуклеофильное замещение водорода под действием 5,7-дигидроксифлавонов	53
2.2.3. Нуклеофильное замещение водорода под действием 1,3-дигидрокси- и 1,3-диметоксиксантонов.....	56
2.2.4. Нуклеофильное замещение водорода под действием 1-гидрокси-3-метоксиакридона.....	58
Глава 3. Экспериментальная часть	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

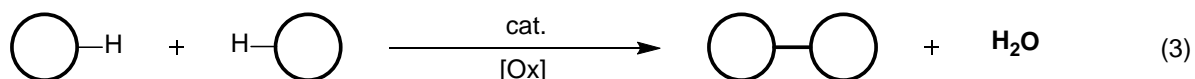
Реакции создания новых углерод-углеродных связей всегда привлекали огромный интерес химиков-синтетиков. Традиционно для селективного формирования новой С-С связи используют реакции кросс-сочетания, катализируемые металлами. Успех данного направления органической химии обусловлен возможностью предсказания региоселективности процесса, поскольку новая связь формируется по активным положениям, которые содержат хорошо уходящие группы в обоих реагентах (1) либо только в одном (2). В настоящий момент предложены высокоэффективные каталитические системы, которые позволяют активировать такие инертные группы как простые и сложные эфиры, карбоновые кислоты и даже гидроксильные группы. С другой стороны, использование предфункционализированных субстратов в реакциях кросс-сочетания обычно требует дополнительного введения вспомогательной группы (галоген, псевдогалоген, металл), которая после протекания реакции превращается в стехиометрическое количество отходов. Также среди недостатков данных процессов можно выделить высокую стоимость катализаторов и их токсичность, а также необходимость очистки готового продукта от примесей переходного металла. Все перечисленное, в конечном итоге усложняет и удорожает синтез, а также создает излишнюю нагрузку на окружающую среду.

Традиционные реакции кросс-сочетания



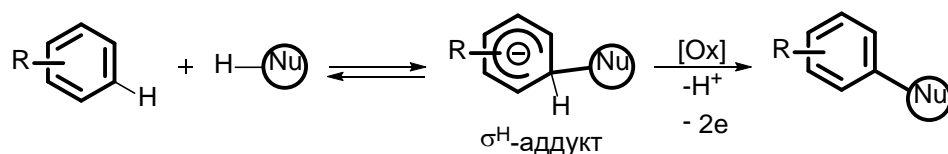
X, Y = Me, Hal, Sn(R)₃, BR₂, OTf, ZnHal, MgHal

Кросс-дегидрогенизационное сочетание



Реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания (3) являются одним из наиболее актуальных направлений в органическом синтезе, поскольку позволяют отказаться от использования предфункционализированных реагентов и сократить, таким образом, количество отходов. Реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в ряду π-дефицитных азотсодержащих гетероциклов являются одной из разновидностей кросс-дегидрогенизационного сочетания и протекают как присоединение нуклеофила к электрофилу с образованием так называемого

σ^H -аддукта, который в последующем может быть окислен до продукта окислительного сочетания.



R = электроноакцепторная группа

Методология S_N^H в основном развивалась в сторону расширения круга электрофильных агентов, подбора оптимальных условий окисления и окислителя, а также исследования механизма реакции. Однако исследование реакционной способности на различных нуклеофильных агентах сложного строения практически не проводилось. В качестве ароматических C-нуклеофилов в реакциях S_N^H обычно использовали пиррол, анилин, простые фенолы (фенол, резорцин, пиррогаллол) и их бензоаннелированные аналоги, содержащие один нуклеофильный центр или два центра, существенно различающихся по реакционной способности. С другой стороны, вовлечение в реакции S_N^H природные нуклеофильные системы как *m*-дигидроксикумарины, хромоны, ксантоны и акридоны, содержащих в структуре несколько нуклеофильных центров, близких по реакционной способности, ставит вопрос не только о возможности протекания реакций кросс-сочетания, но и региоселективности возможного процесса.

Стоит также отметить, что природные 5,7-дигидроксибензопироны обладают широким спектром биологической активности, среди которой можно выделить противовирусную, антикоагулянтную, противоопухолевую. Например, кверцетин и рутин (полигидроксифлавоны) относятся к группе витамина P, анизокумарин В и каланолид А, содержащие в своей структуре дигидроксикумариновое кольцо, ингибируют вирус иммунодефицита человека в микромолярном диапазоне. Зачастую природные соединения обладают рядом фармакологических недостатков: низкая биодоступность, токсичность, длительное время выведения из организма. Модификация этих веществ с уже известной активностью позволяет найти не только более активные аналоги, но и улучшить фармакологические свойства вещества. Ярчайшим примером такого метода является синтез ацетилсалициловой кислоты. Дополнительно, прямая модификация бензопириновых систем различными гетероциклами представляет собой эффективную стратегию построения гетероциклических ансамблей.

Настоящая работа посвящена исследованию реакционной способности *m*-дигидроксибензолов, содержащих аннелированное гетерокольцо, в реакциях нуклеофильного замещения водорода.

Цель работы

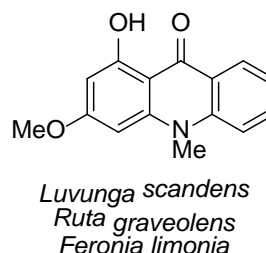
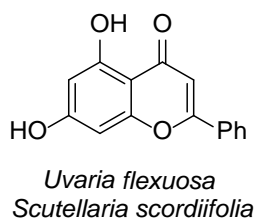
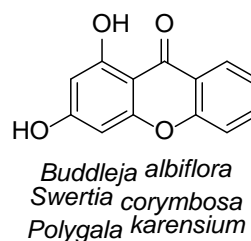
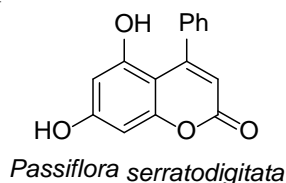
Целью данной работы является изучение нуклеофильных свойств *m*-дигидроксикумаринов в реакциях нуклеофильного замещения водорода, а также исследование применимости реакции S_N^H для сложных природных нуклеофильных систем (хромоны, ксантоны и акридоны).

Для достижения цели были определены следующие задачи:

1. Разработка методов С-Н/С-Н сочетания 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов с азинами (*as*- и *s*-триазины, диазины и моноазины).
2. Разработка эффективного подхода к синтезу 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина и исследование его реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения водорода.
3. Исследование реакционной способности родственных соединений: 5,7-дигидроксихромонов, а также 1,3-дигидрокси и 1,3-диметокси-ксантонов и 1-гидрокси-3-метоксиакридоны.

Объекты исследования

Объектами настоящего исследования являются производные 5,7-дигидроксикумаринов, а также родственные соединения, среди которых производные 5,7-дигидроксихромонов, 1,3-дигидрокси-ксантонов и акридонов, выступающих в качестве нуклеофильного агента. Данные соединения широко представлены в растительном мире и, таким образом, могут рассматриваться как возобновляемое сырье.



В качестве π -дефицитных гетероциклов использованы различные диазины (пиримидинового и пиразинового ряда, их аннелированные аналоги) и *as*- и *s*-триазины.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые проведено систематическое исследование нуклеофильной способности 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов в S_N^H реакциях с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами (ди- и триазинами). Было

показано, что данные кумарины региоселективно атакуют азин исключительно С8 положением кумариновой системы. Получены широкие ряды производных кумаринов, содержащих пиримидиновый, хиноксалиновый, птеридиновый и триазиновый фрагменты.

Разработан простой и эффективный метод синтеза 2,2-диметилпиранокумарина – важного полупродукта в синтезе каланолида А, природного тетрациклического нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ. Проведены первичные исследования реакционной способности пиранокумарина в реакциях сочетания с триазинами и диазинами. Было показано, что в зависимости от условий реакция может останавливаться на образовании одной новой С-С связи (С-Н/С-Н сочетание) либо протекать дальше с образованием дополнительной С-О связи с участием фенольного гидроксила.

Показано, что подходы, разработанные для 5,7-дигидроксикумаринов, при некоторой адаптации, могут с успехом применяться для изомерных 5,7-дигидроксихромонов. Было показано, что в зависимости от реакционных условий взаимодействие 5,7-дигидроксихромонов с триазинами может приводить к образованию либо изомера С6, либо изомера С8 хромоновой системы, либо к их смеси.

Кроме того, применимость разработанных подходов продемонстрирована для соединений, содержащих дополнительный аннелированный бензольный цикл – 1,3-диметоксиксантона и 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридона, которые вступают в реакцию S_N^H исключительно положением С4 и С2 соответственно. С другой стороны, 1,3-дигидроксикумантон образует смесь С2 и С4 изомеров с азинами с соотношением 15:85 соответственно.

Продемонстрировано, что продукты сочетания 1,2,4-триазинов с кумаринами подвергаются трансформации в пиридины при взаимодействии с норборнадиеном, что является эффективным методом синтеза пиридинил содержащих кумаринов.

Практическая значимость работы

Разработаны простые и эффективные методы окислительного сочетания азатетрациклов с производными *m*-дигидрокси-бензопиранов, ксантонов и акридонов. Синтезированы библиотеки новых соединений, у которых была проведена первичная оценка (*in vitro*) ингибирующей активности в отношении молекулярных шаперонов¹, в частности, белка теплового шока HSP, ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутилхолинэстеразы (БХЭ) и карбоксилэстеразы

¹ Исследования активности в отношении опухолевых линий человека и молекулярных шаперонов проведены в институте Цитологии РАН, г. Санкт-Петербург.

(КЭ)², а также трех опухолевых линий человека¹. Среди исследованных соединений, кумарины, содержащие в своей структуре диазиновый фрагмент, показали умеренную противоопухолевую активность.

Предложен подход к синтезу 2,2-диметилпиранокумарина – промежуточного продукта на пути к природному анти-ВИЧ препарату каланолид А – посредством селективного введения защитной группы в *m*-дигидроксикумарин фрагмента никотиновой кислоты с последующем аннелированием 2,2-диметилпиранового кольца и удалением защитной группы.

Синтезированные новые соединения 2,2'-бипиридинового ряда, содержащие в своей структуре кумариновый фрагмент, представляют интерес в дизайне новых лигандов для хелатирования катионов металлов.

Методология и методы научного исследования

При выполнении исследований за основу бралась методология нуклеофильного замещения водорода в ряду электрон-акцепторных азагетероциклов, а также применялся набор общепринятых методов синтеза, выделения и очистки веществ. Все новые соединения были охарактеризованы данными элементного анализа, одномерной спектроскопией ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁹F, а также двумерных корреляций ¹H-¹³C НМВС и HSQC, ИК-спектроскопией. Одно соединение из ряда или в случае двойкой трактовки структуры были получены данные рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование реакционной способности производных 5,7-дигидроксикумаринов в качестве нуклеофильных агентов в реакции нуклеофильного замещения водорода.
2. Исследование реакционной способности производных *m*-дигидроксихромонов, ксантонов и акридонов в реакциях нуклеофильного замещения водорода.
3. Масштабируемый синтез 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина.
4. Исследование реакционной способности 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина в качестве нуклеофильного агента.

Достоверность полученных результатов обеспечена применением современных методов исследования и воспроизводимостью результатов. Анализ структур полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании в центрах коллективного пользования УрФУ и института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

² Исследования активности в отношении АХЭ, БХЭ и КЭ проведены в институте Физиологически активных веществ РАН, г. Черноголовка.

Апробация результатов

Основные результаты работы представлены на 9 всероссийских и международных конференциях, среди которых международная конференция «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015 г.), XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 г.), XXVI Всероссийская конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2016 г.), «Байкальские чтения по органической химии» (Иркутск, 2017 г.), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018 г.).

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования изложено в 5 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами *Scopus* и *Web of Science*, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ; 10 тезисах международных и всероссийских конференций.

Благодарность

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу кафедры органической и биомолекулярной химии, ХТИ, УрФУ, в частности, научному руководителю академику, проф. О.Н. Чупахину и к.х.н., м.н.с. И.А. Халымбаджа за научное руководство и неоценимую помощь в проведении исследований и подготовке работы, д.х.н., проф. Г.В. Зырянову, д.х.н., м.н.с. Д.С. Копчуку, д.х.н. В.Г. Карцеву и к.х.н., доценту С.Л. Дееву за постоянное внимание и помощь в работе; к.х.н., м.н.с. А.В. Щепочкину за проведение циклической вольтамперометрии; сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ (зав. лаб. к.х.н. О.С. Ельцов) за проведение экспериментов ЯМР, а также группе рентгеноструктурного анализа при ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений" (руководитель группы, к.х.н. П.А. Слепухин) за проведение рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена в рамках выполнения Государственных заданий Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № 4.6351.2017/8.9 и FEUZ-2020-0058» и при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-13-00365.

Глава 1. Кросс-дегидрогенизационное сочетание фенолов с гетероциклическими соединениями (Аналитический обзор литературы)

Поскольку реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания производных *m*-дигидроксибензопиранов и акридонов практически не представлены в литературе, а также содержат в своей структуре резорциновый фрагмент, мы решили систематизировать данные по реакционной способности производных фенолов в реакциях кросс-дегидрогенизационного сочетания с гетероциклическими соединениями, включая, в первую очередь, реакции нуклеофильного замещения водорода.

Гидроксипроизводные бензола, или фенолы, были впервые выделены из каменноугольной смолы в 1834 г. В настоящее время фенол является крупнотоннажным полупродуктом в синтезе, занимая 17-е место среди всех органических соединений по объему производства. Примечательно, что фенол сам по себе практически не используется, а перерабатывается в конечные продукты, такие как полимеры. Легкой перерабатываемости фенола и его производных способствует нуклеофильный характер бензольного ядра, за счет чего он вступает в реакции электрофильного замещения (например, нитрование, галогенирование, ацилирование и алкилирование по Фриделю-Крафтсу) в ароматическом ряду с образованием таких важных соединений как фенолформальдегидные смолы, бисфенол А и др.

В то же время, проблема введения остатка фенола в гетероциклы по-прежнему остается решенной не до конца. Классические методы С-С сочетания предполагают использование галоген- или псевдогалоген-модифицированных субстратов, катализ переходными металлами и жесткие реакционные условия, что в свою очередь удорожает стоимость конечного продукта, а также добавляет дополнительные стадии очистки продукта от следовых количеств переходного металла, наличие которого недопустимого, в частности, в фармацевтических препаратах.

С другой стороны, идеальным методом построения новой С-С связи, с точки зрения синтетика, является процесс окислительного С-Н/С-Н сочетания, не использующий предфункционализированных партнеров, который протекает при комнатной температуре без использования катализа переходными металлами с выделением в качестве побочного продукта воды. Такие процессы также называют кросс-дегидрогенизационным сочетанием.

В настоящем обзоре нами предпринята попытка систематизировать реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания фенолов и их производных с гетероароматическими соединениями. Данный обзор состоит из двух частей, первая из которых посвящена сочетанию фенолов с π -дефицитными

азотсодержащими гетероциклами. Вторая часть – сочетанию фенолов с π -избыточными гетероциклами.

1.1. Сочетание фенолов и их эфиров с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами

Хорошо известно, что π -дефицитные азотсодержащие гетероциклы (азины) из-за своей электрофильности склонны к атакам нуклеофильного агента. Одним из методов С-Н/С-Н сочетания азинов с аренами является методология нуклеофильного замещения водорода предполагающая использование неактивированных нуклеофильных агентов, в том числе и фенолов.

Реакции нуклеофильного замещения водорода S_N^H представляют собой одно из направлений кросс-дегидрогенизационных сочетаний в ряду π -дефицитных азотсодержащих гетероциклов, которые протекают как присоединение нуклеофила к электрофилу с образованием так называемого σ^H -аддукта, который может переходить в S_N^H продукт под действием внешнего окислителя (кислород, хиноны, MnO_2 , $K_3[Fe(CN)_6]$ и другие) (Схема 1.1).

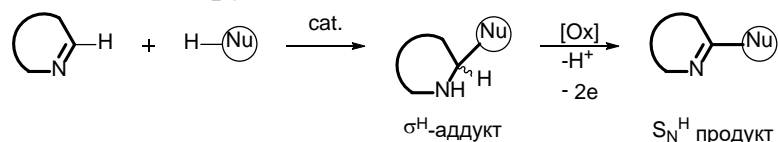


Схема 1.1

Пионерские работы по использованию фенолов в качестве нуклеофильного агента были опубликованы во второй половине 70-х годов прошлого столетия. Так, например, было показано, что феноксида натрия легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения водорода с акридином (Acr) в диметилформамиде (ДМФА) при барботировании воздухом при 130-140 °С (Схема 1.2). Стоит отметить, что четвертичные и протонные соли акридина, а также менее электрофильные аналоги акридина – хинолин и изохинолин – не вступали в реакцию с феноксидами в данных условиях [1].

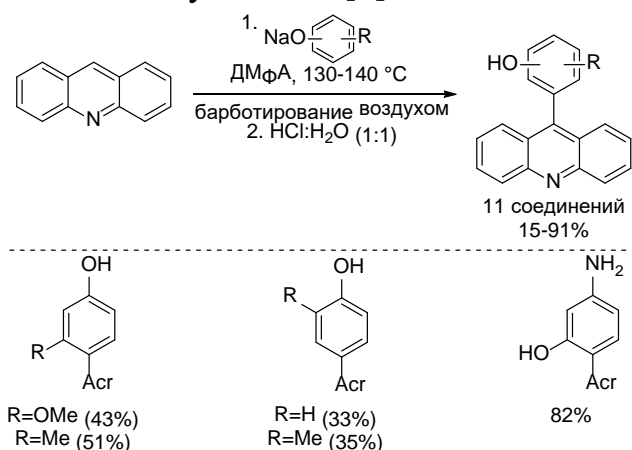


Схема 1.2

В то же время было показано, что гидрохлорид акридиния (АНС) и метилйодид акридиния реагируют с полифенолами (резорцин, флороглюцин, пирогаллол и гидроксигидрохинон) при высокой температуре в присутствии трехкратного избытка серы в ДМФА с образованием соответствующих продуктов нуклеофильного замещения водорода. В качестве окислителя выступает кислород воздуха. При проведении реакции в инертных условиях также были выделены продукты S_N^H , а АНС служил в качестве акцептора гидрид-иона [2].

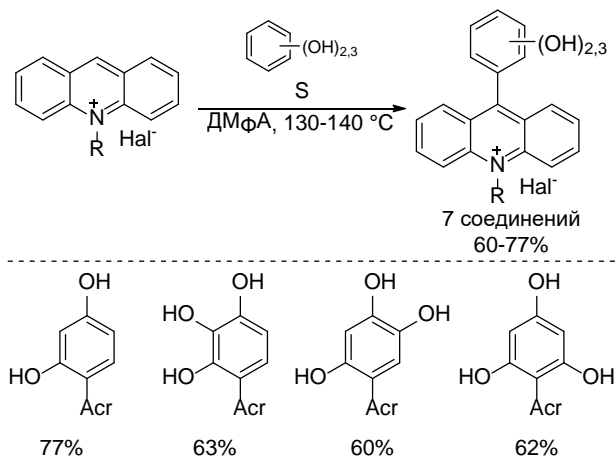


Схема 1.3

Однако проведение реакции йодида 10-метилакридиния с феноксидами натрия в абсолютном эфире при комнатной температуре приводит к образованию стабильных σ^H -аддуктов с выходом 68-85%, которые ароматизируются при помощи электрохимического окисления на аноде в присутствии тетрафторбората аммония в растворе MeCN-MeOH (5:1) в качестве электролита в инертной атмосфере с образованием соответствующих биариллов с высоким выходом [3]. Позже данный подход был адаптирован для одностадийного получения гидроксифенилакридинов. Реакция тетрафторбората 10-метилакридиния с феноксидами калия, получаемых *in situ*, протекала при использовании электролитического раствора NEt_4BF_4 в смеси MeCN-MeOH в инертной атмосфере при 20 °С с образованием соответствующих продуктов нуклеофильного замещения водорода с количественным выходом (Схема 1.4).

Стоит отметить, что вовлечение в реакцию с фенолами других основных азинов (хиназолин, пиримидин, триазинон и пиразин) в присутствии трифторуксусной кислоты также приводило к продуктам окислительного сочетания с выходом 63-90% [4].

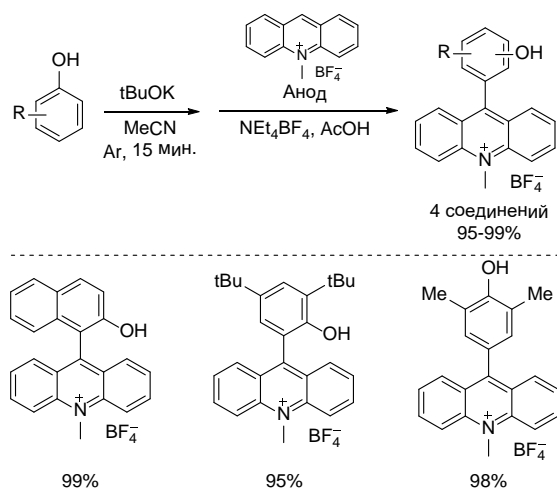


Схема 1.4

Позже было показано, что трифторметансульфоновый ангидрид (Tf_2O) способствует активации производных пиридина к атаке нуклеофильного арена [5,6]. Так, например, *m*-аминофенол вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с пиридином в присутствии Tf_2O в дихлорметане при охлаждении (Схема 1.5). Реакция протекает с высокой региоселективностью по положению С4 пиридиновой системы. Ароматизация полученных аддуктов проводится под действием *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксид (ДМСО) с количественным выходом [5]. Стоит отметить, что использование 4-метилпиридина, 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидин) и акридина в реакции с *m*-аминофенолом в аналогичных условиях не привело к продуктам присоединения.

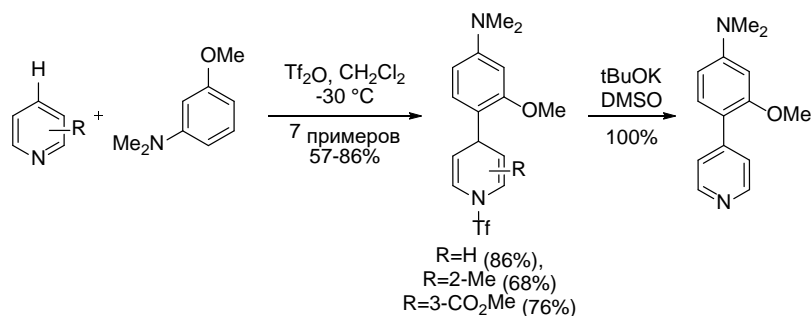


Схема 1.5

Арнотт и коллеги применили адаптированную выше описанную методологию к внутримолекулярному сочетанию фенолов с пиридинкарбоновыми кислотами, соединенными между собой амидным или эфирным мостиком [6]. В случае использования изоникотиновой кислоты реакция протекала по положению С4 пиридиновой системы, приводя к спироаддуктам с хорошим выходом и высокой региоселективностью. В случае никотиновой кислоты авторы получили продукт кросс-сочетания с выходом 82% (Схема 1.6). Отметим, что замена фенольного фрагмента на другие арены (галоген- или алкил-замещенные) в реакции сочетания приводила к образованию смеси продуктов.

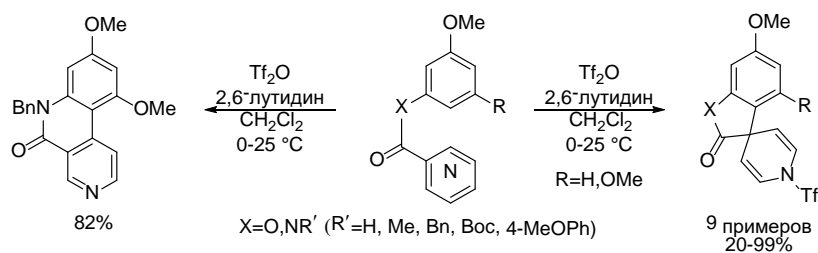


Схема 1.6

Реакции сочетания фенолов и их метиловых эфиров с производными пиримидинов и хиनाзолинов в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) как катализатора приводят к стабильным σ^{H} -аддуктам в виде трифторацетата с хорошими выходами. Ароматизация аддуктов под действием гексацианоферрата (III) калия в основной среде давала продукты окислительного сочетания с высоким выходом [7–9]. Стоит отметить, что вовлечение незамещенного или 5-метилпиримидина в реакцию сочетания с резорцином или его диметиловым эфиром также способствовало образованию 4,6-дизамещенных резорцинов с выходами до 14% [8]. Сочетание хиназолина с пирогаллолом под действием соляной кислоты также приводит к продукту присоединения в виде соответствующего гидрохлорила с выходом 45% [10,11].

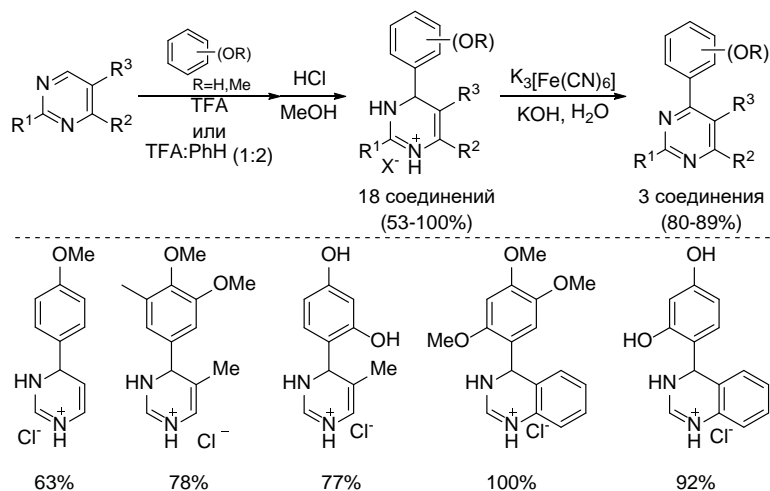


Схема 1.7

В то же время, сочетание резорцина с 5-незамещенными пиримидинами в трифторуксусной кислоте не останавливалось на стадии формирования σ^{H} -аддукта, а протекало дальше с образованием продуктов, содержащих оксадиазациниевое кольцо, в виде гидрохлоридов [8]. В случае использования азолопиримидинов в реакции с резорцином наилучшие результаты достигались при катализе эфиром трехфтористого бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) в метаноле (Схема 1.8) [12].

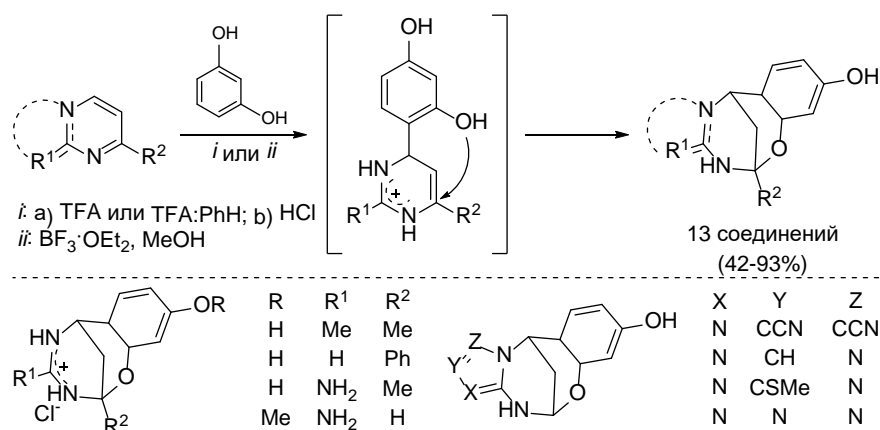


Схема 1.8

Авторы [12] предположили, что на процесс циклизации в реакции резорцина с пиримидинами влияют конформационный (1) и зарядовый (2) критерии: 1) σ^H -аддукты резорцина с 5-незамещенным пиримидином могут находиться в двух возможных конформациях **A** и **B** (Рисунок 1.1). Расчет энергий деформации показал, что аддукты с незамещенным пиримидином находятся в конформации **A**; для других производных конформация **B** предпочтительна по энергии; 2) более высокие отрицательный заряд на атоме углерода С-5 пиримидиновой системы и положительный заряд на водороде при гидроксильной группе резорцинового фрагмента также способствуют циклизации.

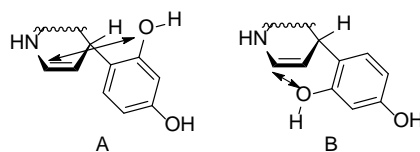


Рисунок 1.1

Использование более электрофильных пиримидинов (содержащие электроноакцепторные группы при углероде С5) в реакции сочетания с фенолами позволяет получить σ^H -аддукты даже без использования кислотного катализатора. Так, например, было показано, что 6-нитроазолопиримидины легко вступают в реакцию с фенолами при кипячении в *n*-бутаноле в течение 30 минут [13,14].

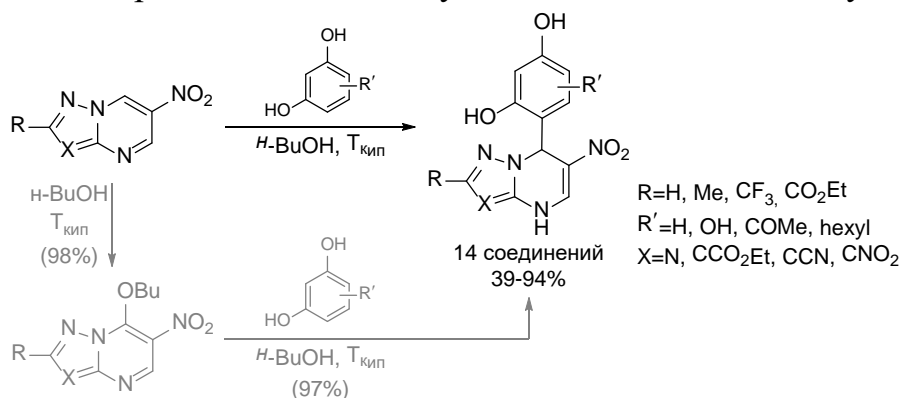


Схема 1.9

Интересно отметить, что в отсутствие нуклеофильного фенола с высоким выходом образуется 7-бутоксипроизводное, которое легко переходит в продукт сочетания азолопиримидинов с резорцином при добавлении последнего (Схема 1.9) [8].

Позже было показано, что кверцетин (полигидроксифлавоноид), содержащий в своей структуре кольцо резорцина, также вступает в реакцию с 6-нитроазолопиримидинами при кипячении в смеси уксусной кислоты и этанола (1:1) с образованием продуктов нуклеофильного присоединения с выходом 39-49% [15].

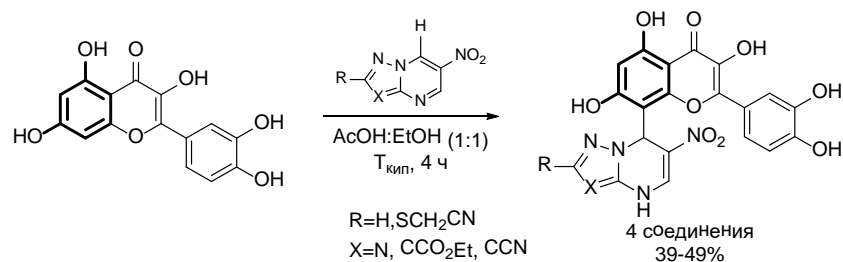


Схема 1.10

Закрытие положения С-7 в 6-нитроазолозинах позволяет проводить реакции сочетания с фенолами по положению С-5 азолоазинового системы [16]. Реакция протекает мягко в TFA при комнатной температуре, приводя к соответствующим σ^H -аддуктам, которые окисляются под действием диацетоксидбензола (PIDA) в уксусной кислоте при нагревании с образованием продуктов S_N^H с хорошим выходом. Отметим, что в случае использования бензо-18-краун-6 в качестве нуклеофила в реакции с азолопиримидином образуется продукт окислительного сочетания с 50% выходом, и кислород воздуха выступает в качестве окислителя.

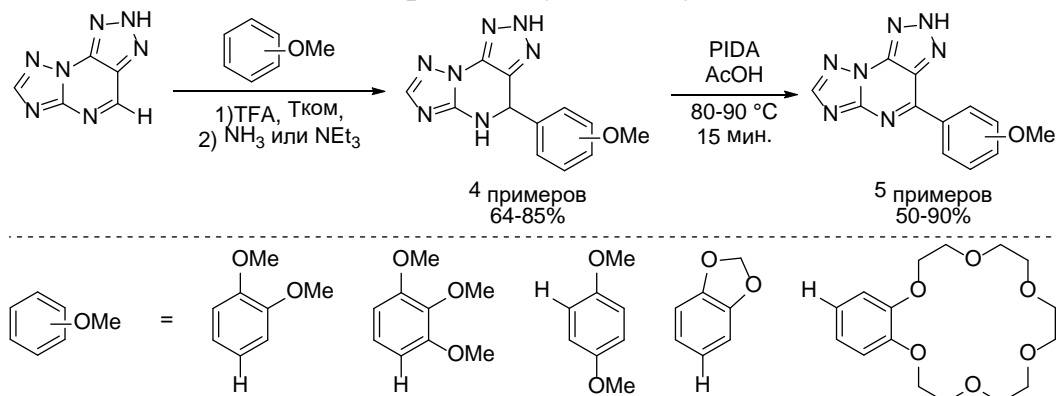


Схема 1.11

Производные фенолов и их эфиров также способны заместить атом водорода и в пиазиновых системах. Например, было показано [17], что введение метиловых эфиров или *орто*-дизамещенных фенолов в реакцию сочетания с 5-арилфурано[3,4-*b*]пиазином в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре приводит к продуктам S_N^H (Схема 1.12, **B**). В тоже время, фенолы с одним реакционным *орто*-положением (например, нафтол-2 и 2,4-ди-*трет*-

бутил-фенол) в аналогичных условиях реагировали как 1,3-С,О-динуклеофилы и в ходе реакции выделяются производные бензофуранов с хорошим выходом (Схема 1.12, С). Интересно отметить, что фенолы не реагируют с 5-арил пиразин-2,3-карбодинитрилом в трифторуксусной кислоте. Однако, было показано, что стабильные σ^H -аддукты образуются в реакции фенолов с тетрафторборатной солью N-этил пиразина в ацетонитриле при комнатной температуре (Схема 1.12, А).

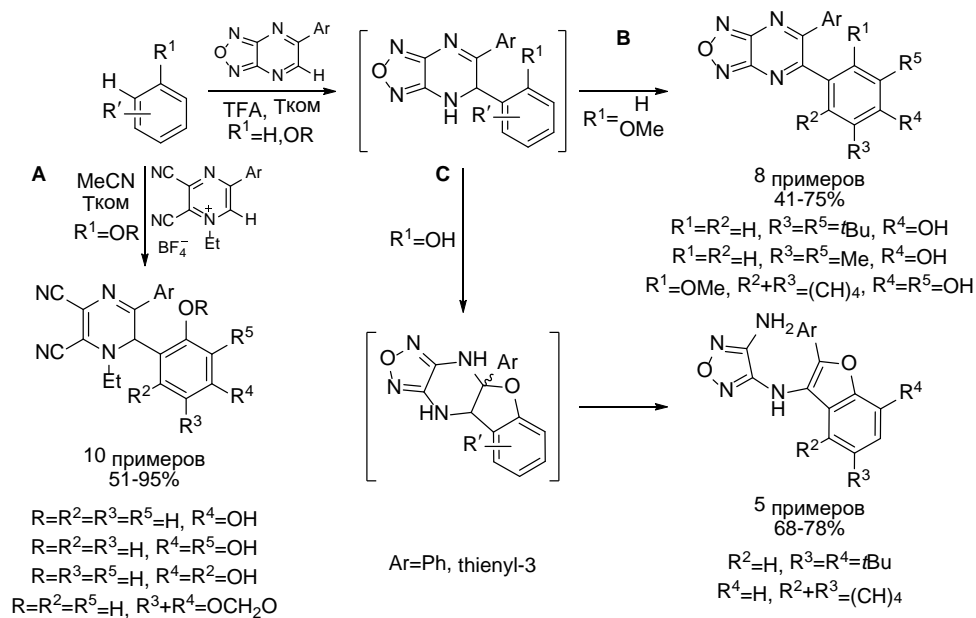


Схема 1.12

Также были разработаны подходы для кислотно-катализируемого сочетания полифенолов с бензо- и азино-аннелированными пиразинами. Активация производных пиразина проводилась под действием соляной [18,19], уксусной [20,21] или трифторуксусной [22] кислот. В ходе реакции образовывались продукты нуклеофильного замещения водорода с умеренным выходом (Схема 1.13).

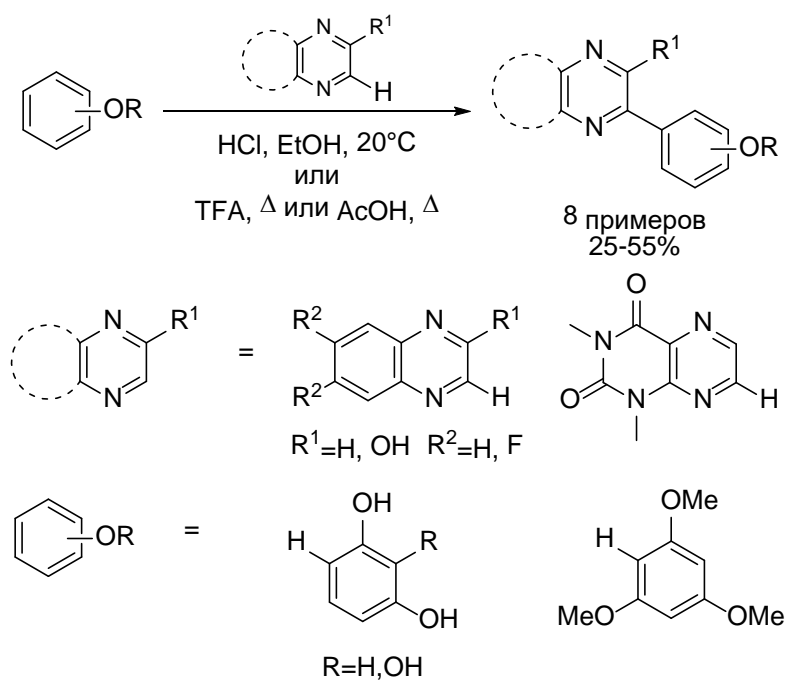


Схема 1.13.

Бинуклеофильную природу резорцин демонстрирует и в реакциях с 3-замещенными 1,2,4-триазинами при нагревании в смеси TFA:PhH [23] (или TFA:CHCl₃ [24]), которые приводят к дигидрофурановым производным. В тоже время, при катализе BF₃·OEt₂ в метаноле при комнатной температуре удается выделить продукт нуклеофильного присоединения резорцина к триазиновому фрагменту с выходом 23% [23]. Интересно отметить, что азолааннелированные 1,2,4-триазины в реакции с резорцином в присутствии TFA останавливаются на стадии образования σ^H-аддукта [23,24]. Авторы [24], используя квантово-химические расчеты, продемонстрировали, что на процесс циклизации влияют следующие факторы: стерический, зарядовый и энергетический.

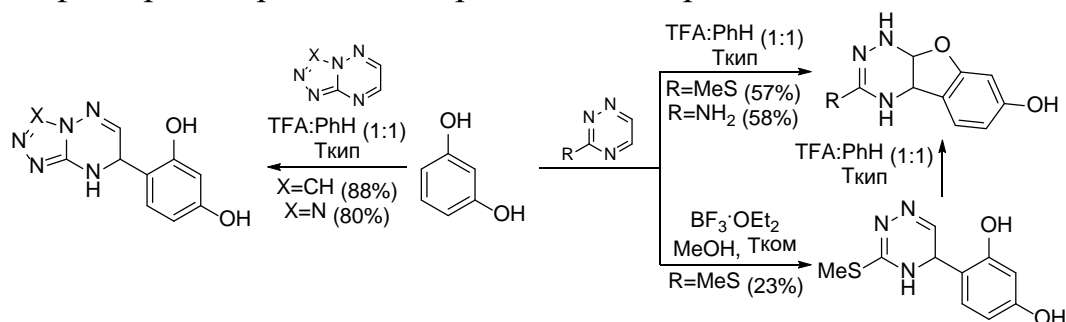


Схема 1.14

В отличие от резорцина использование 2-нафтола в качестве исходного субстрата не приводит к продукту циклизации с 1,2,4-триазином в аналогичных условиях, и реакция останавливается на стадии образования σ^H-аддукта. Также продукты нуклеофильного присоединения получены и при использовании других фенолов (Схема 1.15). Попытки окисления полученных аддуктов при

использовании *m*-хлоранила или кислорода воздуха в качестве окислителя не увенчались успехом [23].

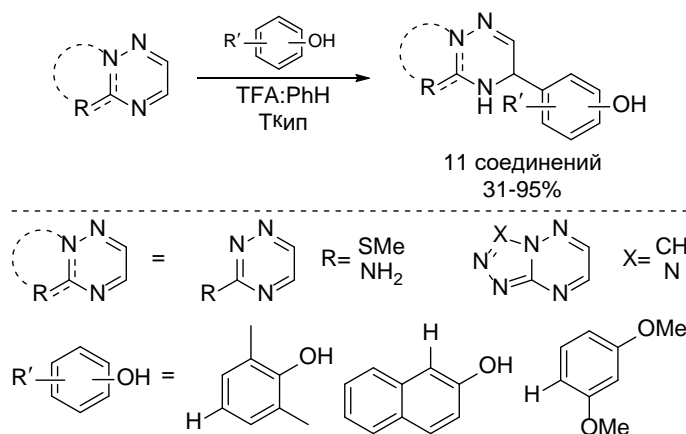


Схема 1.15.

Вовлечение 3-трихлорметил-6-арил-1,2,4-триазинов в реакцию с фенолами в присутствии TFA в уксусной кислоте при кипячении приводит к продуктам кросс-сочетания с *теле*-замещением хлора в трихлорметильной группе (Схема 1.16). Проведение данной реакции при комнатной температуре в TFA позволяет выделить из реакции соответствующие σ^H -аддукты [25].

Отметим, что реакция сочетания резорцина с 3,6-дизамещенным 1,2,4-триазин N-оксидом в трифторуксусной кислоте приводит сразу к продукту нуклеофильного замещения водорода с потерей N-оксидной функции [26].

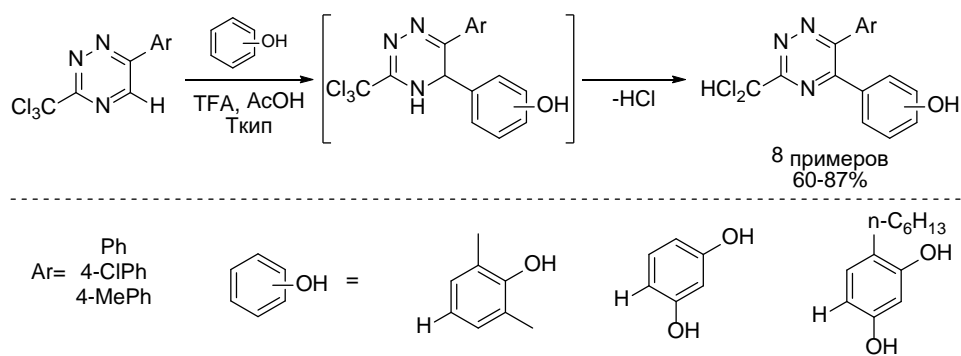


Схема 1.16

При использовании TFA в качестве катализатора в реакции фенолов с триазин-5-онами образуются нестабильные σ^H -аддукты, которые ароматизируются под действием кислорода воздуха при нагревании в ДМФА или под действием $K_3[Fe(CN)_6]$ (схема 1.17, А). Стабильный σ^H -аддукт в этой реакции можно выделить в виде N-ацетильной формы под действием уксусного ангидрида. Использование трифторуксусного ангидрида (ТФАА) в данном превращении сразу приводит к N-трифторацетильным производным с высоким выходом (схема 1.17, В), причем в случае использования фенола или анизоль образуется смесь *пара*- и *орто*-производным с соотношением >2,5:1 соответственно. Интересно отметить, что резорцин и его метиловый эфир реагируют с триазином под действием

уксусного ангидрида с образованием N-ацетильных σ^H -аддуктов с хорошим выходом (схема 1.17, C), причем в случае резорцина ацилирование претерпевает и *para*-гидроксигруппа соответствующего аддукта [27].

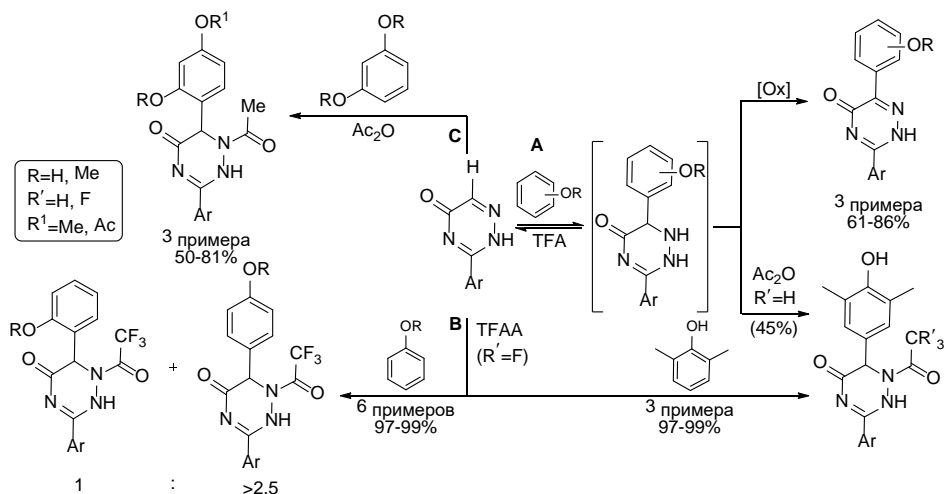


Схема 1.17

1.2. Сочетание производных фенола с π -избыточными гетероциклами

Поскольку как фенолы, так и π -избыточные гетероциклы проявляют нуклеофильный характер, их непосредственное взаимодействие между собой невозможно. Тем не менее, применение концепции обращения полярности [28] одного из двух нуклеофилов и превращения его в электрофил позволяет обойти эту проблему и провести сочетание фенолов с π -избыточными гетероциклами.

1.2.1. Активация субстрата соединениями гипервалентного йода

За последние 30 лет соединения гипервалентного йода нашли широкое распространение в органическом синтезе в качестве катализатора кросс-дегидрогенизационного сочетания, поскольку они отвечают требованиям зеленой химии. Несомненными преимуществами соединений гипервалентного йода являются его низкая токсичность, доступность, высокая стабильность.

Традиционно, катализ соединениями гипервалентного йода применяют для окислительного сочетания двух различных электроноизбыточных аренов, зачастую, производных бензола. Более подробно эти примеры рассмотрены в следующих обзорах [29–32]

Обычно выделяют три стратегии активации субстрата: 1) при действии гипервалентного йода на фенолы за счет лигандного обмена с образованием фенокси йодидов (III); 2) под действием фенилйодид (III) дитрифторацетата (PIFA) на электроноизбыточный (гет)арен с образованием комплекса с переносом заряда; 3) посредством образования активных диарилйодониевых (III) солей (Рисунок 1.2) [32].

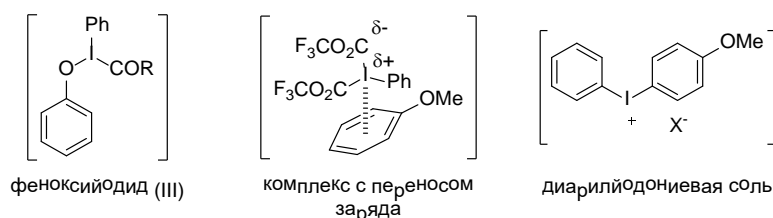


Рисунок 1.2

Простейшим примером реализации 1 стратегии является присоединение молекулы метанола к 2- или 4-метоксифенолу в присутствии фенилйодид диацетата с образованием моноацеталей *o*- и *p*-хинонов (Схема 1.18), которые используются как диенофилы [33,34].

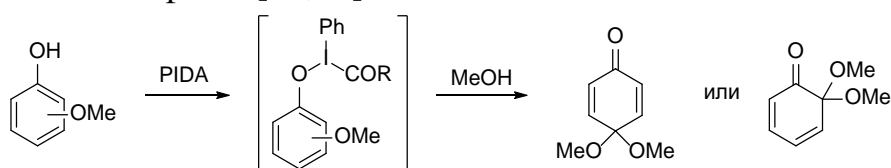


Схема 1.18.

В 1999 году Ляо и коллеги сообщили об использовании моноацетала *орто*-хинонона, получаемого *in situ*, в реакциях с индолами в метаноле [35]. При использовании 3-замещенных индолов в ходе реакции со скрытыми *o*-бензохинонами образовывались продукты Дильса-Альдера, где индол выступал в качестве диенофила. Однако при свободном нуклеофильном центре индола ($R^3=H$) реакция протекала через присоединение индола по Михаэлю с последующим восстановлением ароматичности фенола с образованием продуктов 3-(индол-3-ил)-2-метоксифенолов с выходом 53-96% (Схема 1.19). Авторы отмечают, что наличие электрон-акцепторных групп в положении С4 *o*-бензохинона является необходимым условием для протекания реакций Михаэля или Дильса-Альдера.

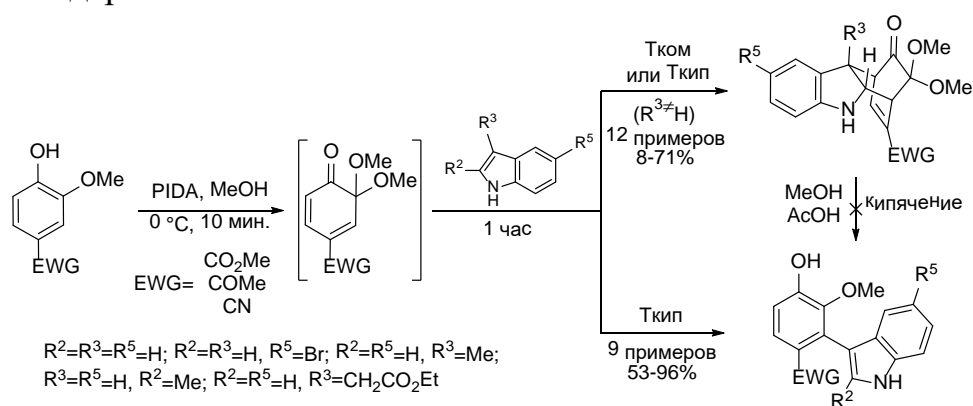


Схема 1.19

Позже было показано, что взаимодействие *in situ* генерируемых скрытых *o*-бензохинонов, содержащих электрон-донорные группы в положении С4 или С5, с индолами в аналогичных условиях (MeOH, 70°C) приводит к смеси двух

соединений – продукт окислительного сочетания и димер *o*-бензохинона в соотношении 1:1.5 соответственно [36].

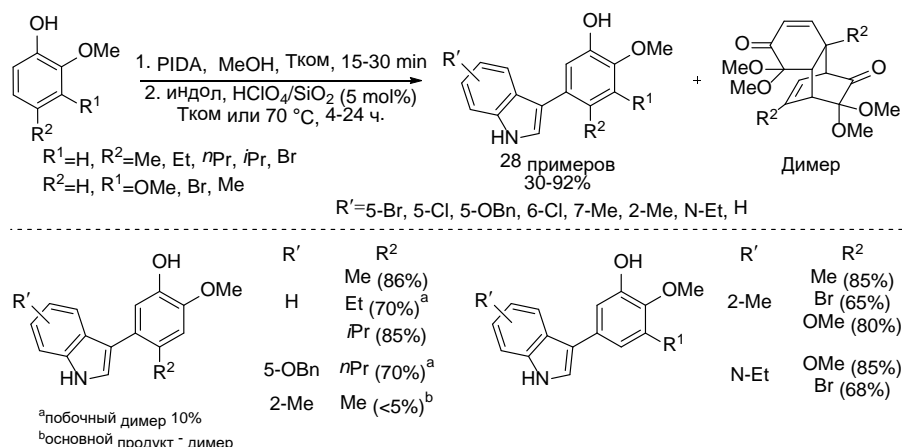


Схема 1.20

Добавление 5% мольн. хлорной кислоты на силикагеле (HClO₄/SiO₂) в качестве катализатора реакции сопряженного присоединения позволило получить ряд индолилфенолов с выходом 30-92% (Схема 1.20). В случае использования 2-метоксифенола с объемным заместителем (*трет*-бутил) в положении С4 авторы не обнаружили продуктов сочетания с индолом, а был выделен только побочный димер с выходом 63-85%. Аналогичная картина наблюдалась и при взаимодействии 4-метил-2-метоксифенола с 2- и 3-метилиндолами. Авторы связывают наблюдаемую картину со стерическими факторами [36].

Как видно из Схемы 1.20, во всех случаях атака индола идет по положению С5 фенольной системы. В то же время, окислительное сочетание 3-метил-2-метоксифенола с 2-незамещенными индолами в оптимизированных условиях приводило к смеси 2 региоизомеров: по положению С5 и С4 (Рисунок 1.3). Авторы предположили, что бром- и метокси-группы (R¹) снижают электрофильность положения С4 *o*-бензохинона за счет мезомерного эффекта, а метильная группа практически не оказывает какого-либо значительного влияния на этот реакционный центр (электронный эффект), что и объясняет образование региоизомеров [36].

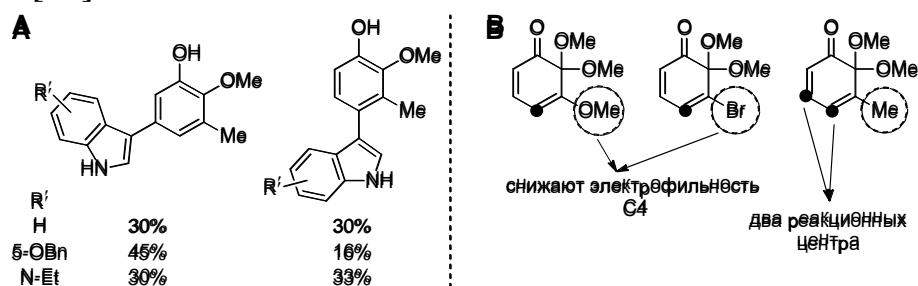


Рисунок 1.3

Позже та же научная группа оптимизировала подход для сочетания 3-замещенных индолов с 5-замещенными скрытыми *o*-бензохинонами, используя в качестве катализатора кислоту Льюиса [37]. Среди исследованных

катализаторов ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{OTf})_3$), эфират трехфтористого бора оказался наиболее эффективным при 0°C в реакции Михаэля. Используя оптимизированные условия ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 эквивалент), дихлорметан, 0°C) авторы получили 5-(индолеин-3-ил)фенолы, которые под действием соляной кислоты переходят в 5-(индол-2-ил)фенолы посредством перегруппировки Планшера. Результаты данного превращения приведены на Схеме 1.21.

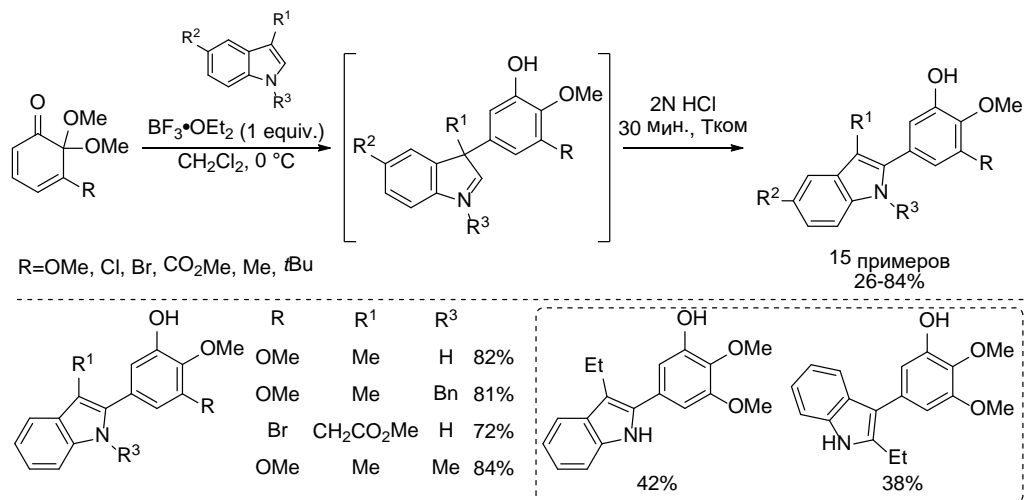


Схема 1.21

Интересно отметить, что при использовании 3-этилиндола помимо целевого соединения (42%) также был выделен продукт 1,2-миграции этильной группы с выходом 38% (Схема 1.21).

В большинстве случаев реакции протекали с высокой региоселективностью по положению С3 монокетала *o*-хинона. Однако при использовании 5-алкилзамещенных хинонов ($\text{R}=\text{Me}$, *t*Bu) атака индола проходила и по другим положениям. Например, сочетание 5-метил монокетала *o*-бензохинона с эфиром 3-индолилуксусной кислоты или 3-метилиндолом в оптимизированных условиях привело к смеси *o*- и *n*-, *o*- и *m*-(индол-2-ил)фенолов с соотношением 2:1 и 0.3:1 соответственно (Рисунок 1.4, А). При использовании 5-*трет*-бутил замещенного *o*-хинона наблюдалось образование *o*-индолилфенолов и фуроиндола, образующегося при внутримолекулярном присоединении индолеиновой системы (Рисунок 1.4, В) [37]. Стоит отметить, что ранее был разработан подход для региоселективной α -функционализации *in situ*-генерируемых скрытых 3- или 4-замещенных *o*-бензохинонов электронодонорными аренами. Данная реакция катализируется избытком кислоты Льюиса при -30°C по механизму реакции анти-Михаэля (Рисунок 1.4, С) [38,39], что, вероятно, объясняет образование *o*-замещенных фенолов.

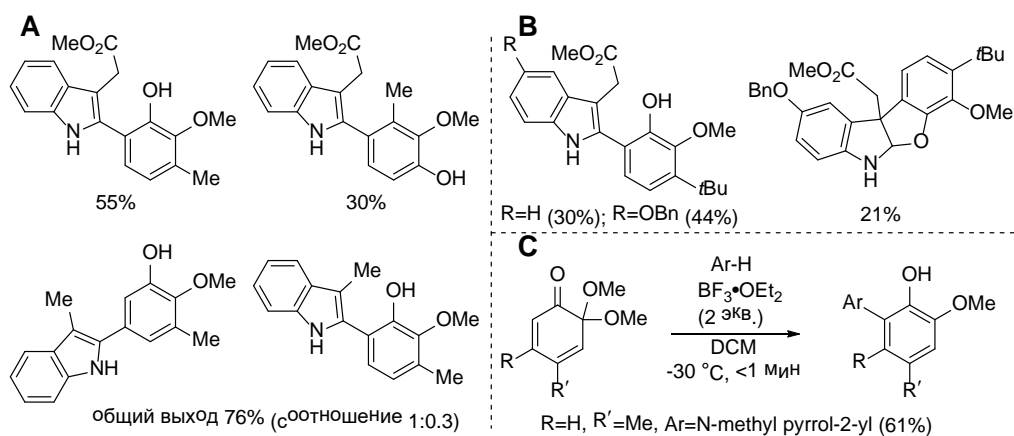


Рисунок 1.4

В тоже время, 5-(индол-3-ил)-2-метоксифенолы с прекрасным выходом и высокой региоселективностью были получены при использовании эквимольного количества BF₃·OEt₂ в качестве катализатора реакции сочетания 2-замещенных индолов с 5-замещенными скрытыми *o*-бензохинонами при 0 °С. Лишь в некоторых случаях наблюдались *o*-индолил-фенолы в виде побочного продукта [37].

Фан и другие предложили аналогичный подход и для *n*-крезола. Сопряженное присоединение индола, катализируемое кислотой Брэнстеда, к *in situ* генерируемому циклогекса-2,5-диенону протекало по положению С3 фенольной системы с высокой региоселективностью, причем из реакции выделялись не фенолы, а соответствующие им метильные эфиры [40]. Основные результаты данного превращения приведены на Схеме 1.22. Использование 4-фенилфенола в качестве начального субстрата привело к продукту кросс-сочетания с умеренным выходом. В тоже время, продукт сочетания не регистрировался в случае 4-*tert*-бутилфенола.

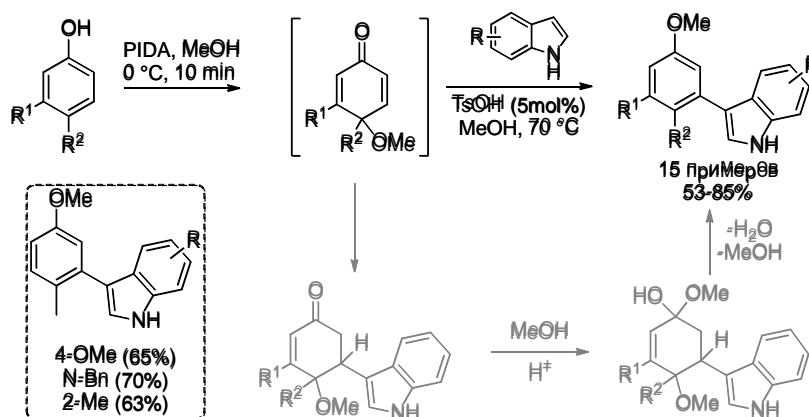


Схема 1.22

Введение 2-этинил-замещенных фенолов в данную последовательность реакций с индолами в присутствии каталитического количества трифлата серебра приводило к производным бензофурана с хорошим выходом (Схема 1.23) [41].

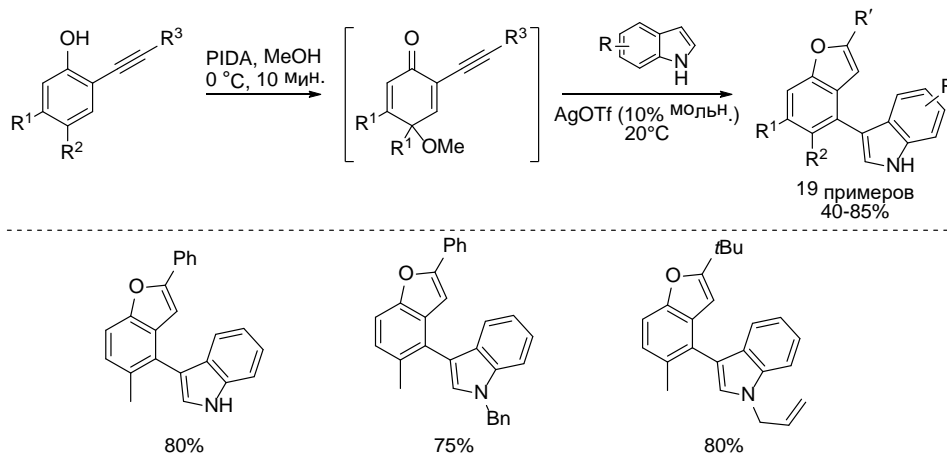


Схема 1.23

Канеси [42] и Кита [43] продемонстрировали, что реакция сопряженного присоединения к 4-замещенным фенолам может протекать и в *орто*-положение фенола в присутствии фтор-содержащих спиртов в качестве растворителя (2,2,2-трифторэтанол (TFE) и 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (HFIP), соответственно).

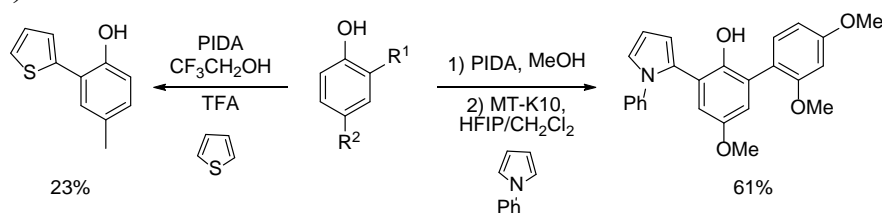


Схема 1.24.

Использование 4-незамещенного фенола в качестве исходного субстрата под действием гипервалентного йода позволяет провести реакцию кросс-сочетания в *пара*-положение фенольной системы с высоким выходом, причем реакция протекает, как предполагают авторы, по механизму лигандного обмена с образованием катиона феноксения (Схема 1.25) [44]. Введение в реакцию N-фенил карбазола также приводило к продукту кросс-сочетания с выходом 84%.

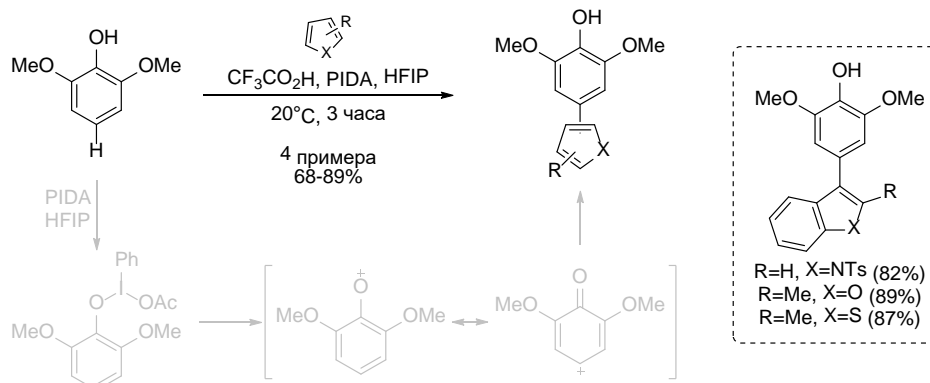


Схема 1.25

Научная группа Домингеса использовала соединения гипервалентного йода (III), в частности, PIFA, для катализа внутримолекулярного сочетания диметоксифенильного фрагмента с π -избыточными гетероциклами, соединенных

этильным мостиком (Схема 1.26) [45,46]. В случаях с 2-тиенилом и N-пирролилом в ходе реакции образуется нафтотиофен и дигидронафтопиррол соответственно. Интересную особенность авторы отметили при использовании 2-замещенного пиррола (Het=N-метил-2-пирролил, Схема 1.26), поскольку в ходе реакции образуется продукт гомосочетания, что свидетельствует о большей нуклеофильности положения C5 в сравнении с C3 пиррола и формировании катион-радикала в пиррольной системе [45]. Также стоит сказать, что димерный продукт образуется при использовании 6-метокси-пиридинового фрагмента с выходом 89%. В остальных же случаях наблюдаются трудноразделимые смеси.

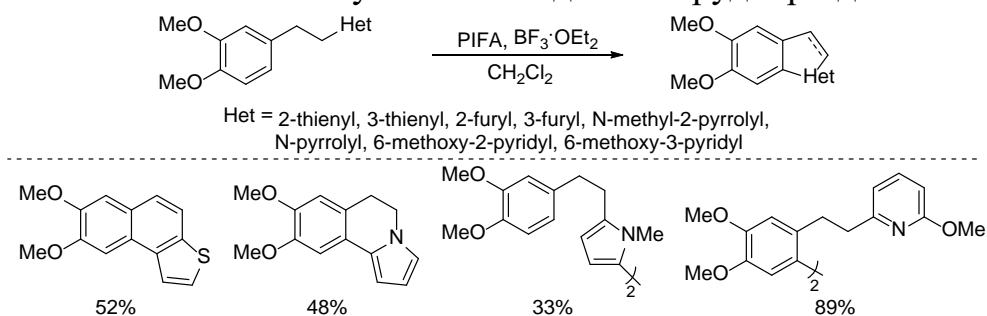


Схема 1.26

Те же авторы подвергли ряд 4-(диметоксифенил)-5-гетарил-тиазолов внутримолекулярному окислительному сочетанию в аналогичных условиях (PIFA, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) с образованием соответствующих продуктов (Схема 1.27) с выходом 64-86% за исключением пиридинил-тиазолов [46]. Однако введение в электронодефицитную пиридиновую систему электронодонорную группу (OMe) позволяет осуществить окислительное сочетание. Интересно отметить, что в случае использования пирролил-тиазола регистрируются только продукты распада.

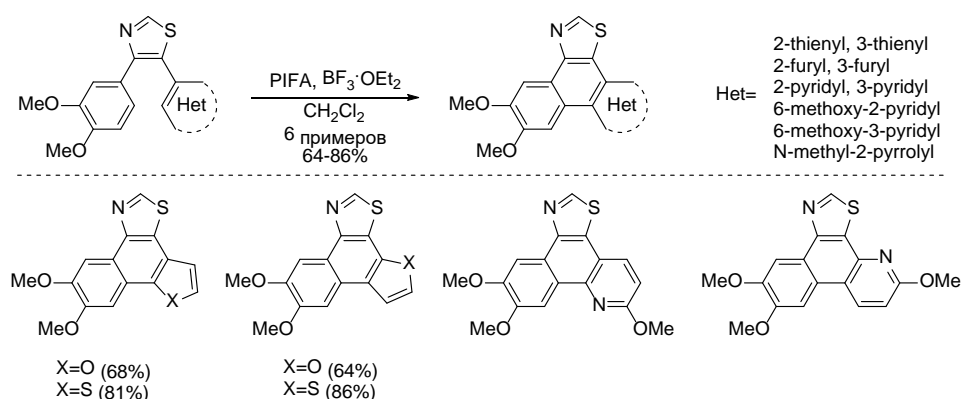


Схема 1.27

Позже Красники и Дехан адаптировали выше описанные условия реакции и для внутримолекулярного сочетания эфиров фенола с индолами, связанные между собой алкилтриазольным мостиком [47]. Основные данные этого превращения приведены на Схеме 1.28.

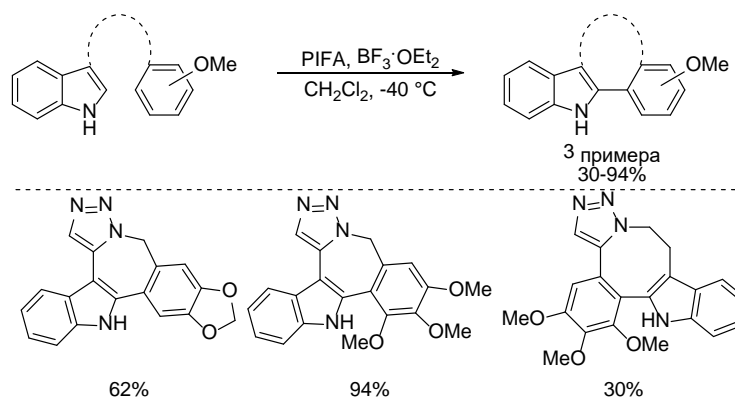


Схема 1.28

Гу и Ванг осуществили межмолекулярное сочетание анизола с *N*-ацетил индолом в аналогичных условиях [48]. Ряд соответствующих продуктов был получен с выходами от 23% до 85% (Схема 1.29). Продукты реакции не регистрировались в случае использования анизола, содержащего электроноакцепторные группы.

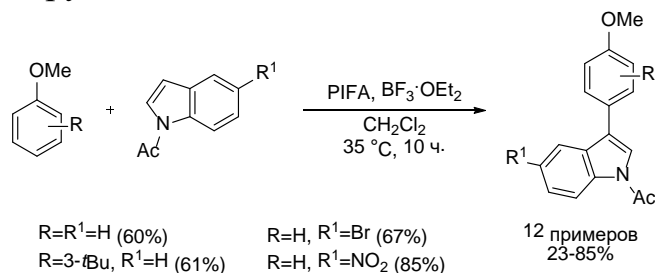


Схема 1.29

Кита и коллеги разработали новую стратегию C-H/C-H сочетания эфиров фенола с производными тиофена [49] и пиррола [50] посредством *in situ* генерируемых гетарил йодониевых солей при действии соединений гипервалентного йода (PhI(OH)OTs и 4-фторфенилйодид диацетата (4-F-PIDA) соответственно) во фторсодержащем растворителе. Авторы обнаружили, что в присутствии двукратного избытка кислоты Льюиса, триметилсилил бромида или хлорида, йодониевые соли легко вступают в реакцию с донорными аренами с образованием продуктов кросс-сочетания с хорошим выходом (Схема 1.30). Позже авторы модифицировали стадию получения пирролил йодониевой соли посредством использования реагента гипервалентного йода (III), содержащего в своей структуре кольцо адамантана [51]. Одним из преимуществ данного метода является 4-кратное снижение количества окислителя и отсутствие отходов, поскольку получаемый в реакции побочный продукт тетракис(йодфенил)адамантан легко окисляется *m*-хлорпербензойной кислотой с образованием исходного соединения гипервалентного йода.

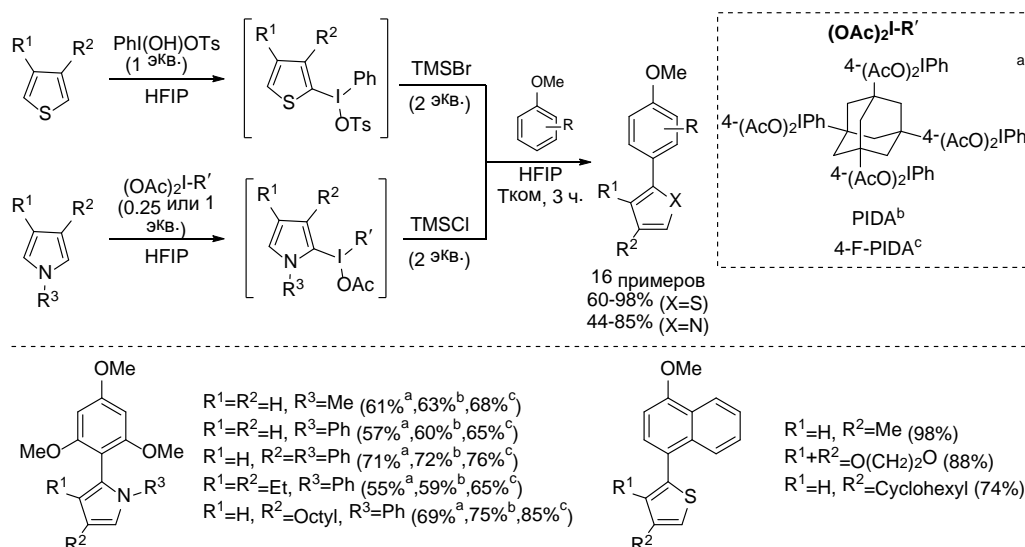


Схема 1.30

Реакция протекает с высокой региоселективностью по положению C5 гетероциклической системы. Предполагаемый механизм изображен на Схеме 1.31. Первоначально тиофен реагирует положением C2 с $PhI(OH)OTs$ с образованием йодониевой соли с анионом тозилата, которая инертна по отношению к нуклеофилам. Однако, как показано авторами, добавление $TMSBr$ позволяет получить за счет лигандного обмена стабильную соль бромида йодония, которая вступает в реакцию с эфирами фенола в присутствии $TMSBr$ через гидроарилацию тиофенового кольца с последующим отщеплением йодбензола, давая продукт кросс-сочетания [49]. Стоит отметить, что при использовании более сильных кислот Льюиса ($TMSOTf$) реакция сочетания бромида тиофенилфенилойдония протекает через *ipso*-замещение йодбензола [52].

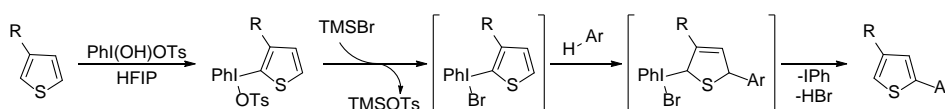


Схема 1.31

Введение в реакцию с 4-FPIDA производных 2,3-незамещенного индола в HFIP также приводит к 3-индолил йодониевым солям, которые легко реагируют с 1,3,5-триметоксибензолом в присутствии избытка $TMSCl$ с образованием 2-фенилиндолов с умеренным выходом [50,53]. В тоже время, Васер и коллеги показали, что использование индол-3-илбензйодоксолона в качестве исходного субстрата в реакции сочетания с эфирами фенола в присутствии 1 эквивалента $TMSBr$ и HFIP в дихлорметане при комнатной температуре приводит к 2-фенилиндолом с более высокими выходами. Интересно, что в случаях 2- или 3-пирролилбензйодоксононов реакция сочетания протекает исключительно с образованием 2-фенилпирролов с выходом 49-71% [53].

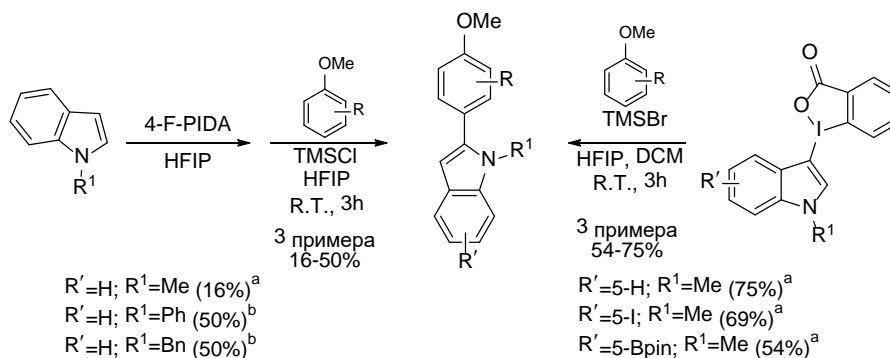


Схема 1.32

1.2.2. Электрохимические методы активации субстрата

В последнее время электрохимические методы C-H функционализации аренов получили широкое распространение в органической химии, поскольку позволяют отказаться от легко уходящих групп, катализа переходными металлами, присутствия окислителя или восстановителя [54–56].

В начале 21 века группа ученых под руководством Валдвогеля сформулировала новую электрохимическую концепцию для кросс-сочетания различных фенолов посредством анодного окисления на алмазном электроде, допированном бором (boron-doped diamond, BDD), во фторсодержащем растворителе [57–65].

Недавно Валдвогель и коллеги осуществили кросс-дегидрогенизационное сочетание фенолов с производными тиофена методом анодного окисления на BDD [66]. В зависимости от соотношения реагентов и пропускаемого тока в ходе реакции могут образовываться моно- и би-замещенные тиофены (Схема 1.33).

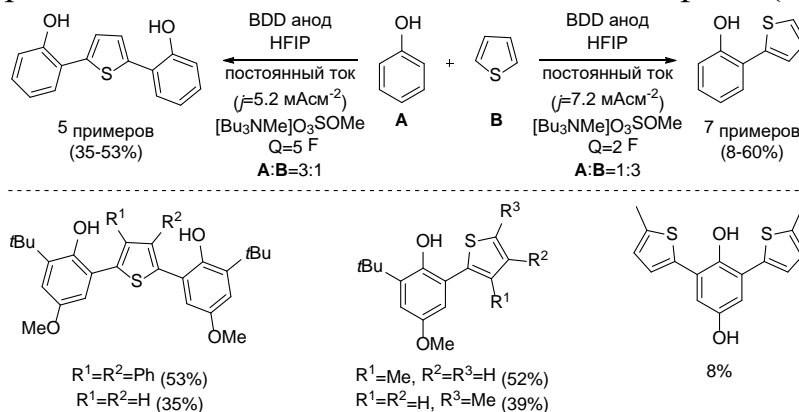


Схема 1.33

Позже они расширили границы применимости предложенного подхода, используя в качестве исходного субстрата производные бензотиофена в аналогичных условиях (Схема 1.34) [67]. Механистически, реакция протекает посредством анодного окисления исходного фенола до феноксил радикала, который присоединяет молекулу бензотиофена с образованием дигидроаддукта. Таутомеризация и ароматизация промежуточного аддукта приводят к конечному продукту.

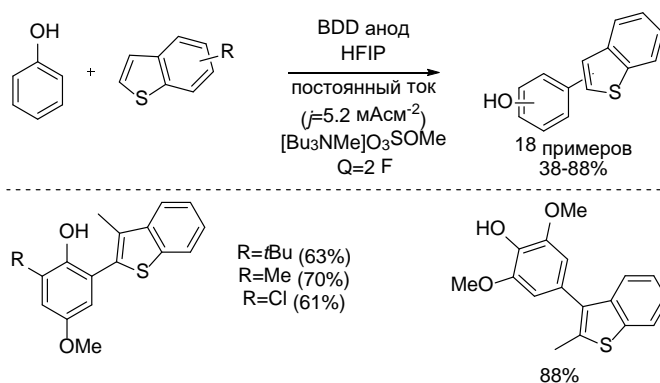


Схема 1.34.

Вовлечение производных бензофурана в данное превращение позволяет получить продукты окислительного сочетания с включением заместителей при феноле в бензофурановое кольцо за счет раскрытия фуранового цикла [68]. Предполагаемый механизм изображен на Схеме 1.35. Нуклеофильная атака исходного бензофурана по положению 2 феноксиевого радикала приводит к образованию радикала **I**, который далее окисляется до катиона **II**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака гидроксильной группы фенола по положению C2 бензофурана генерирует протонированный интермедиат **III**, который переходит в более стабильный интермедиат **IV** за счет раскрытия бензофуранового цикла исходного соединения. Последующее отщепление протона приводит к конечному продукту кросс-сочетания. Стоит отметить, что в некоторых случаях авторами были выделены 5a,10b-дигидробензофурано[2,3-*b*]бензофураны (интермедиат **III**) с выходом до 43%.

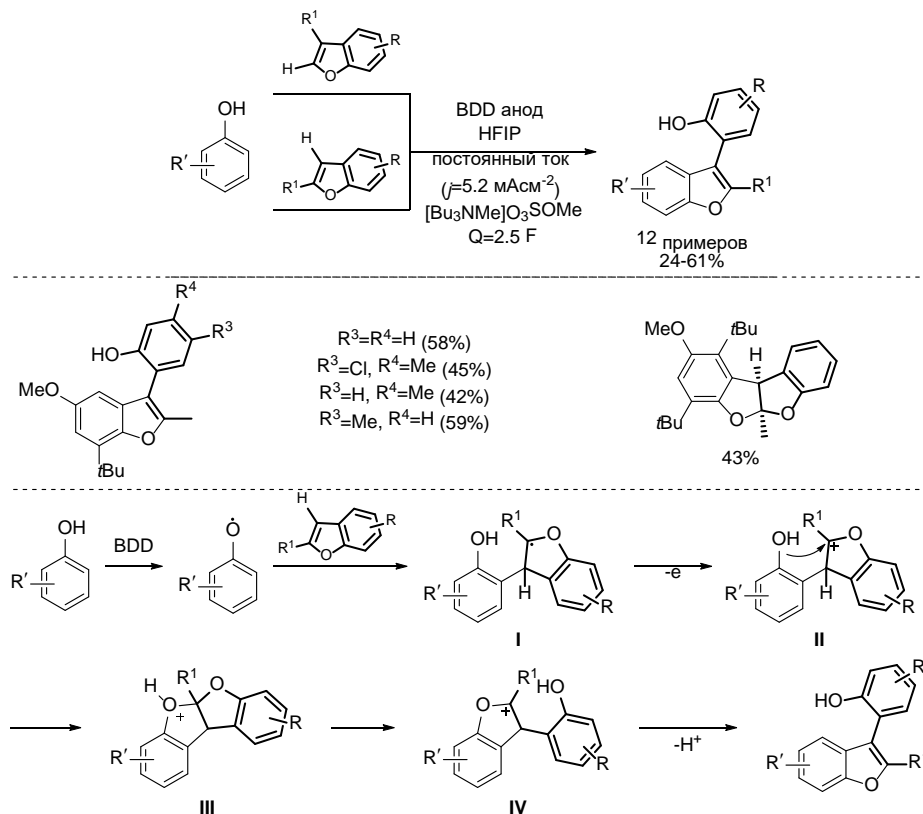


Схема 1.35

1.2.3. Прочие методы активации

Ли и коллеги разработали подход к получению аксиально хиральных индолил-нафтолов посредством кислотнокатализируемым *теле*-замещением гидроксильной группы в диариллиндолилметаноле [69]. Ряд продуктов был получен в присутствии каталитического количества хиральной фосфорной кислоты (CPA) и молекулярных сит в толуоле при 0 °С с прекрасными выходами и энантиомерным избытком (*ee*) (Схема 1.36). Реакция также протекает и с моноциклическими фенолами с хорошими выходами и удовлетворительной энантиоселективностью.

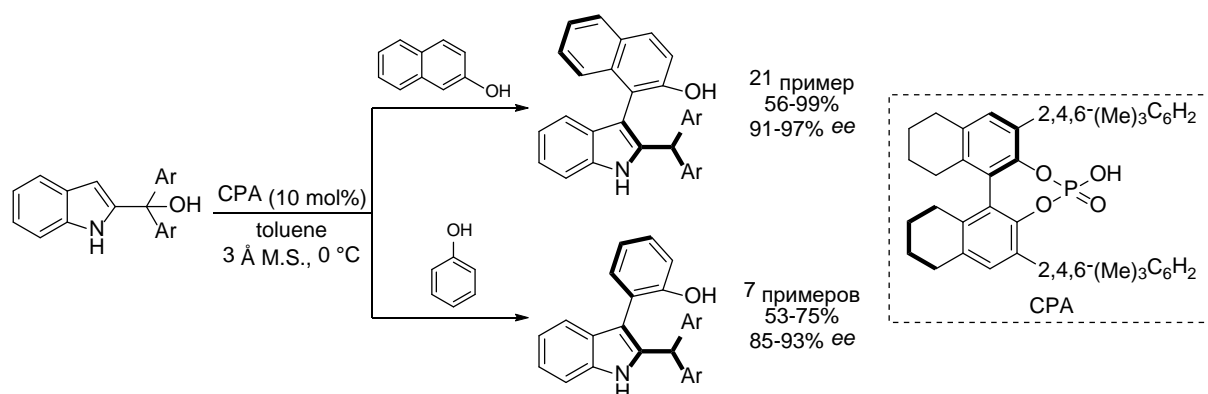


Схема 1.36

Позже было показано, что использование производных *n*-хинона в CPA-катализируемой реакции сочетания с *N*-незамещенными индолами в дихлорметане при -10 °С также приводит к аксиально хиральным индолилфенолам с высокими выходами и энантиомерным избытком (Схема 1.37) [70]. Реакция сочетания индолов с 4-иминохиноном в этилацетате при -30 °С также протекает с высокой региоселективностью с образованием 2-(индол-3-ил)-4-аминофенолов. Стоит сказать, что вовлечение *N*-замещенного индола в реакцию с хиноном при стандартных условиях значительно понижает энантиомерное обогащение, за исключением *N*-*трет*-бутоксикарбонил индола, продукт с которым получен с *ee* 92%.

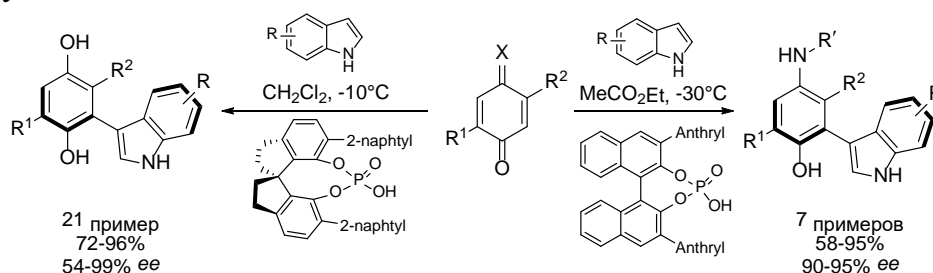


Схема 1.37

Недавно Рао и коллеги показали, что фенолы под действием каталитического количества 2-додецилбензолсульфокислоты (DBSA) легко вступают в реакцию

теле-замещения гидроксильной группы с 3-индолил(2-тиофенил)метанолом, содержащим трифторметильную группу, с образованием продуктов С-Н/С-Н сочетания (Схема 1.38) [71].

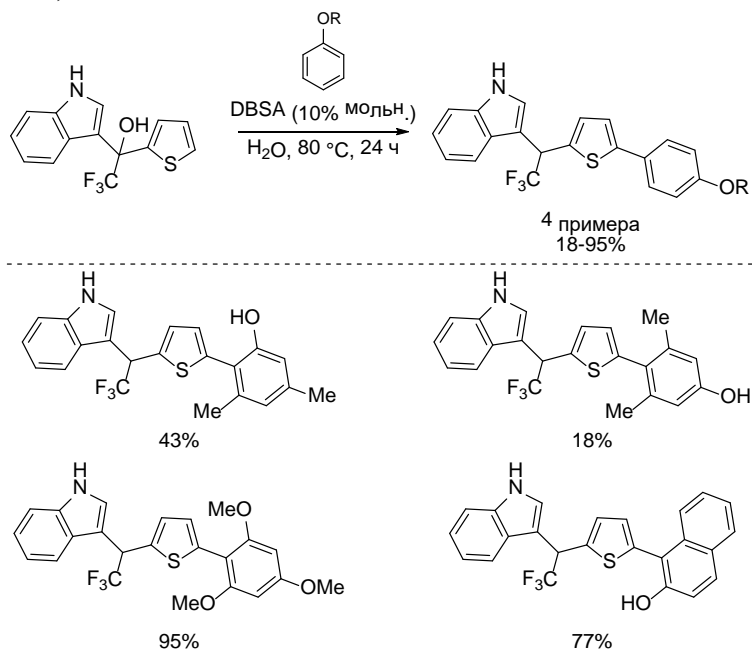


Схема 1.38

Использование флороглуцина в качестве реагента и 30% мольн. катализатора (DBSA) в присутствии избытка тиофена позволяет получить 2,4,6-тризамещенный флороглуцин с выходом 78%. Как предположили авторы [71], реакция протекает с первичным отщеплением воды с образованием карбокатиона, который стабилизируется индольным кольцом и трифторметильной группой. Замена индола на фенил или трифторметильную группу на метил в исходном субстрате полностью дезактивирует систему. Последующее гидроарилирование и ароматизация аддукта дает продукт кросс-сочетания.

В 2015 году был разработан метод α -функционализации фенолов, содержащих направляющую группу при атоме кислорода (O-NAc), производными оксазолов посредством стратегии внутреннего окисления [72]. Реакция феноксиацетамидов с оксазолами протекает в присутствии димера дихлорида пентаметилциклопентадиенил родия (III) ($[\text{RhCpCl}_2]_2$) в качестве катализатора при высокой температуре в ДМФА без дополнительного добавления окислителя с образованием 2-азолилфенолов с высоким выходом (Схема 1.39).

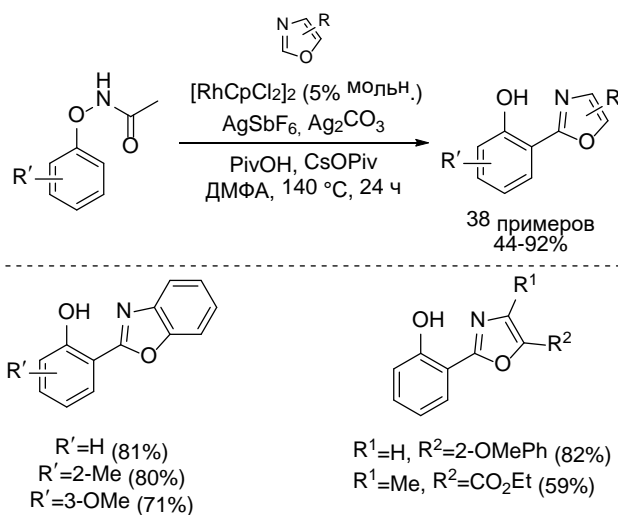


Схема 1.39

Дополнительно авторы продемонстрировали, что в данную реакцию вступают бензотиазол и N-метил бензимидазол с образованием соответствующих продуктов кросс-сочетания с выходом 66% и 92% соответственно [72]. Позже Жао и коллеги адаптировали выше описанную методологию и на другие производные бензотиазолов, используя $[RhCpCl_2]_2$, $AgNTf_2$, и $CsOAc$ в ДМСО при 85 °С в качестве оптимальных условий [73]. Ряд моно-замещенных 2-бензотиазолилфенолов был получен с выходом от умеренного до хорошего (Схема 1.40). Вовлечение бензоксазолов в реакцию с феноксиацетамидами при оптимальных условиях приводило к соответствующим α -функционализированным фенолам с результатами, сопоставимыми с ранее опубликованной работой [72]. Интересно, что в некоторых случаях авторы выделяли дважды арилированные фенолы в небольшом количестве, однако при добавлении 3 эквивалентов окислителя (AgF) и пивалевой кислоты в качестве основного продукта образовывались симметричные 2,6-бис(азолил)-фенолы с хорошим выходом. Увеличение количества окислителя до 4 эквивалентов приводит к получению 2-азолил-феноксиацетамидов, которые в свою очередь могут сочетаться со второй молекулой бензола с образованием 2,6-дизамещенных азолилфенолов с высоким выходом [73].

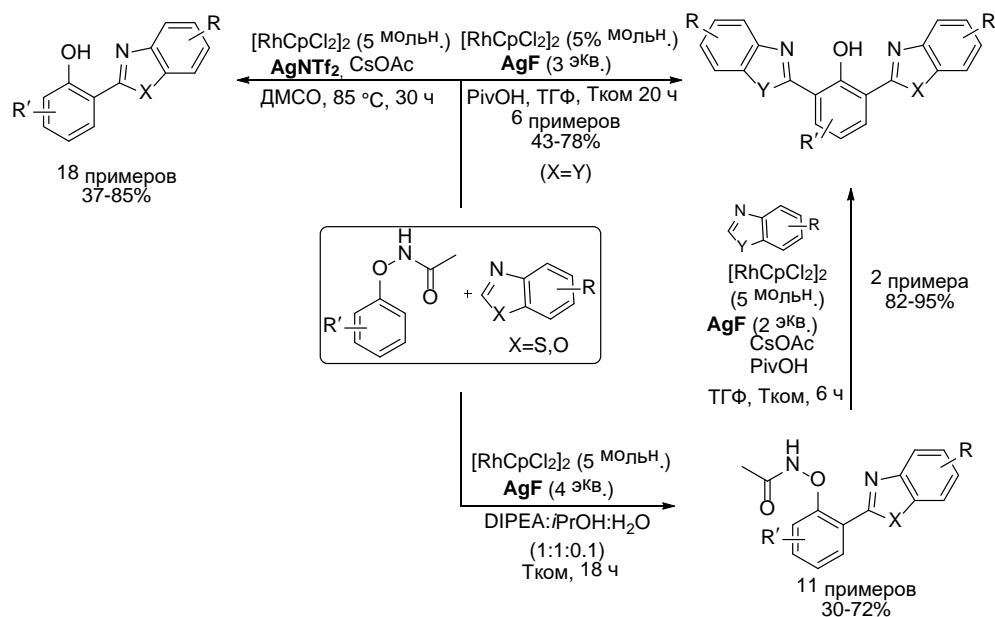


Схема 1.40

Йю и коллеги предположили, что реакция может протекать через циклометаллирование исходного феноксиацетамида с образованием интермедиата **I** (Схема 1.41) [72], который также можно выделить из реакционной смеси в присутствии родиевого катализатора и карбоната серебра в дихлорметане с высоким выходом [73].

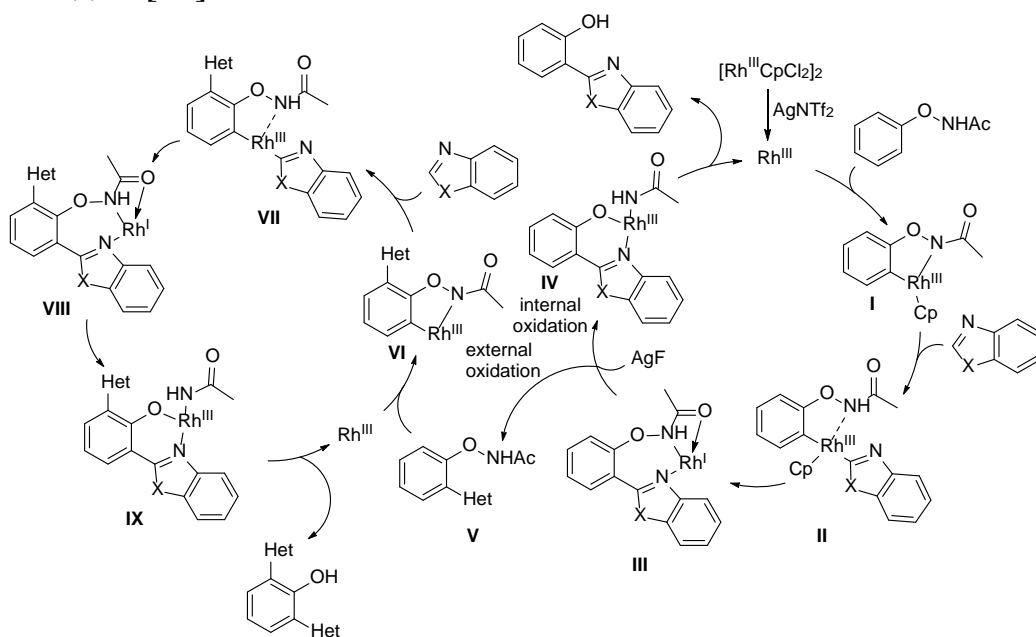


Схема 1.41

Последующее внедрение азола и восстановительное элиминирование приводит к интермедиату **III**. Дальнейшее протекание реакции зависит от наличия внешнего окислителя: 1) в отсутствии последнего интермедиат **III** претерпевает внутреннее окисление с расщеплением связи O-N и образованием 2-азолилфенола; 2) в присутствии окислителя интермедиат **III** претерпевает внешнее окисление с сохранением направляющей группы и образованием

продукта **V**, который может реагировать со второй молекулой азола с образованием 2,6-бис(азолил)фенола (Схема 1.41) [73].

В тоже время вовлечение электроноизбыточных гетероциклов (пиррол, фуран, тиофен, а также их бензаннелированные аналоги) в Rh(III)-катализируемую реакцию с феноксиацетамидом в аналогичных условиях не приводит к продуктам кросс-сочетания, однако, было показано, что замещение ацетамидной направляющей группы на 2-пиридинильную способствует мягкому протеканию реакции с образованием соответствующего *орто*-гетарилфенола [74]. Дальнейшая оптимизация реакционных условий показала, что наилучшие результаты достигаются в присутствии избытка гетарила в условиях **A** и **B** (Схема 1.42). Ряд *орто*-замещенных фенолов был получен с выходом от умеренного до высокого. Стоит отметить, что только в случае незамещенного *O*-пиридинилфенола в реакции с бензотиофеном в условиях **B** из реакции выделяется 2,6-бис(бензотиофенил)фенол с выходом 72%. С другой стороны, при трехкратном избытке *O*-(пиридин-2-ил)фенола в реакции с 2,5-незамещенными тиофенами в ходе реакции образуются симметричные 2,5-диарилтиофены с хорошим выходом (условия **C**, **1**).

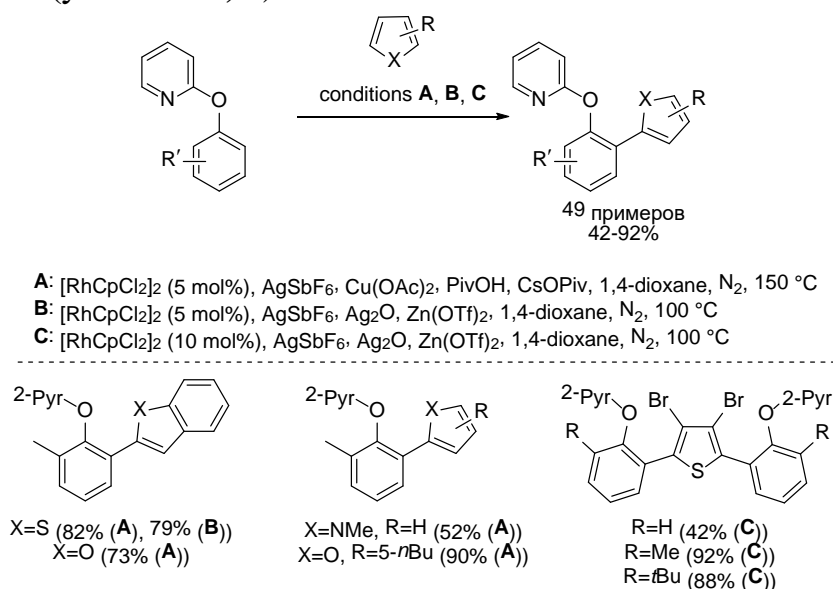


Схема 1.42.

Использование исходных субстратов, содержащих направляющие группы, позволяет изменить реакционный центр последнего за счет стратегии двойного хелатирования. Например, было показано, что Rh-катализируемая реакция *орто*-C-H/C-H кросс-сочетания феноксипиридина с гетероароматическими амидами протекает с высокой региоселективностью по α -положению амида с хорошим выходом [75]. Основные результаты данного превращения представлены на Схеме 1.43. Стоит отметить, что на основании экспериментальных и компьютерных исследований, авторы предположили, что изначально активация C-H связи происходит в гетероароматическом амиде и

последующая *орто*-С-Н активация феноксипиридина вовлечена в скорость определяющую стадию.

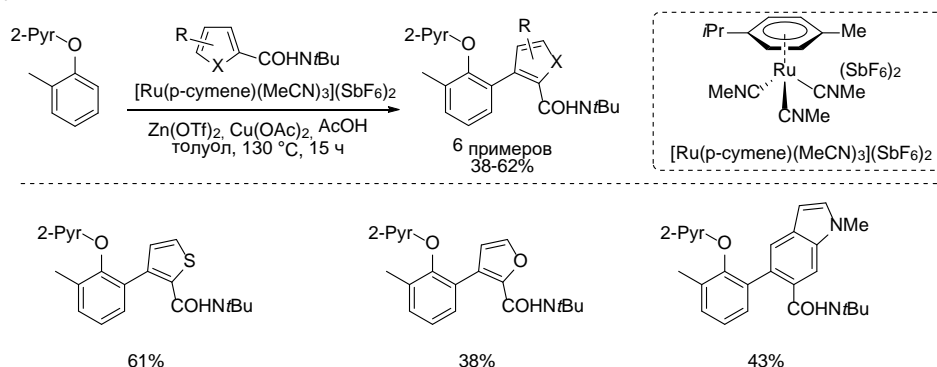


Схема 1.43

Как видно из приведенного литературного обзора, реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания фенолов с π -донорными гетероциклами протекают через обращение полярности одного из партнеров сочетания с образованием радикальной частицы или хиноновой системы. В тоже время, в случае с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами зачастую требуется присутствие кислотного катализатора, который активирует азиновый цикл. Во всех случаях реакции протекают по наиболее нуклеофильным положениям фенольной системы (*орто*- или *пара*- положения).

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Нуклеофильное замещение водорода в азинах под действием гидроксикумаринов

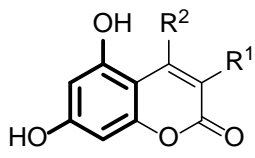
2.1.1. Нуклеофильное замещение под действием 5,7-дигидроксикумаринов

Из литературы известно, что фенолы, в частности, резорцин (1,3-дигидроксibenзол), способны вступать в реакции нуклеофильного замещения водорода в качестве нуклеофила в кислых условиях. Хотя 5,7-дигидроксикумарин формально содержит в своей структуре резорциновый фрагмент, фактически их реакционная способность может отличаться от резорцина. Например, в присутствии сильных кислот кумарины образуют пирильные соли, что может существенно снижать нуклеофильный характер аннелированного бензольного кольца.

Поскольку окислительный потенциал считается экспериментальным критерием нуклеофильности, то для оценки этого показателя в ряду 5,7-дигидроксикумаринов **1a-e** мы использовали метод циклической вольтамперометрии³. Данные, представленные в Таблице 2.1, демонстрируют, что окислительный потенциал кумаринов **1a-e**⁴ в кислых условиях (pH≈2) значительно снижается, в то время как потенциал резорцина практически не зависит от pH среды. Исходя из этих данных можно заключить, что в кислой среде дигидроксикумарины будут менее активны как нуклеофилы по сравнению с резорцином.

Таблица 2.1 – Окислительный потенциал кумаринов **1a-e** и резорцина в нейтральных^a и кислотных условиях^b

Соединение	R ¹	R ²	E _{1/2} ^a	E _{1/2} ^b
Резорцин	-	-	1.06	1.09
1a	H	Me	1.07	1.29
1b	H	Ph	1.12	1.29
1c	Bn	Me	1.02	1.19
1d	(CH ₂) ₃		1.00	1.15
1e	(CH ₂) ₄		0.99	1.17



1

^aРаствор ацетонитрила в присутствии 0.1 М Bu₄NBF₄

^bРаствор ацетонитрила в присутствии 0.1 М Bu₄NBF₄ и 0.1 М TfOH

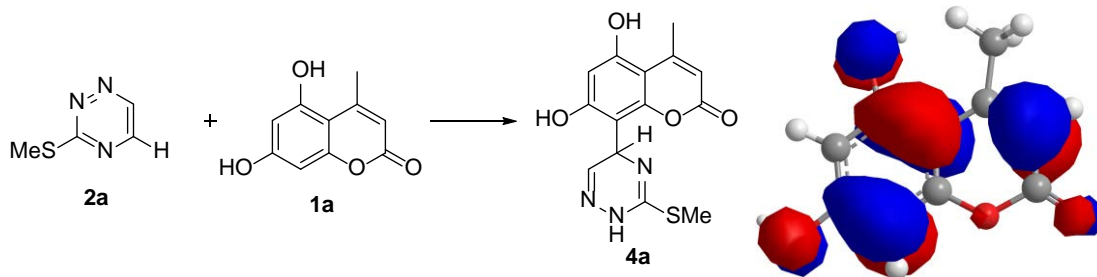
В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие 5,7-дигидроксикумарина **1a** с 3-метилтио-1,2,4-триазином **2a** из-за высокой реакционной способности последнего. Был проведен ряд экспериментов по оптимизации реакционных условий в присутствии различных кислот Льюиса.

³ Циклическая вольтамперометрия соединений **1a-e** была проведена к.х.н. А.В. Щепочкиным (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург).

⁴ Образцы исходных соединений **1a-e** предоставлены д.х.н. В.Г. Карцевым (ИнтерБиоСкрин, Черноголовка).

Было найдено, что наилучший результат (78%) достигается в присутствии эфира трехфтористого бора (8 экв) при кипячении в метаноле (Таблица 2.2, №9).

Таблица 2.2 – Оптимизация условий реакции сочетания 5,7-дигидроксикумарина **1a** с 3-метилтио-1,2,4-триазином **2a**



№	Кислота, растворитель	Темп., °С	Время, ч	Выход 4a , %
1	CF ₃ CO ₂ H	25	12	31
2	CF ₃ CO ₂ H	T _{кип}	4	68
3	MeCO ₂ H	T _{кип}	24	-
4	HClO ₄ (2 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	-
5	MeSO ₃ H (1 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	-
6	MeSO ₃ H (2 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	40
7	MeSO ₃ H (3 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	69
8	BF ₃ OEt ₂ (3 экв), MeOH	T _{кип}	4	38
9	BF ₃ OEt ₂ (8 экв), MeOH	T _{кип}	4	78
10	BF ₃ OEt ₂ (8 экв), MeOH	25	6	25

В ходе реакции образуются стабильный σ^H -аддукт **4a** посредством региоселективного нуклеофильного присоединения положением C8 кумариновой системы к триазиному **2a**, что подтверждается методами ЯМР спектроскопии. Известно, что протоны при атомах углерода C6 и C8 в исходном кумарине **1a** дают однопротонные дублеты с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J=2.1-2.4$ Гц в области 6.1–6.3 м.д. (Рисунок 2.1, А). При замещении одного из протонов бензольного кольца наблюдается исчезновение одного из дублетов и вырождение второго в синглет (Рисунок 2.1, В). В спектре ЯМР ¹H соединения **4a** протон sp^3 -гибридного атома углерода C5' проявляется в виде синглета в области 4.7 м.д.

Стоит отметить, что образование региоизомерных C6 продуктов нами не наблюдалось, что также согласуется с расчетом электронной плотности ВЗМО⁵ исходного 5,7-дигидроксикумарина. Как видно из Таблицы 2.2, основной вклад в образование ВЗМО вносит атом углерода C8 кумариновой системы.

⁵ Здесь и далее квантово-химические расчеты выполнены с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и базисных наборов 6-31G* при помощи ПО GAMESS

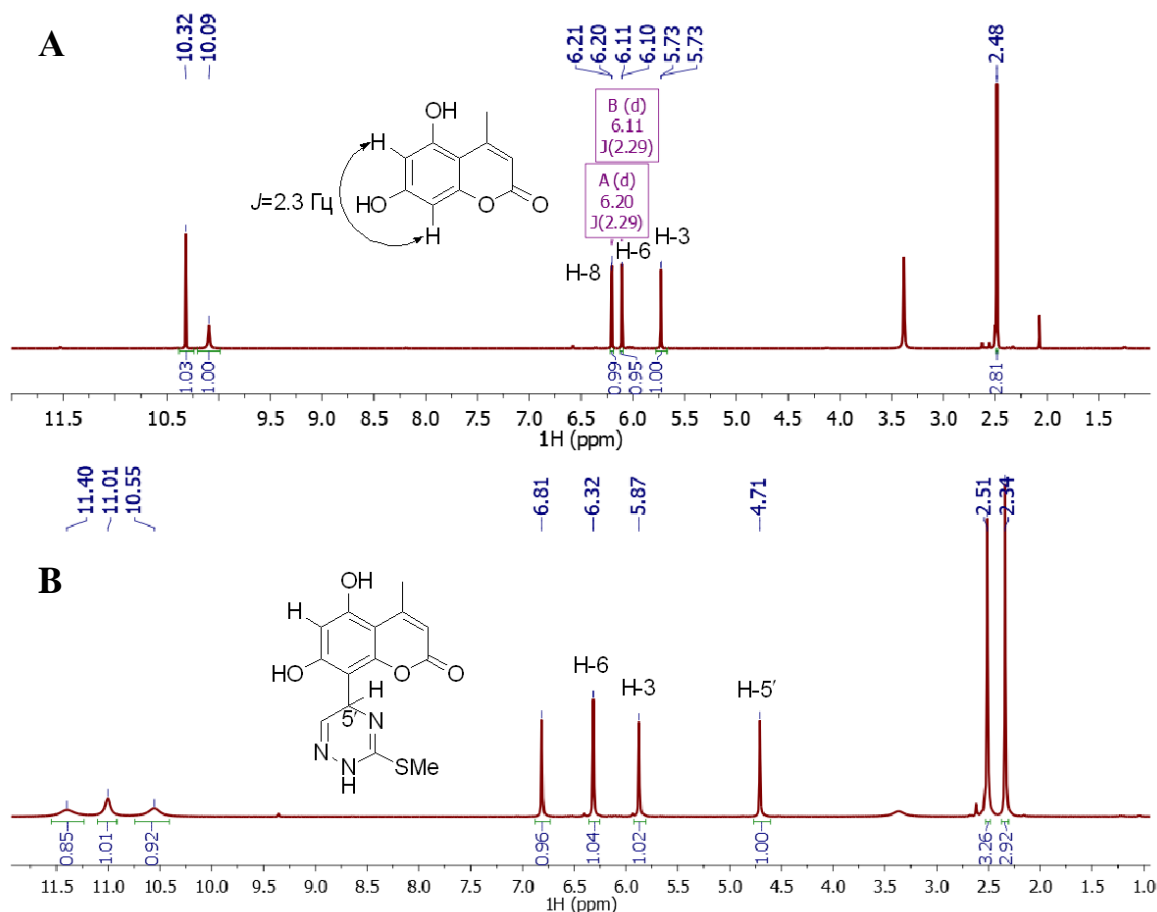
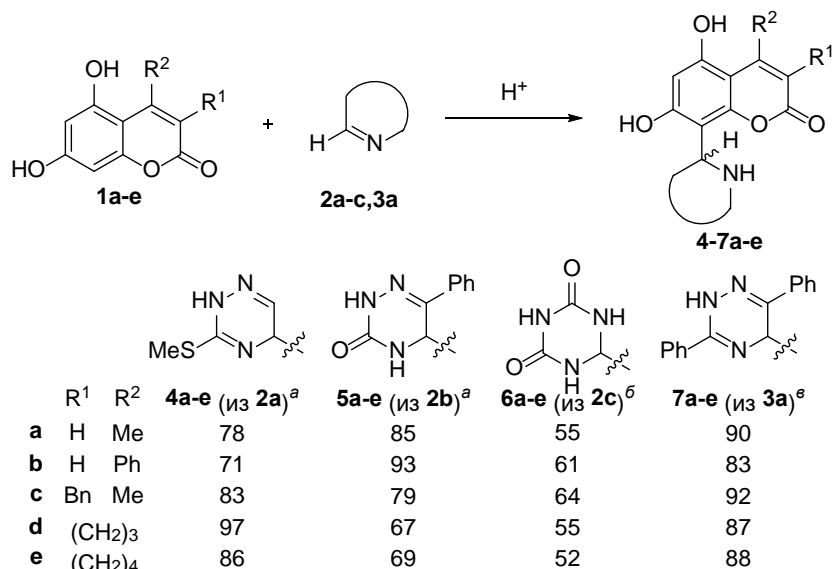


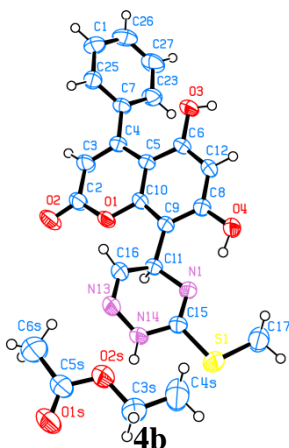
Рисунок 2.1

Мы установили, что в данную реакцию вступают и другие 5,7-дигидрокумарины и триазины, включая триазины, с образованием σ^H -аддуктов **4a-e**, **5a-e**, **6a-e** и **7a-e** с выходами от хороших до превосходных (Схема 2.1).



Условия реакции: ^aBF₃·OEt₂, MeOH, T_{кип}, 4 ч; ^bCF₃CO₂H:CHCl₃=1:1, T_{кип}, 4 ч; ^eMeSO₃H, MeCO₂H, 25 °C, 4 ч

Схема 2.1



Взаимодействие кумаринов **1a-e** с 3-метилтио-1,2,4-триазином **2a** при кипячении в метаноле в присутствии эфира трехфтористого бора в течение 4 часов привело к продуктам **4a-e** с выходами 71-97%. Образование 1,4-дигидротриазиновых производных **4** подтверждено на основании РСА соединения **4b**. Кристалл для анализа, полученный в виде сольвата с этилацетатом, был выращен при медленном упаривании раствора этилацетат/гексан.

По данным РСА длины связей N1-C15 (0.1272 нм) и N13-C-16 (0.1275 нм) короче, чем длины N1-C11 (0.1477 нм), C11-C16 (0.1508 нм), N14-C15 (0.1369 нм) и N13-N14 (0.1369 нм), и соответствуют типичной длине связи C=N.

В аналогичных условиях реагирует и 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-он **2b** с образованием соединений **5a-e** с выходами 67-93%.

Из-за низкой растворимости 1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона **2c** в спиртах нам не удалось провести сочетание последнего с кумаринами в подобранных условиях, однако реакция протекает при кипячении в смеси трифторуксусная кислота-хлороформ (1:1) с выходом целевых соединений **6a-e** 52-64%.

К сожалению, нам не удалось получить продукты нуклеофильного присоединения кумаринов **1a-e** к 3,6-дифенил-1,2,4-триазиному **3a** в присутствии эфира трехфтористого бора, однако было найдено, что σ^H -аддукты **7a-e** образуются при катализе метансульфоновой кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре с выходами от 83 до 92% в виде соответствующих мезитатов, которые выпадали из раствора уксусной кислоты.

Для получения ароматических продуктов нуклеофильного замещения водорода мы провели окисление σ^H -аддуктов 1,2,4-триазинов **4a-e** под действием TCQ в уксусной кислоте с образованием соединений **8a-e** с выходами от 50 до 67%.

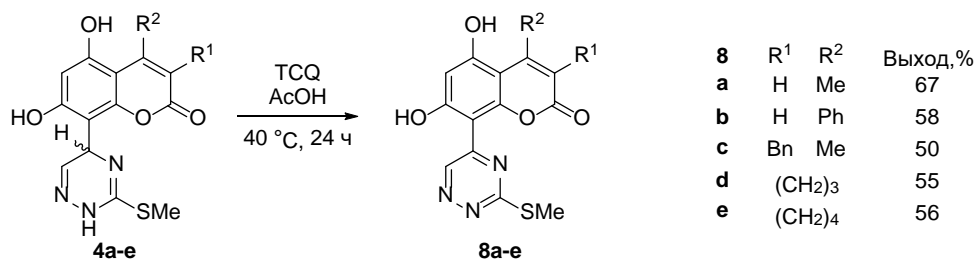


Схема 2.2

Подтверждение образования соединений **8** осуществлено при помощи методов ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ¹H соединения **8c** (Рисунок 2.2) отсутствует сигнал при атоме углерода C5' триазиновой системы, а сигнал протона при углероде C6' смещается в более слабое поле и регистрируется в области 9.3. м.д.

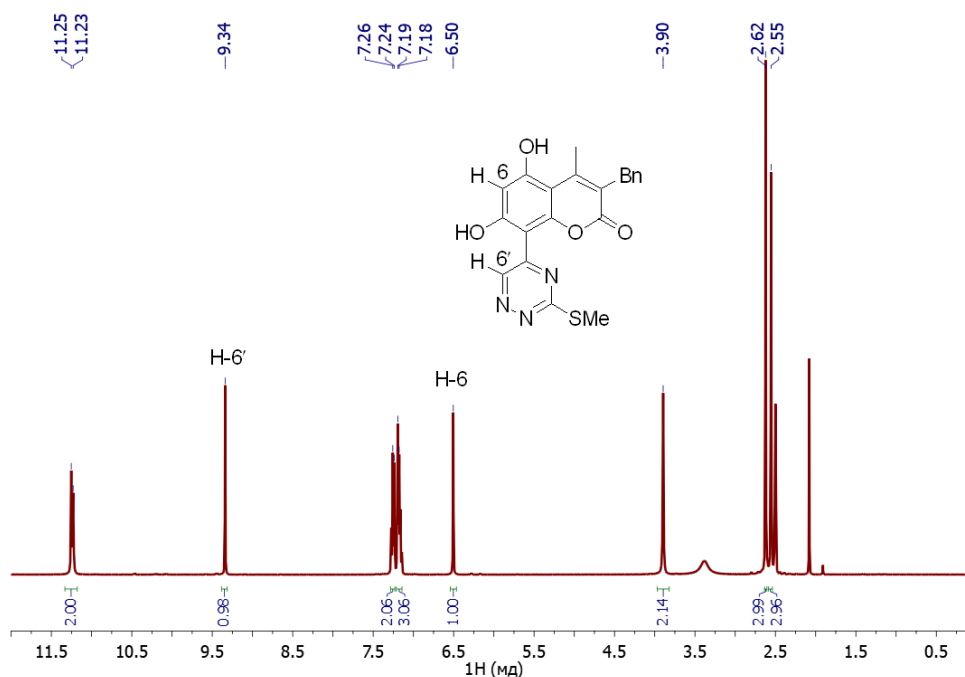


Рисунок 2.2

Все попытки ароматизовать аддукты **5-7a-e** в присутствии таких окислителей, как TCQ, DDQ, свежеприготовленный оксид марганца (IV), гексацианоферрат (III) калия, не увенчались успехом. Из реакции выделялись либо исходные соединения, либо продукты олигомеризации и разложения. Вероятнее всего, такие процессы наблюдались по причине высокой стабильности σ^H -аддуктов, которые в большинстве случаев содержат фрагмент мочевины, а также наличия резорцинового фрагмента, который может подвергаться окислению с образованием различных хиноновых соединений.

Условия кислотного катализа были также применены при взаимодействии кумаринов **1** с менее электроноакцепторными азагетероциклами. Мы установили, что кипячение 2-аминопиридина **9a** с 5,7-дигидроксикумарином **1** в метаноле в присутствии эфира трехфтористого бора не останавливается на стадии образования σ^H -аддукта, а протекает дальше с циклизацией с участием фенольного гидроксила, приводя к продуктам **10a-e**, содержащим оксадиазациниевое кольцо, с выходами 57–98% (Схема 2.3).

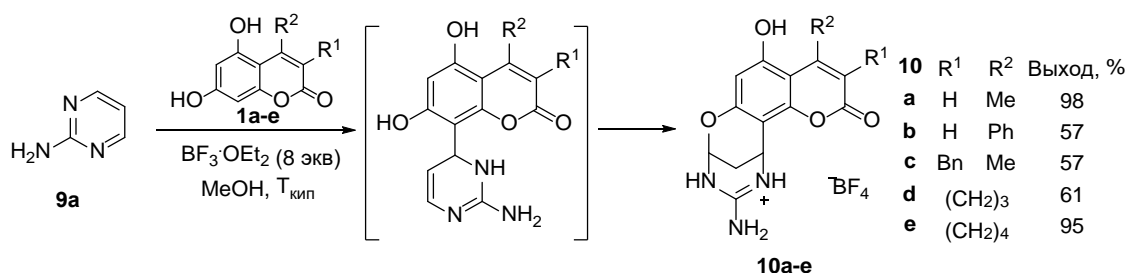


Схема 2.3

Это подтверждается наличием мультиплета интенсивностью в два протона в сильной области ¹H ЯМР спектра (Рисунок 2.3). Стоит также отметить, что

соединения **10** выделяются в солевой форме. Для установления типа противоиона был записан спектр ЯМР ^{19}F . В спектре ^{19}F ЯМР соединений в области -148.1 – 148.3 м.д. регистрируются два синглета с отношением интегральных интенсивностей 1:4. Данный факт позволяет сделать однозначный вывод, что противоионом является анион тетрафторбората, что хорошо согласуется с литературными данными. Наличие двух сигналов в спектре ^{19}F объясняется тем, что элемент бор представлен в природе двумя устойчивыми изотопами – ^{10}B и ^{11}B , которые входят в состав бора с концентрациями 19 и 81 атомных % соответственно ($^{10}\text{B}:^{11}\text{B}\approx 1:4$).

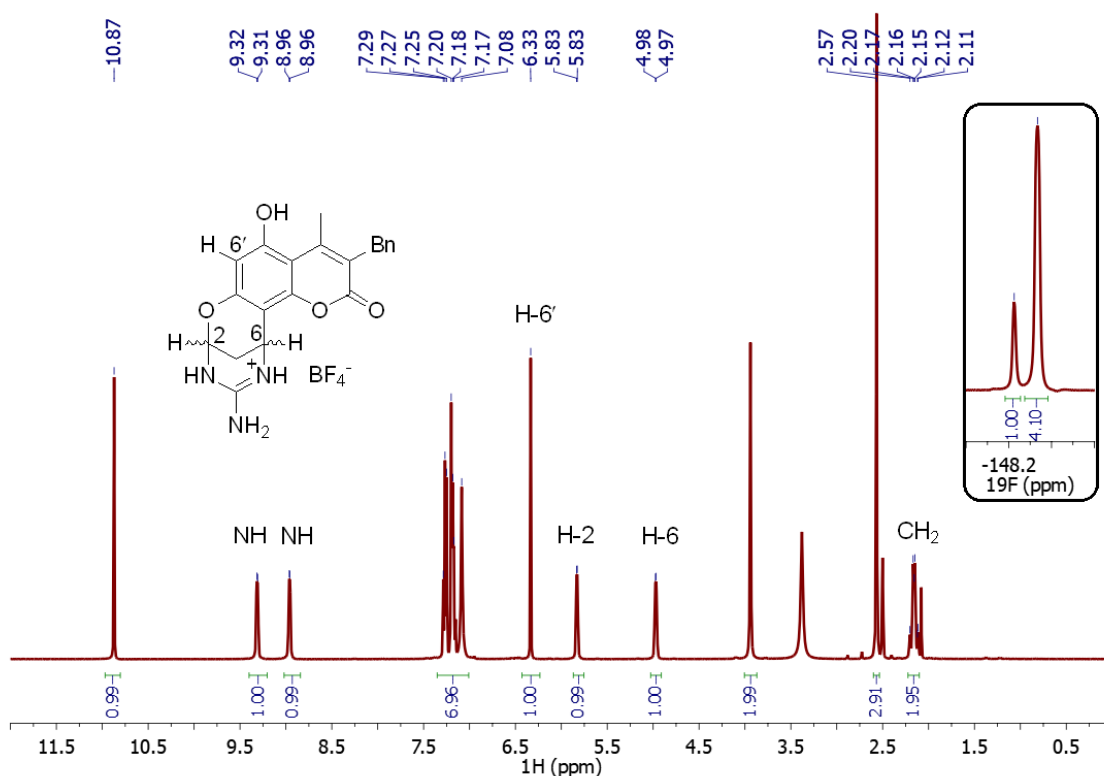


Рисунок 2.3

Взаимодействие триазоло- и тетразолопиримидинов **9b** и **9c** с кумаринами **1a-e** при кипячении в метаноле с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ также приводит к оксадиазациновым продуктам **11a-e** и **12a-e** с выходами 46–54% и 40–56% соответственно (Схема 2.4). Для того чтобы полностью исключить образование изомерных соединений **13** и **14**, мы провели РСА соединения **11b**, который подтвердил предположение о строении продуктов **11** и **12**.

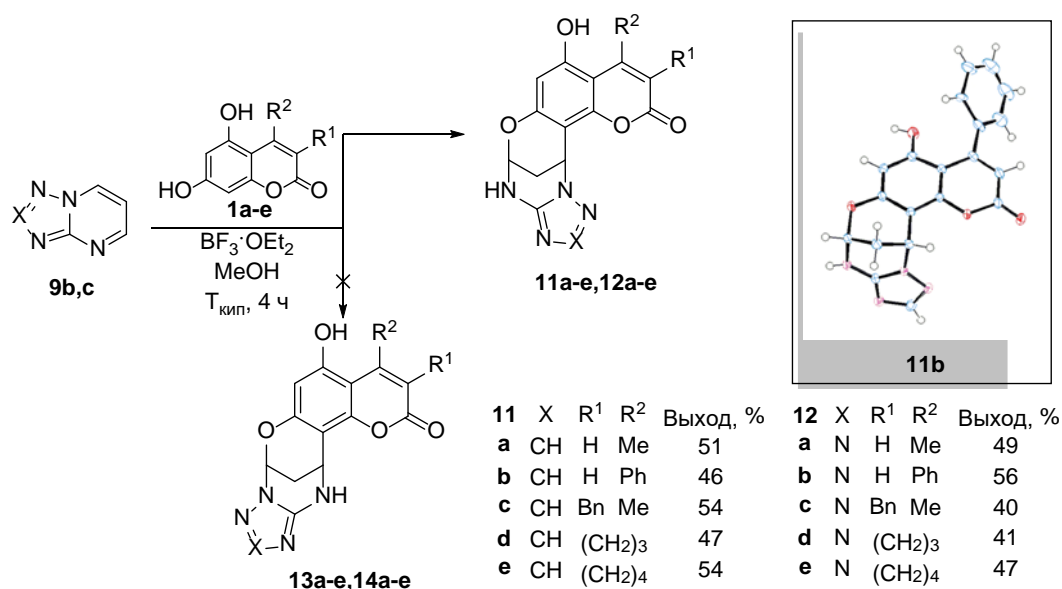
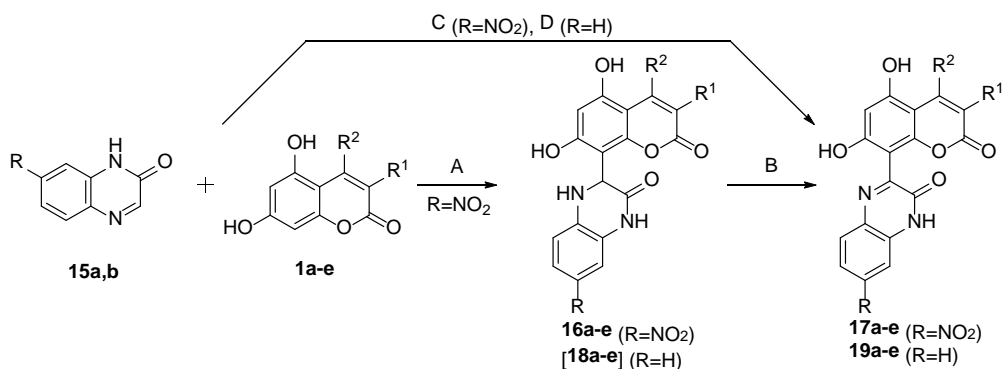


Схема 2.4

При использовании в реакциях с 5,7-дигидроксикумарином пиразина, даже с акцепторными заместителями, такими как циано- или карбоксамид, продукты присоединения получить не удалось. Однако, в отличие от пиразина, его аннелированные аналоги давали продукты S_N^H . Так было найдено, что 7-нитрохиноксалин-2(1*H*)-он **15a** реагирует с кумаринами **1a-e** в аналогичных условиях (Схема 2.5, процедура А) с образованием σ^H -аддуктов **16a-e** с выходом от 70 до 93%. Последующие окисление ТСQ в ДМФА при 60 °С (Схема 2.5, процедура В) привело к продуктам нуклеофильного замещения водорода **17a-e** с выходами 46–61%. Стоит отметить, что взаимодействие хиноксалин-2(1*H*)-она **15a** с кумаринами **1** можно осуществить *one pot* в уксусной кислоте в присутствии хлорной кислоты и DDQ в качестве окислителя (Схема 2.5, процедура С). Выход продуктов **17a-d** составил 57–87%.

Структура соединений **16-19** подтверждена на основании данных ЯМР спектроскопии. Об образовании σ^H -аддуктов **16a-e** свидетельствует отсутствие в спектре ЯМР ¹H дублетов в области 6.1–6.4 м.д., принадлежащих протонам Н-6 и Н-8 кумаринового ядра, а также появление сигналов протона при sp^3 -гибридном атоме углерода в области 5.8 м.д. и бензольного ядра хиноксалоновой системы (Рисунок 2.4, А). В спектре ЯМР ¹H продукта S_N^H **17c** отсутствует сигнал в области 5.8–6.0 м.д. (Рисунок 2.4, В), что подтверждает протекание реакции. При образовании аддукта **16c** сигнал sp^3 -гибридного атома углерода в спектре ЯМР ¹³C регистрируется в сильном поле в области 49.1 м.д. Однако при окислении этот сигнал изменяет свою гибридизацию и смещается в более слабое поле (135.4 м.д.).



16	R	R ¹	R ²	Выход, %		17	R	R ¹	R ²	Выход, %		19	R	R ¹	R ²	Выход, %	
				A						B	C					D	
a	NO ₂	H	Me	90		a	NO ₂	H	Me	58	80	a	H	H	Me	51	
b	NO ₂	H	Ph	93		b	NO ₂	H	Ph	50	54	b	H	H	Ph	46	
c	NO ₂	Bn	Me	72		c	NO ₂	Bn	Me	46	69	c	H	Bn	Me	54	
d	NO ₂	(CH ₂) ₃		90		d	NO ₂	(CH ₂) ₃		57	47	d	H	(CH ₂) ₃		47	
e	NO ₂	(CH ₂) ₄		70		e	NO ₂	(CH ₂) ₄		61	-	e	H	(CH ₂) ₄		54	

Условия реакции: A: BF₃·OEt₂, MeOH, T_{кип.}, 4 ч; B: TCQ, ДМФА, 60 °С, 4 ч;
 C: DDQ, HClO₄, AcOH, 100 °С, 5 ч; D: CF₃CO₂H, 25 °С, 72 ч

Схема 2.5

В спектре НМВС ¹H-¹³C (Рисунок 2.5) соединения **16c** регистрируется кросс-пики между протонами гидроксильной группы ОН-7, Н-6 кумариновой системы и Н-3' хиноксалинонового ядра и углерод С8 при 105.7 м.д., а также между протон гидроксильной группы ОН-5, протон Н-6 и углеродом С4а в области 102.7 м.д. Эти данные также подтверждают протекание реакции по положению С8 кумариновой системы.

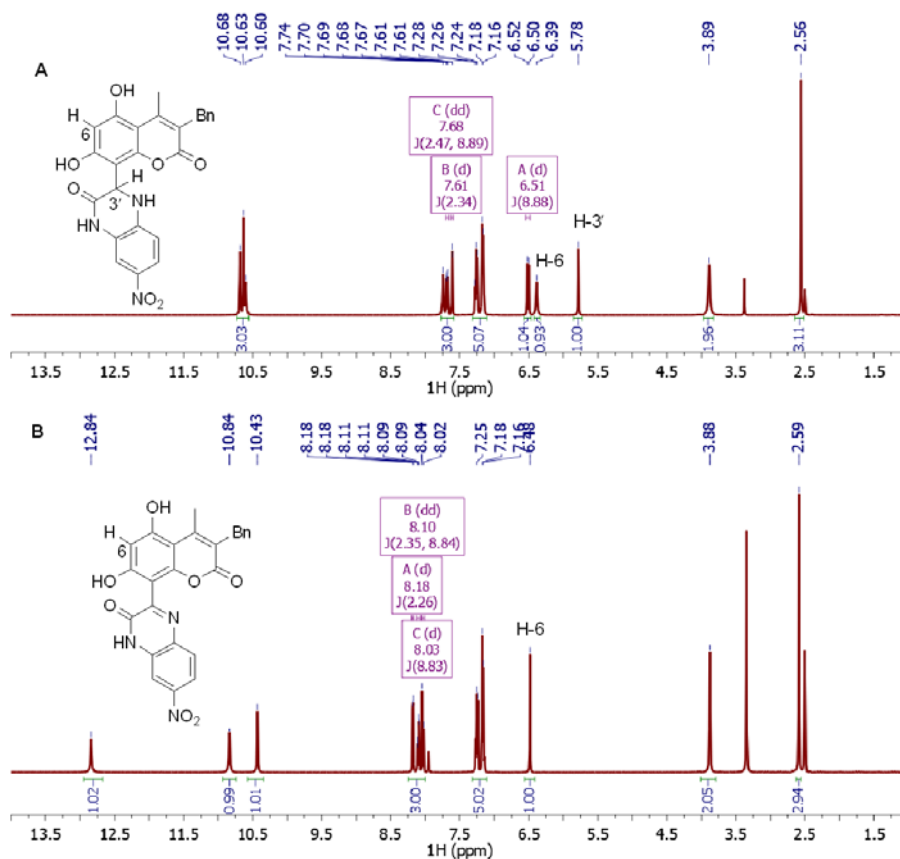


Рисунок 2.4

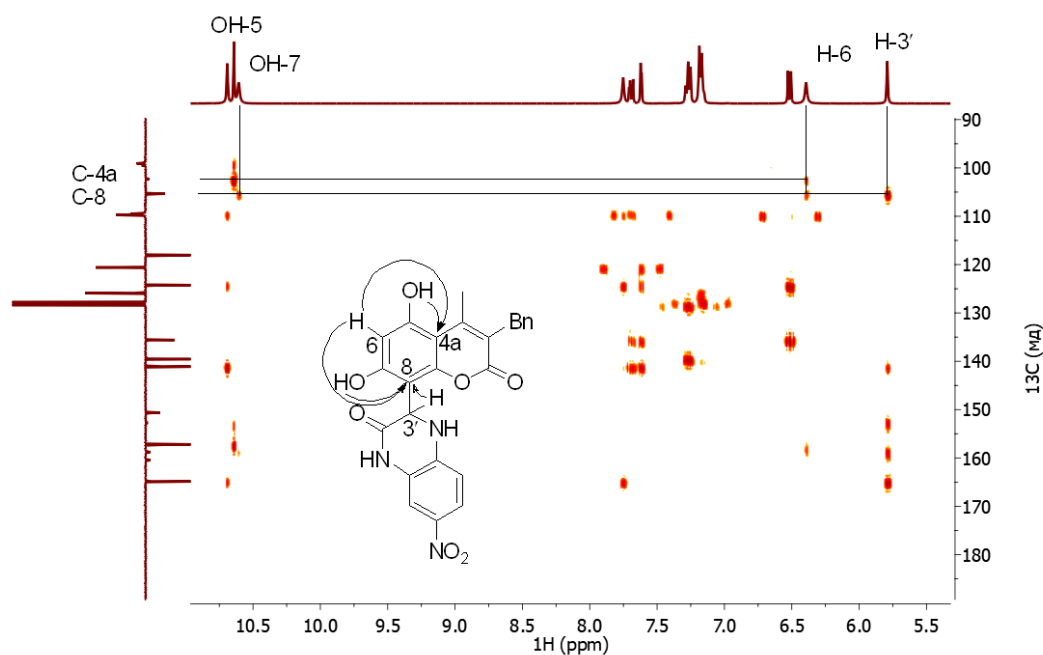


Рисунок 2.5

Продуктов взаимодействия незамещенного хиноксалин-2(1*H*)-она **15b** с кумаринами **1a-e** при катализе $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ не обнаружено, однако было найдено, что реакция протекает мягко в растворе трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (Схема 2.5, процедура D) с образованием продуктов окислительного сочетания **19a-e** с выходами от 47 до 54%. Интересно отметить, что все попытки выделить σ^{H} -аддукты **18a-e** не увенчались успехом. Такое отличие в химическом поведении хиноксалола и 7-нитрохиноксалола, вероятно, связано с различной стабильностью соответствующих σ^{H} -аддуктов: очевидно, что электроноакцепторная нитрогруппа стабилизирует соединения **16a-e**, делая возможным выделение их в чистом виде. С другой стороны, отсутствие стабилизирующей группы в соединениях **18a-e** приводит к их легкому окислению кислородом воздуха или за счет взаимодействия с непрореагировавшим хиноксалоном, используемым в избытке.

Взаимодействие кумаринов **1** с азааналогами хиноксалин-2(1*H*)-она, в частности, птеридин-4,6-(1*H*,5*H*)-дионом **20a**, в трифторуксусной кислоте также привело к продуктам нуклеофильного присоединения кумарина по двойной связи $\text{C}=\text{N}$ пиразинового кольца **21a-f** с выходом 62-94%. Окисление полученных аддуктов **21a-f** хлоранилом в диметилсульфоксиде при 50 °C позволило получить продукты $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ **22a-f** с выходом 51-67%. Сочетание кумаринов **1** с птеридин-4(1*H*)-он **20b** в аналогичных условиях в одну стадию привело к продуктам **24a-f** с выходом от 39 до 49%.

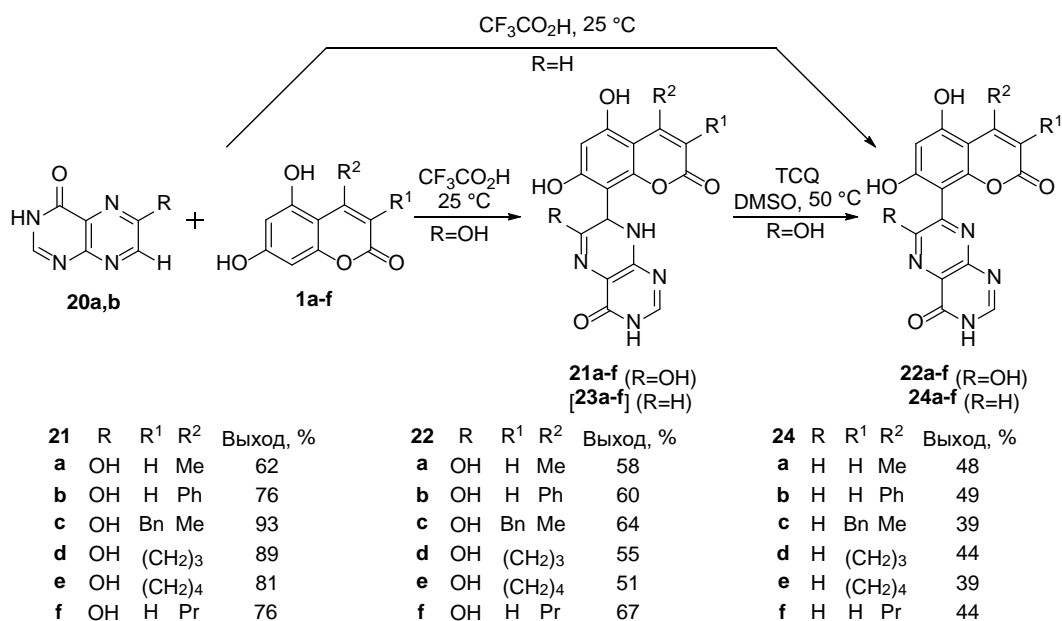


Схема 2.6

Стоит отметить, что в отношении некоторых соединений была проведена первичная оценка ингибирующей активности опухолевых линий человека, молекулярных шаперонов, в частности белка теплового шока Hsp70, и АХЭ, БХЭ и КЭ. Среди исследованных соединений лишь **10a** и **16d** продемонстрировали умеренную цитотоксичность к опухолевым клеткам.

Таким образом, мы показали возможность использования 5,7-дигидрокумаринов в качестве нуклеофильного агента в реакциях сочетания с электроакцепторными азаетероциклическими соединениями (ди- и триазидами). Стоит отметить, что наименее электрофильные азины (пиридин и его бензаннелированные аналоги, включая акридин) в реакцию с 5,7-дигидрокумарином не вступают.

2.1.2 Нуклеофильное замещение водорода под действием 5,7-диметоксикумаринов⁶

Мы предположили, что замена протонов гидроксильных групп на метильные группы позволит решить проблему последующего окисления аддуктов, а также повысит растворимость исходных кумаринов **1** в большинстве органических растворителей. Метилирование свободных гидроксильных групп проведено по стандартной процедуре: при кипячении в ацетоне исходных кумаринов **1** под действием диметилсульфата в присутствии карбоната калия.

Было найдено, что 5,7-диметоксикумарины **1'a-c,e,f** легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения водорода в 3,6-дизамещенных 1,2,4-триазидах **3a-e** при катализе 3 эквивалентами метансульфоновой кислоты в дихлорметане (ДХМ)

⁶ Работа над разделом выполнена совместно с группой под руководством д.х.н. Д.С. Копчука (ХТИ, Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург)

при комнатной температуре в течение 8 часов с образованием стабильных σ^H -аддуктов **25-29a-c,e,25f**, которые использовались на следующей стадии окисления без предварительной очистки. Отметим, что уменьшение количества катализатора приводит к значительному замедлению реакции и снижению выхода целевого соединения. В частности, при использовании 1 эквивалента катализатора из реакционной смеси выпадает осадок – мезилатная соль исходного триазина **3**.

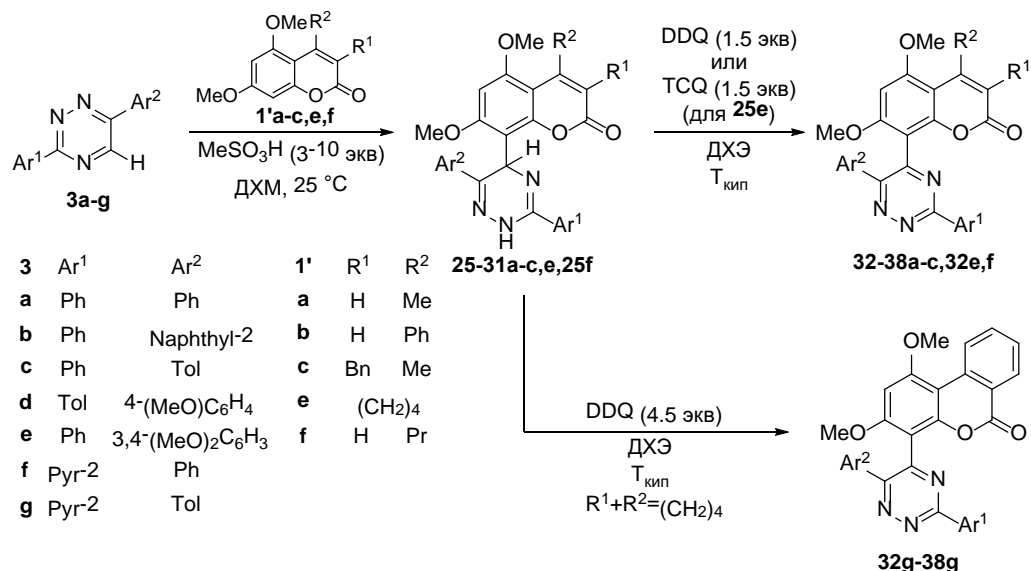
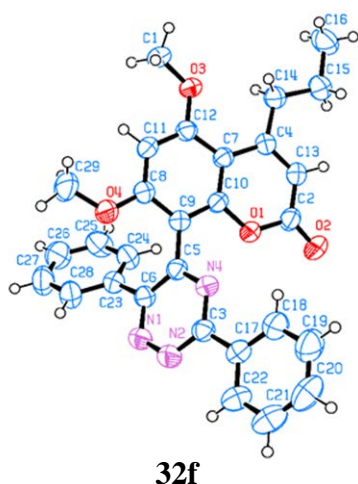


Схема 2.7

Окисление аддуктов **25-29a-c,f** осуществлено при кипячении в 1,2-дихлорэтане (ДХЭ) под действием 1.5 эквивалентов DDQ с образованием продуктов окислительного сочетания **32-38a-c,32f** с выходами в расчете на исходный кумарин **1'** 56–87%. Структура полученных соединений однозначно определена при помощи ЯМР и РСА.



Однако при окислении соединения **25e-29e** (Схема 2.7, $R^1+R^2=(CH_2)_4$) в аналогичных условиях образуется трудно разделяемая смесь продуктов. Мы предположили, что образование данной смеси связано с окислением циклогексенильного фрагмента. В результате было установлено, что увеличение количества окислителя до 4.5 эквивалентов позволяет восстановить ароматичность не только 1,2,4-триазинового кольца, но и бензоанелированного с хорошим выходом (соединения **32g-36g**).

С другой стороны, окисление аддукта **25e** под действием TCQ вместо DDQ позволяет селективно окислить только одну σ -связь в 1,2,4-триазиновом кольце с получением продукта **32e** (Схема 2.7, $R^1+R^2=(CH_2)_4$) с хорошим выходом.

Введение 6-арил замещенных 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов **3f,g** в реакцию сочетания с 5,7-диметоксикумаринами, катализируемую 3 эквивалентами

MeSO₃H, привело к образованию ожидаемых σ^H -аддуктов **30,31** с низким выходом. В реакционной смеси при помощи тонкослойной хроматографии наблюдалась смесь исходных компонентов. Мы предположили, что дополнительный атом азота в структуре 1,2,4-триазинов **3f,g** также подвергается протонированию кислотой, что приводит к снижению количества свободной кислоты и, как следствие, к снижению скорости реакции образования продукта присоединения. В соответствии с этим предположением, было найдено, что увеличение количества метансульфоновой кислоты до 10 эквивалентов на стадии нуклеофильного присоединения позволило получить S_N^H продукты **37** и **38** (Схема 2.7) с выходом 54-70% по двум стадиям. Структуры и выходы продуктов окислительного сочетания **32-38** представлены на Рисунке 2.6.

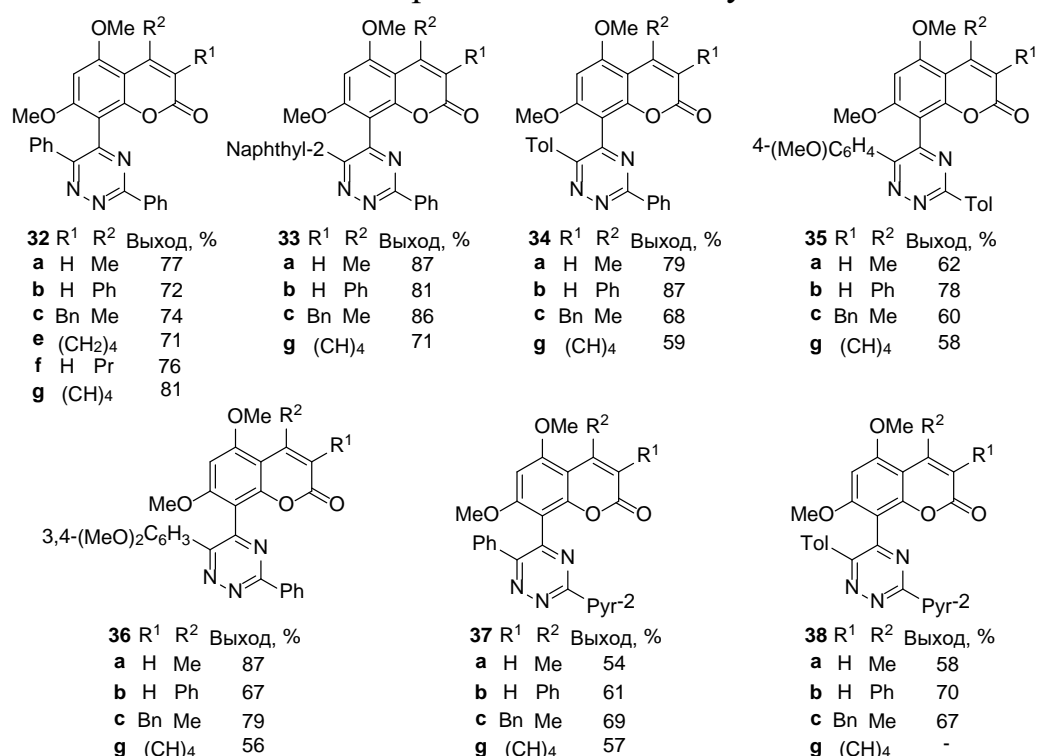


Рисунок 2.6

К сожалению, соединение **38g** по вышеописанному методу (Схема 2.7) нам выделить не удалось. С другой стороны, использование 1,3-диметокси-6*H*-бензо[*c*]кумарина **1'g** в реакции сочетания с 1,2,4-триазином **3g** в стандартных условиях (10 экв. MeSO₃H, ДХМ и затем 1.5 экв. DDQ, ДХЭ) позволило получить продукт окислительного сочетания **38g** с выходом 55%.

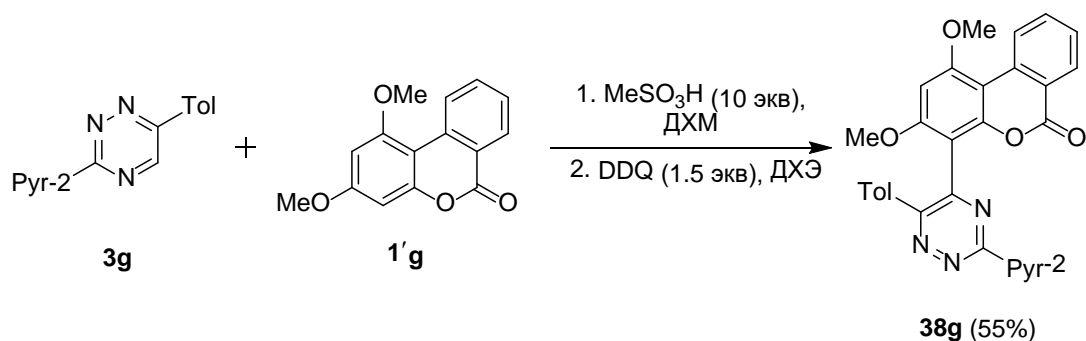


Схема 2.8

Стоит отметить, что пиридин и его бензаннелированные аналоги оказались не активны в реакциях прямого сочетания и с 5,7-диметоксикумаринами **1'**. Однако применение последовательности реакции Дильса-Альдера–ретро-Дильса-Альдера с норборнадиеном (пиридиновый синтез Богера) позволило нам эффективно синтезировать кумарины, содержащие пиридиновый фрагмент. Было найдено, что взаимодействие соединений **32a-c, 38a, b** с 2,5-норборнадиеном в 1,2-дихлорбензоле в автоклаве при 215 °С приводит к соответствующим пиридинам с выходами 68–80% (Схема 2.9).

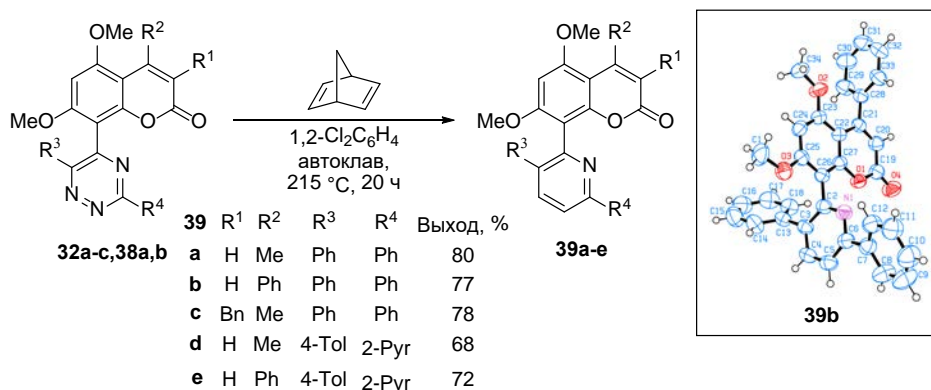


Схема 2.9

Доказательством образования пиридинового ядра служит появление в спектре ¹H ЯМР двух характеристических сигналов в области 7.5–7.9 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 8 Гц (Рисунок 2.7).

Таким образом, мы продемонстрировали, что 5,7-диметоксикумарины **1'**, благодаря своей повышенной растворимости, по сравнению с исходными дигидроксипроизводными **1** участвуют в реакциях S_N^H с 3,6-дизамещенными 1,2,4-триазидами, давая новые тризамещенные производные. Кроме того, замена гидроксильных групп на метоксигруппы делает кумариновый цикл более устойчивым к окислению и позволяет легко трансформировать промежуточные σ-аддукты в продукты S_N^H под действием окислителей. С другой стороны, применение нетривиального подхода «от сложного к простому» позволило получить пиридиновые производные кумарина, недоступные по реакции прямого сочетания.

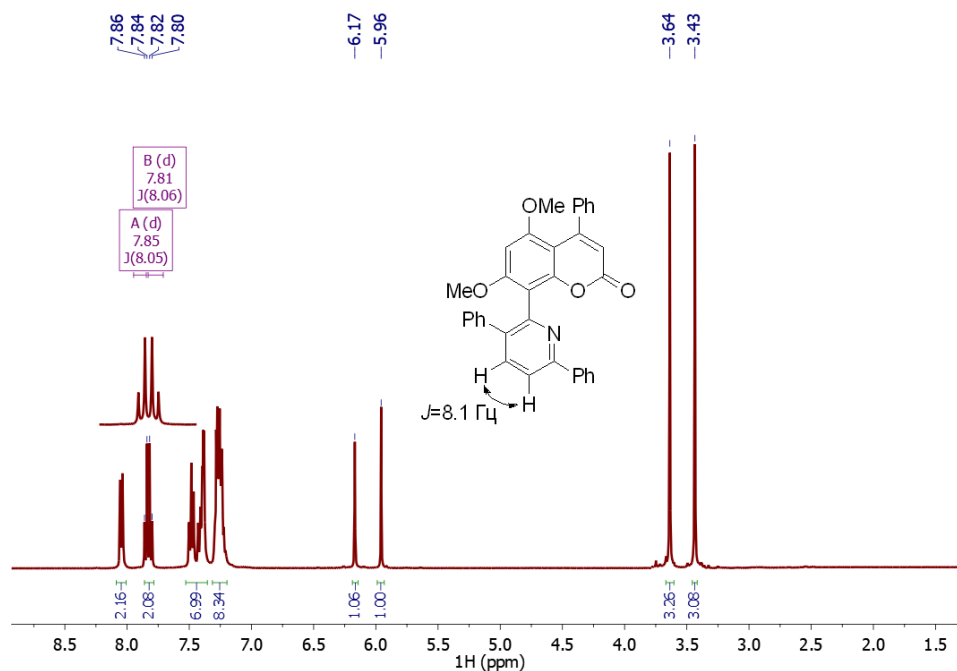


Рисунок 2.7

2.2 Нуклеофильное замещение водорода в азинах под действием производных пиранокумаринов, хромонов, ксантонов и акридонов

2.2.1 Синтез азагетероциклических аналогов каланолида А

Каланолид А **40** (Схема 2.10) – тетрациклический природный кумарин, выделенный из растений рода *Calophyllum*, идентифицированный как селективный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. QSAR исследования [76] показали, что активность синтетических производных каланолида А чувствительна к модификации кольца D тетрациклической системы. В связи с чем видится перспективным разработать методы введения азагетероциклических фрагментов вместо цикла D каланолида посредством реакций S_N^H с 2,2-диметилпиранокумарином **41** в качестве нуклеофильного агента.

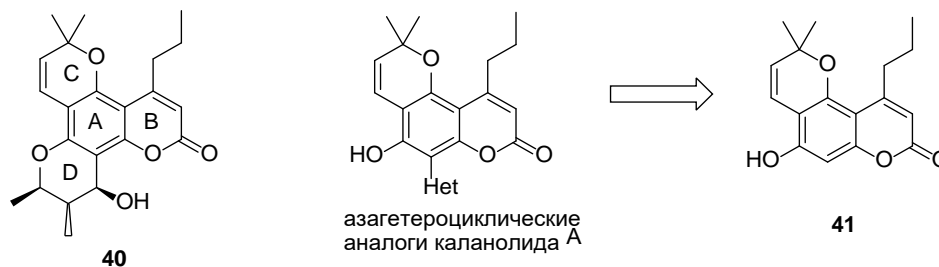


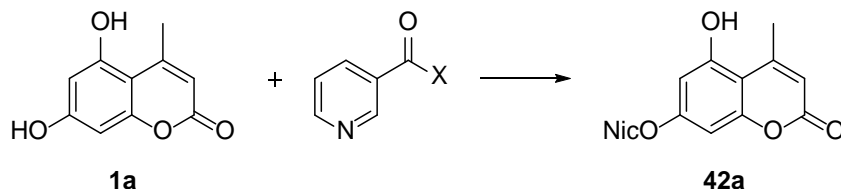
Схема 2.10

К сожалению, удобного метода получения пиранокумарина **41** не описано. В литературе имеется только один пример [77] синтеза соединения **41**, заключающийся в исчерпывающем тозилровании гидроксильных групп исходного кумарина с последующим селективным снятием одной защитной группы в присутствии избытка тетрабутиламмоний фторида (ТБАФ).

Последующие аннелирование диметилпиранового цикла и удаление второй защитной группы под действием 10-кратного избытка ТБАФ приводят к получению целевого пиранокумарина **41**. Недостатком данного метода является использование большого количества токсичных реагентов и применение хроматографических методов очистки и разделения. Все это не позволяет масштабировать процесс получения пиранокумарина.

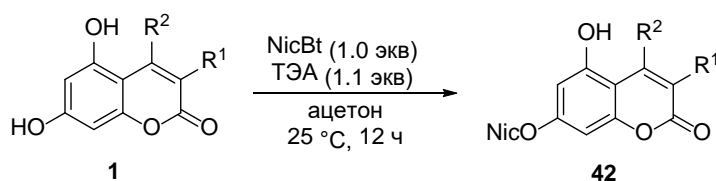
Нами было найдено, что ацилирование 1-никотиноилбензотриазолом исходного кумарина **1a** в присутствии небольшого избытка триэтиламина (ТЭА) в ацетоне при комнатной температуре приводит к образованию 5-гидрокси-7-никотиноилоксикумарина **42a** с выходом 87% (Таблица 2.3, №6).

Таблица 2.3 – Оптимизация условий ацилирования 5,7-дигидрокси-4-метилкумарина **1a** производными никотиновой кислоты



№	X	Основание	Растворитель	Время, ч	Темп., °С	Выход, %
1	N ₃	ТЭА	ТГФ	12	25	46
2	N ₃	ТЭА	ТГФ	12	T _{кип}	44
3	N ₃	ТЭА	ацетон	12	25	71
4	Cl	ТЭА	ацетон	24	25	смесь
5	OMe	ТЭА	ацетон	24	25	-
6	1-бензотриазол (Bt)	ТЭА	ацетон	12	25	87
7	Bt	Ni-Pr ₂ Et	ацетон	12	25	86
8	Bt	ДМАП	ацетон	12	25	87
9	Bt	ДБУ	ацетон	12	25	смесь
10	Bt	пиридин	ацетон	72	25	10

Мы показали, что и другие *m*-дигидроксикумарины **1** при ацилировании 1-никотиноилбензотриазолом в оптимизированных условиях образуют 7-оксизащищенные 5-гидроксикумарины с выходами от 62 до 87% (Схема 2.11). Все моноацильные продукты были выделены из реакционной смеси простым фильтрованием. Стоит отметить, что из-за высокой растворимости 7-никотиноилокси-5-гидрокси-4-трифторметилкумарина **42i** в ацетоне реакция была проведена в этилацетате с образованием целевого соединения с выходом 65%.



36	R ¹	R ²	Выход, %
a	H	Me	87
c	Bn	Me	72
d	(CH ₂) ₃		84
e	(CH ₂) ₄		70
f	H	Pr	79
g	(CH) ₄		87
h	H	H	62
i	H	CF ₃	65
j	NHAc	Me	76

Схема 2.11

Для подтверждения образования 7-никотиноилоксипроизводных мы провели функционализацию свободной гидроксильной группы. Было найдено, что кумарин **42f** легко подвергается реакции ацетилирования под действием уксусного ангидрида в присутствии пиридина в качестве основания с образованием 5-ацетилокси-7-никотиноилоксикумарина **43** с выходом 94% (Схема 2.12). РСА кристалла, полученного медленным упариванием метанольного раствора соединения **43**, также подтвердил строение 7-никотиноилоксикумаринов **42**.

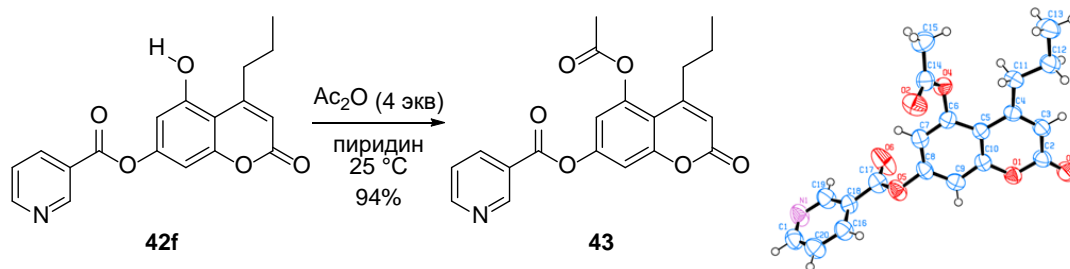


Схема 2.12

Получение целевого пиранокумарина было осуществлено путем взаимодействия 7-никотиноилоксикумарина **42f** с избытком 1,1-диэтокси-3-метилбут-2-ена при 145 °С. Промежуточный продукт **44** был выделен из реакционной смеси в виде пикрата путем добавления пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенол, TNP) к реакционному раствору с выходом 50%. Удаление никотиноильной защиты мы провели в присутствии избытка катионита в метаноле при 55 °С, что позволило получить целевой пиранокумарин **41** с практически количественным выходом (Схема 2.13). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединения **41** полностью согласуются с литературными данными [77]. Стоит отметить, что предложенный метод был масштабирован на 10 ммольную загрузку исходного кумарина **1f**, в результате пиранокумарин **41** был получен с общим выходом 37% (1.05 г) по трем стадиям.

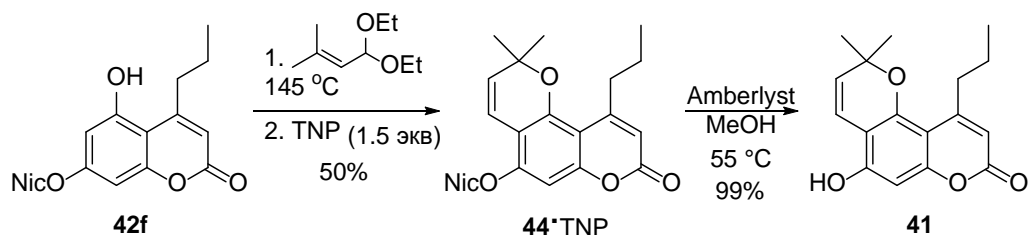


Схема 2.13

Образование продукта **44** подтверждается методом ЯМР ^1H спектроскопии: исчезает сигнал гидроксильной группы, а также протона при углероде С6 кумариновой системы, а второй протон С-8 вырождается в синглет (Рисунок 2.8). Наличие двух однопротонных дублетов с КССВ $J=10.0$ Гц в области 5.7-6.5 м.д. и шестипротонного синглета в сильном поле свидетельствует об аннелировании диметилпиранового цикла к соединению **42f**.

Полученный пиранокумарин **41** мы использовали как нуклеофильный агент в реакции сочетания с 3-алкилтио-1,2,4-триазинами **2a,d,e** в присутствии метансульфоновой кислоты в качестве катализатора в MeCO_2H , выделив стабильные σ^{H} -аддукты **45a-c** с выходом 65-88%. Окисление соединений **45** в присутствии ТСQ в ДХЭ при кипячении позволило получить продукт нуклеофильного замещения водорода **46** с выходом до 85% (Схема 2.14).

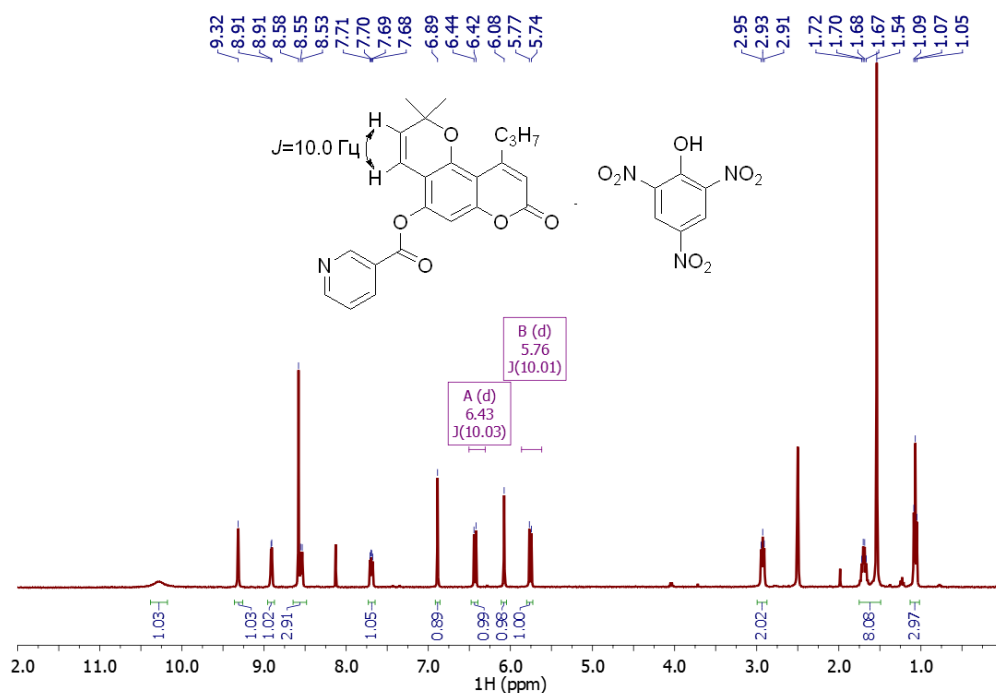


Рисунок 2.8

Мы обнаружили, что использование в качестве окислителя свежеприготовленного оксида марганца (IV) при кипячении в ДХЭ приводит к неожиданным соединениям **47a-c** с высоким выходом (Схема 2.14). Стоит отметить, что в реакционной смеси также регистрируются соединения **46a-c** с выходом до 15%. Трансформация продуктов нуклеофильного замещения

водорода **46** в соединения **47** под действием MnO_2 не происходит. В связи с этим, можно предположить, что изначально свободная гидроксильная группа атакует триазиновое ядро с последующим окислением и образованием **47**.

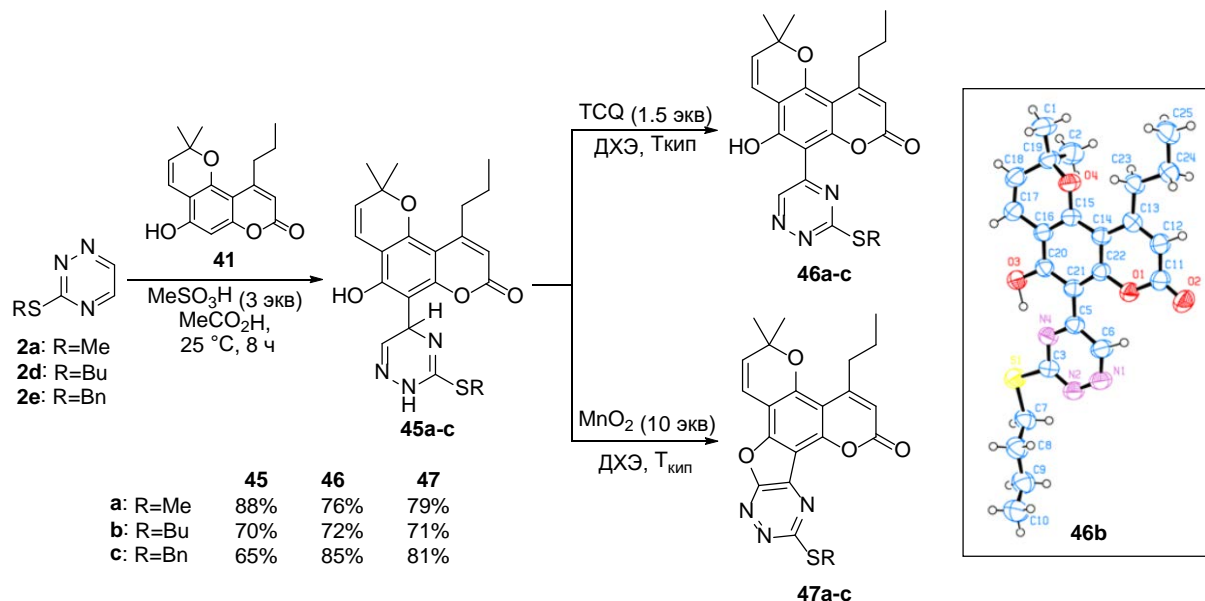


Схема 2.14

2.2.2 Нуклеофильное замещение водорода под действием 5,7-дигидроксифлавоновхромонов

Флавоноиды (2-фенилхромоны) – крупнейший класс природных полифенолов, обладающий широким спектром биологической активности, среди которой стоит отметить антибактериальную и антиоксидантную. Отдельные представители, в частности, рутин и кверцетин, относятся к группе витамина Р.

По сравнению с 5,7-дигидроксикумаринами 5,7-дигидроксихромоны намного легче образуют пирилевые соли, что приводит к дополнительному снижению реакционной способности последних. Это предположение подтверждается и экспериментальными данными, поскольку продуктов взаимодействия флавоноидов с триазидами и диазидами в вышеописанных условиях ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeOH ; MeSO_3H , MeCO_2H) нами не зарегистрировано.

Однако мы обнаружили, что 5,7-дигидроксифлавоны **48a**⁷ реагирует с 1,2,4-триазином-3-оном **2b** при кипячении в трифторуксусной кислоте в течение 6 часов с образованием продукта нуклеофильного присоединения **49** с умеренным выходом (Схема 2.15), причем строение полученного σ^{H} -аддукта подтверждается методами ЯМР.

⁷ Образцы исходных 5,7-дигидроксихромонов **48a,b** предоставлены д.х.н. В.Г. Карцевым (ИнтерБиоСкрин, г. Черноголовка).

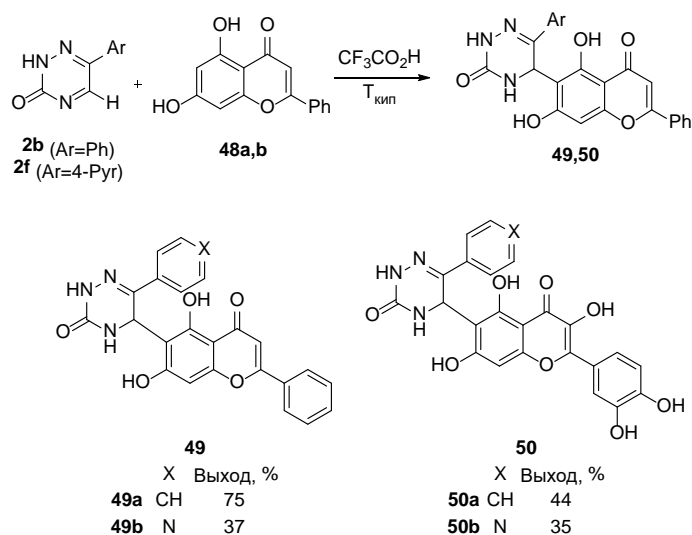


Схема 2.15

В спектре HSQC ^1H - ^{13}C соединения **49a** регистрируется кросс-пик между протоном H-5' в области 6,2 м.д. и sp^3 -гибридным атомом углерода C5', дающим сигнал в области 45 м.д. В спектре HMBC ^1H - ^{13}C соединения **49a** имеется кросс-пик между протонами фенольных групп, при атомах углеродах C8 и C-5' и углеродом C6 в области 111,0 м.д. Протон H-5' дает кросс-пики на углеродах C5 и C7 в области 159–163 м.д. Протон H-8 дает кросс-пики на углеродах C7 и C8а. Это подтверждает образование соединения **49a**.

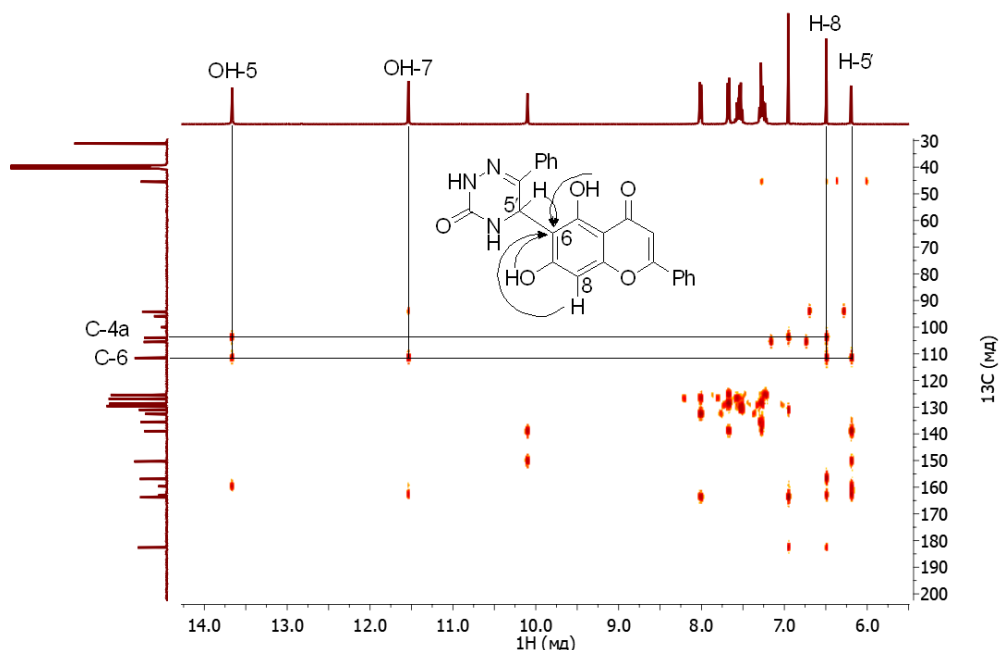


Рисунок 2.9

В тоже время, было обнаружено, что проведение взаимодействия хромона **48a** с 1,2,4-триазином **2b** в ацетонитриле при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии триметилсилилтрифлата (TMSOTf) приводит исключительно к C8 изомеру **49'a** с выходом 35% (Схема 2.16).

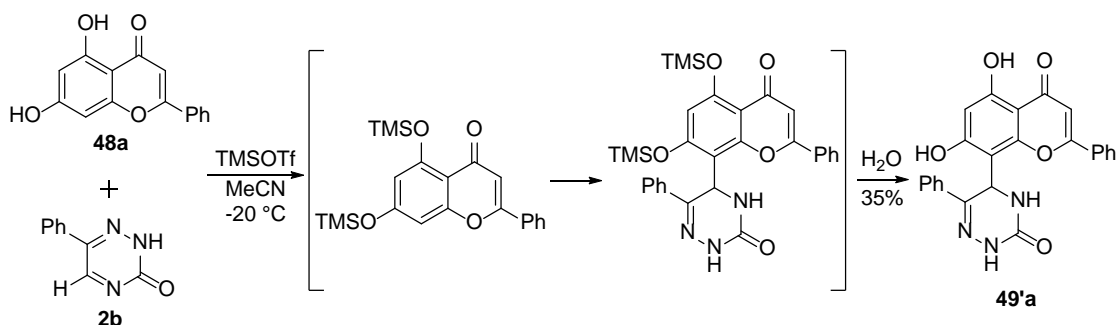


Схема 2.16

Также образование соединения **49'a** подтверждается методами ЯМР (HMBC ^1H - ^{13}C корреляция, Рисунок 2.10). В спектре HMBC ^1H - ^{13}C соединения **16b** регистрируется кросс-пик протона гидроксильной группы при углероде C5', протона H-6', протона H-3' и углерода C4a' в области 103.6 м.д. Также имеется кросс-пик между протонами H-6' и H-5 и углеродом C8'.

Введение кверцетина (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) **48b** в реакцию сочетания с 1,2,4-триазином **2b** в аналогичных условиях (TMSOTf, MeCN, -20 °C) не привело к ожидаемому продукту. Из реакционной смеси были выделены исходные соединения, однако при кипячении в трифторуксусной кислоте был выделен аддукт **50a** с выходом 44% (Схема 2.15). Аналогичная картина наблюдалась и при взаимодействии флавонов **48** с 6-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазин-3(2H)-оном **2f** в трифторуксусной кислоте, которое приводило к аддуктам **49b** и **50b**.

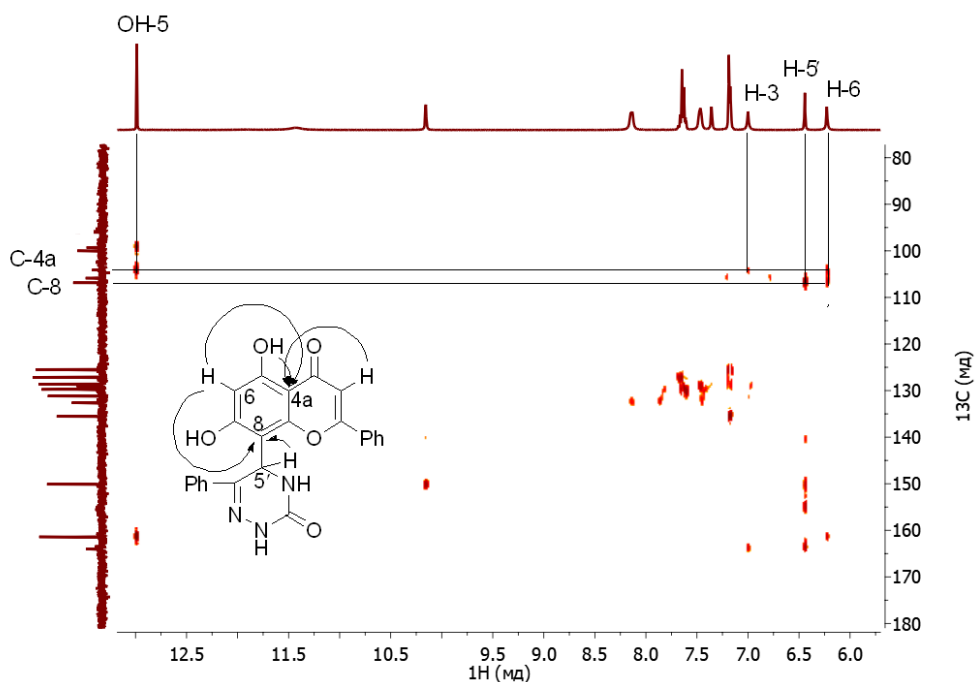


Рисунок 2.10

К сожалению, нам не удалось окислить соединения **41a,b**, **41'a** и **42a,b** вероятно из-за высокой стабильности полученных аддуктов, содержащих фрагмент

мочевины. Стоит также отметить, что 5,7-диметоксихромоны были неактивны в реакциях с азинами.

2.2.3 Нуклеофильное замещение водорода под действием 1,3-дигидрокси- и 1,3-диметоксиксантонов

Ксантоны представляют собой класс соединений, имеющих структуру дибензо- γ -пирона, используемых в медицине и сельском хозяйстве. Мы обнаружили, что использование 1,3-дигидроксикуантона **51** в реакции сочетания с 1,2,4-триазидами **2a** и **3a** в трифторуксусной кислоте также приводит к смеси двух трудноразделимых σ^H -аддуктов – продуктов нуклеофильной атаки ксантона **51** положениями C4 и C2 с соотношением C-4:C-2 \approx 85:15 (по данным ЯМР) (Схема 2.17) с общими выходами 80–98%.

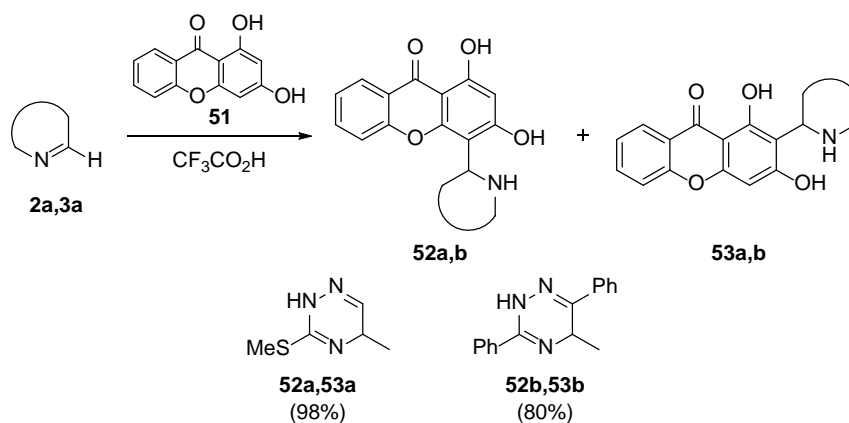


Схема 2.17

В спектре ЯМР ^1H соединения **52a** протон при sp^3 -гибридном атоме углерода триазиновой системы наблюдается в области 5.3 м.д., а протон при углероде Н-2 – в области 6.3 м.д. В спектре НМВС ^1H - ^{13}C соединения **52a** регистрируется кросс-пик между углеродами C1 и C3 и протоном Н-2 (Рисунок 2.11), что подтверждает образование 4-(триазин-5-ил)куантона **52a**

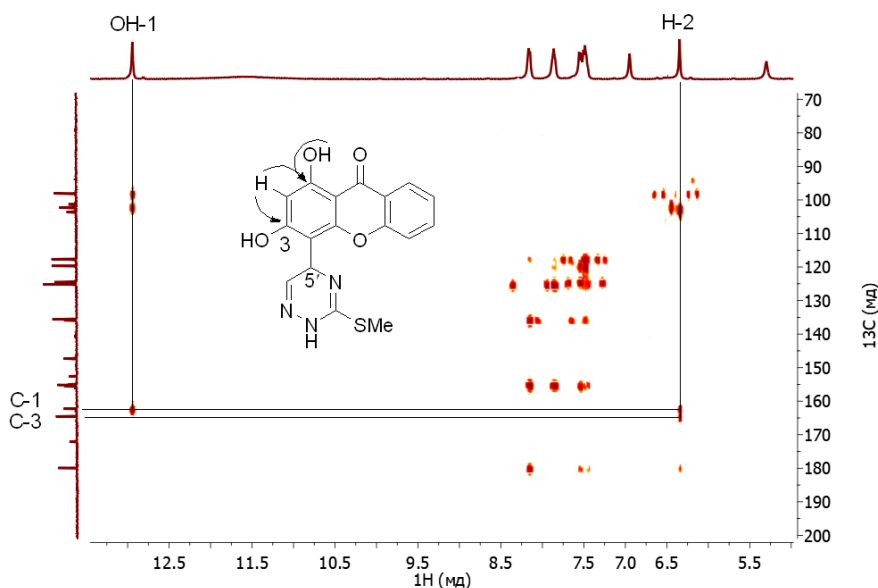


Рисунок 2.11

Образование соединения **53a** подтверждается методами спектроскопии ЯМР. В спектре НМВС ^1H - ^{13}C (Рисунок 2.12) соединения **53a** регистрируются кросс-пики между протоном гидроксильной группы ОН-1, протоном Н-5' и углеродом С1 при 160 м.д., а также между протонами гидроксильной группы ОН-1, Н-5', Н-4 и углеродом С2 при 107 м.д.

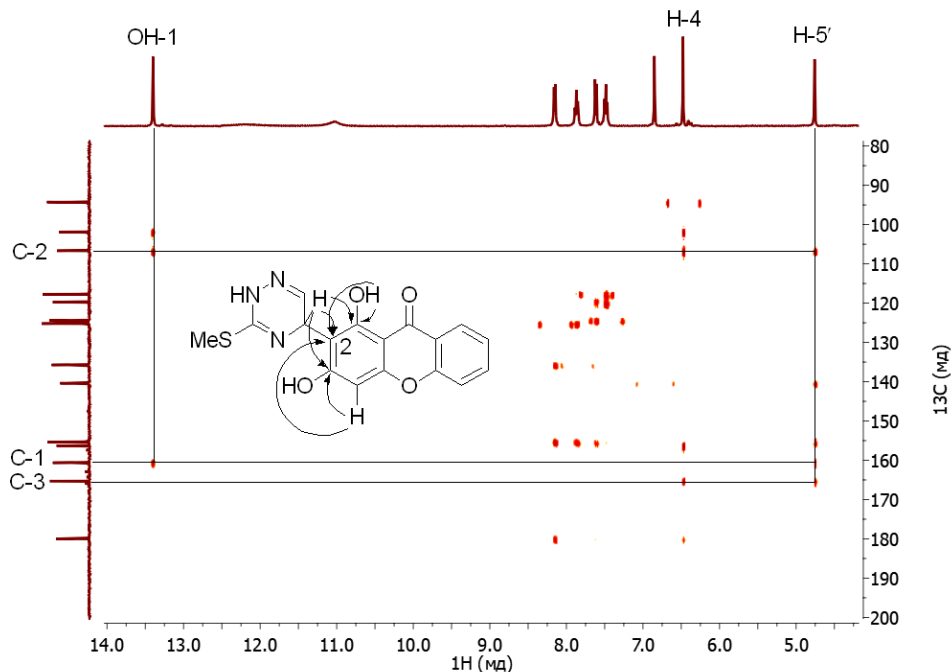


Рисунок 2.12

В то же время, взаимодействие 1,3-диметоксиксантона **51'** с азинами **2a** и **3a** в присутствии 3 эквивалентов MeSO_3H в уксусной кислоте при комнатной температуре протекает региоселективно с образованием С-4 σ^{H} -аддуктов **54**, которые в последующем окисляются под действием TCQ или DDQ до продуктов нуклеофильного замещения водорода **55** с выходами 51-78% по двум стадиям.

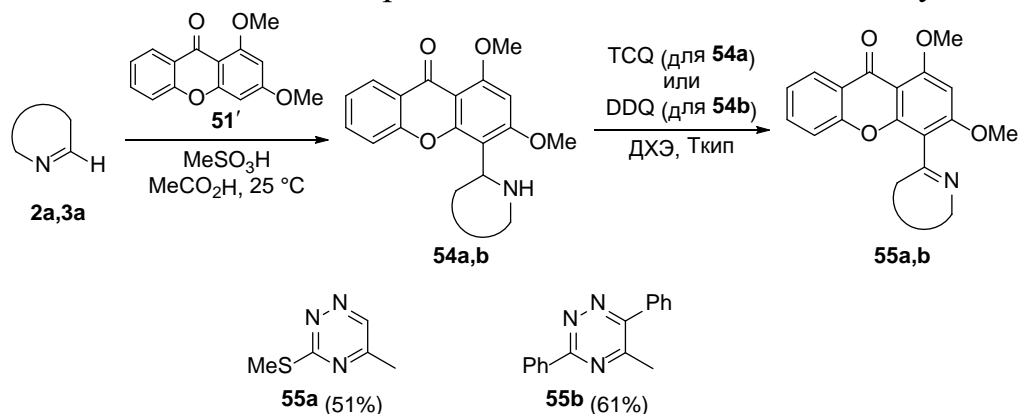


Схема 2.18

Для того чтобы понять природу региоселективности в вышеописанных процессах мы провели компьютерные расчеты электронной плотности ВЗМО ксантонов **51** и **51'**. Как видно из Рисунка 2.15, в обоих случаях атом углерода С4 вносит больший вклад в образование ВЗМО, однако в случае

1,3-дигидроксиксантона **51** углерод C2 имеет более отрицательный заряд по сравнению с атомом углерода C-4. В связи с чем можно предположить, что в случае ксантона **51'** протекание реакции контролируется орбитальным взаимодействием реагентов, а в случае ксантона **51** – наблюдается конкуренция орбитального и зарядового контроля, что приводит к образованию смеси изомеров.

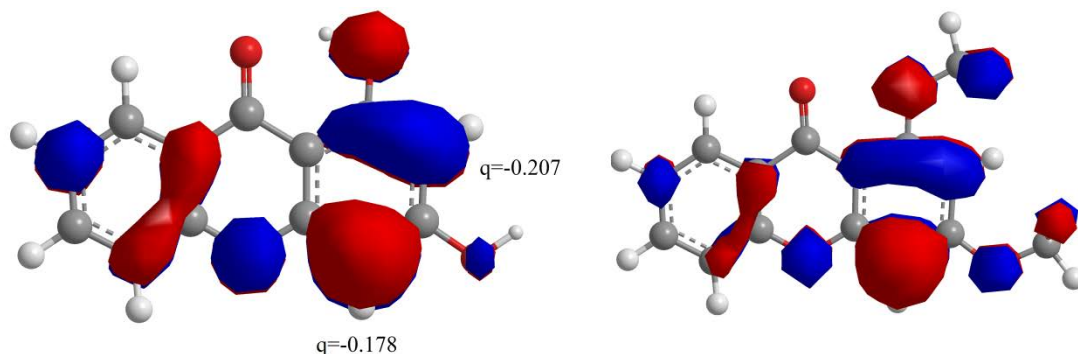


Рисунок 2.13. Контуры расчетных ВЗМО 1,3-дигидроксиксантона **51** (слева) и 1,3-диметоксиксантона **51'** (справа)

2.2.4 Нуклеофильное замещение водорода под действием 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридона

Акридон представляет собой ближайший азааналог ксантоновой системы. Мы обнаружили, что замена кислородного гетероатома в ксантоне на азот (1,3-дигидроксиакридин-9(10*H*)-он **56**) полностью изменяет региоселективность реакций окислительного сочетания с азинами. В частности, 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10*H*)-он **56'**, обнаруженный в растениях рода *Rutaceae*, реагирует с 1,2,4-триазидами **3a,c,f** в присутствии метансульфоновой кислоты в уксусной кислоте, давая σ^H -аддукты **57**, которые в последующем подвергаются окислению под действием хлоранила при кипячении в высококипящих растворителях (диоксан) с образованием продуктов нуклеофильного замещения водорода **58a-d**. Отдельно отметим, что изомерный продукт нами не наблюдался.

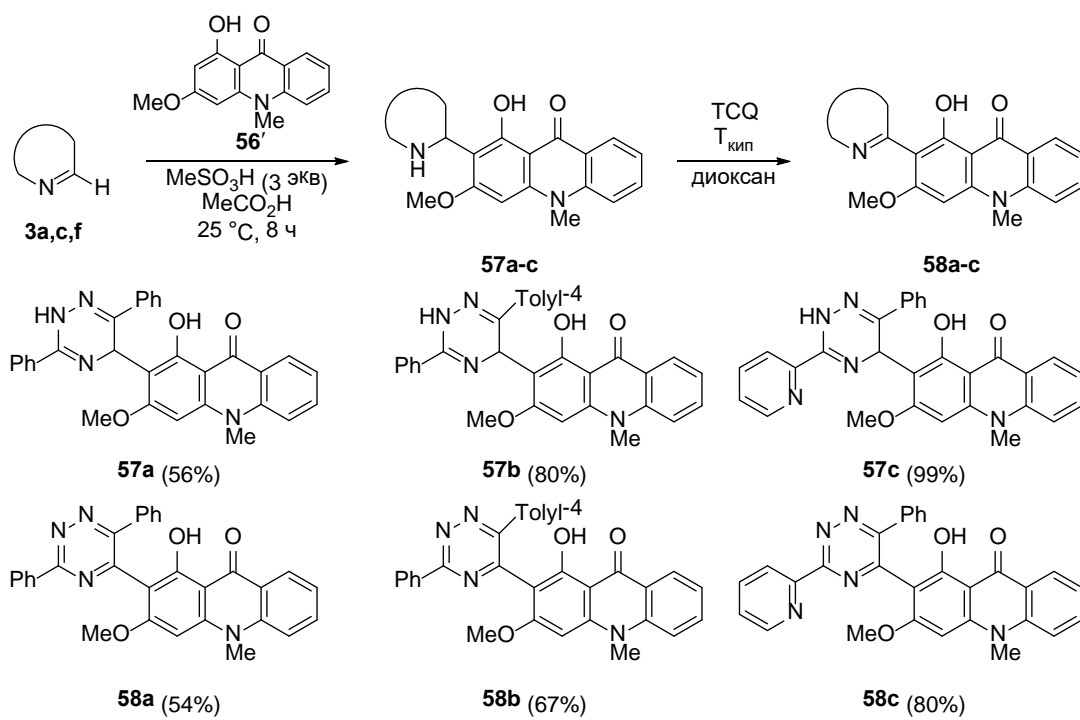


Схема 2.19

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц) и ^{19}F (376,5 МГц) записаны на спектрометре Bruker AVANCE II (400 MHz) в CDCl_3 , DMCO-d_6 и смеси $\text{DMCO-d}_6:\text{CCl}_4$ (1:1), химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) в δ -шкале относительно внутреннего стандарта TMS. Отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполнено при помощи 2D ^1H - ^{13}C HSQC и HMBSC экспериментов. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц; мультиплетность обозначается как с (синглет), д (дублет), дд (дублет дублетов), т (триплет), дт (дублет триплетов), квин (квинтет), уш. с (уширенный сигнал) и м (мультиплет).

ИК-спектры записаны на ИК-Фурье-спектрометре Bruker Alpha (ATR, ZnSe); Частоты поглощения приведены в cm^{-1} .

Элементный анализ проведен на приборе «Perkin Elmer 2400-II CHNS/O».

Рентгеноструктурные данные получены на дифрактометре Xcalibur S CCD (графитный монохроматор, $\omega/2\theta$ -сканирование, Mo K α излучение, $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). Структуры соединений расшифрованы прямым методом с использованием программного обеспечения SHELXS-97.

Потенциал окисления $E_{1/2}$ измерен методом циклической вольтамперометрии на приборе Autolab PGSTAT 128N. Соединения исследованы в растворе сухого и деаэрированного ацетонитрила при концентрации $5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ с добавкой 0.1 M Bu_4NBF_4 при комнатной температуре в трех-электродной системе (платиновый дисковый электрод [$d=2 \text{ мм}$] – основной электрод, стеклянный углеродный электрод – вспомогательный, Ag/AgNO $_3$ электрод – электрод сравнения). Трифторметансульфо кислота использовалась для достижения кислой среды. Скорость записи была 100 мВ/с .

Ход реакции контролировался с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254. Очистка и разделение продуктов проводилась методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (Sigma-Aldrich, 230-400 mesh) или Al $_2$ O $_3$ (Macherey-Nagel, Aluminum oxide 90 neutral, activity 1).

Исходные 5,7-дигидроксикумарины **1f-j** [78–80], 3-алкилтиотриазины **2a** [81], 6-арил-триазин-3-он **2b,f** [82], 3,6-дифенилтриазин **3a** [83], азолопиримидины **9b,c** [84,85], хиноксалон **15a,b** [86,87], птеридоны **20a,b** [88], 1-никотиноилбензотриазол [89], 1,3-дигидрокси-ксантон **51** [90] и акридин-9(10*H*)-он **56** [91] получены по известным процедурам.

Общая процедура получения соединений **1'a,c-g**, **51'**, **56'**

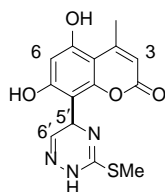
К раствору *m*-дигидрокси-бензопирона **1a,c-g**, ксантона **51** или акридона **56** (1 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляют прокаленный карбонат калия (345 мг, 2.5 ммоль) и диметилсульфат (237 мкл, 2.5 ммоль) и смесь нагревают при интенсивном перемешивании с обратным холодильником в течение 8 часов,

охлаждают и выливают в 10% раствор аммиака. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе с получением *m*-диметоксипроизводных **1'a,c-g**, **51'**. В случае акридона **56** образуется исключительно 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10*H*)-он **56'**. Физические характеристики полученных соединений **1'a,c-g**, **51',56'** соответствуют опубликованным ранее работам [91–95].

Синтез соединений **4a-e** и **5a-e**

К метанольному раствору (15 мл) или суспензии **1a-e** (1 ммоль) и **2a** или **2b** (1 ммоль) осторожно добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 мл, 8 ммоль). Смесь нагревают при перемешивании в течение 4 часов, при этом наблюдают растворение исходных веществ с последующим осаждением продукта (для **5a-e**). В случае продуктов **4a-e** реакцию смесь выливают в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Осадок отфильтровывают, кипятят с ацетоном и сушат при 100°C.

5,7-Дигидрокси-4-метил-8-(3-(метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-хромен-2(2*H*)-он **4a**



Выход 78%, светло-бежевый порошок, т.пл. 235–237°C.

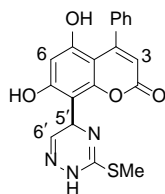
^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м.д.: 2.33 (с, 3H, SCH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3), 4.71 (с, 1H, C5'H), 5.87 (с, 1H, C3H), 6.32 (с, 1H, C6H), 6.81 (с, 1H, C6'H), 10.55 (уш. с, 1H, NH), 11.01 (уш.с, 1H, OH), 11.40 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d_6), δ , м.д.: 13.1 (SCH_3), 23.7 (CH_3), 51.8 (C5'), 99.4 (C6), 102.3 (C4a), 102.7 (C8), 108.7 (C3), 140.9 (C6'), 154.1 (C8a), 155.2 (C5), 155.3 (C3'), 157.1 (C4), 159.6 (C2), 160.5 (C7).

ИК спектр, cm^{-1} : 1721, 1686, 1601, 1567, 1360.

Найдено, %: C, 52.73; H, 4.28; N, 13.13. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C, 52.66; H, 4.10; N, 13.16.

5,7-Дигидрокси-4-фенил-8-(3-(метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-хромен-2(2*H*)-он **4b**



Выход 71%, светло-бежевый порошок, т.пл. 179–182°C.

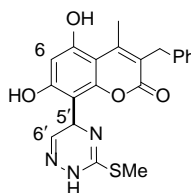
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.34 (с, 3H, SCH₃), 4.78 (с, 1H, C5'H), 5.78 (с, 1H, C3H), 6.23 (с, 1H, C6H), 6.88 (с, 1H, C6'H), 7.32–7.37 (м, 5H, Ph), 10.14 (с, 1H, NH), 10.98 (с, 1H, OH), 11.41 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1 (SCH₃), 51.5 (C5'), 99.3 (C6), 100.8 (C4a), 103.3 (C8), 110.1 (C3), 127.29, 127.34, 127.8 (C_м, C_п, C_о), 139.8 (C_{unco}), 140.8 (C6'), 154.4 (C8a), 155.1 (C3'), 156.3 (C4), 156.2 (C5), 159.4 (C2), 161.1 (C7).

ИК спектр, см⁻¹: 1693, 1592, 1550, 1493, 1360.

Найдено, %: С, 59.90; Н, 4.00; N, 11.14. C₁₉H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С, 59.83; Н, 3.96; N, 11.02.

3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-8-(3-(метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-хромен-2(2H)-он 4с



Выход 83%, светло-бежевый порошок, т.пл. 198–201°C.

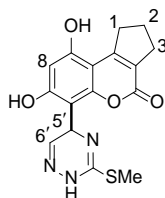
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, SCH₃), 2.56 (с, 3H, CH₃), 3.89 (с, 2H, CH₂), 4.72 (C5'H), 6.23 (с, 1H, C6H), 6.71 (с, 1H, C6'H), 7.10–7.23 (м, 5H, Ph), 10.25 (уш.с, 1H, NH), 11.11 (уш.с, 1H, OH), 11.53 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1 (SCH₃), 19.5 (CH₃), 31.6 (CH₂), 51.8 (C5'), 99.0 (C6), 102.4 (C4a), 102.7 (C8), 118.2 (C3), 126.1 (C_п), 127.9 (C_о), 128.5 (C_м), 139.6 (C_{unco}), 140.0 (C6'), 150.6 (C4), 154.2 (C8a), 155.6 (C3'), 157.1 (C5), 158.8 (C7), 160.5 (C2).

ИК спектр, см⁻¹: 1683, 1600, 1565, 1409, 1387.

Найдено, %: С, 61.74; Н, 4.75; N, 10.39. C₂₁H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: С, 61.60; Н, 4.68; N, 10.26.

7,9-Дигидрокси-6-(3-(метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-2,3-дигидроциклопента[с]хромен-4(1H)-он 4d



Выход 97%, светло-бежевый порошок, т.пл. 228–230 °С.

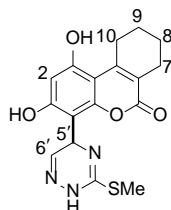
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.95–2.02 (м, 2H, C2H₂), 2.33 (с, 3H, SCH₃), 2.57–2.61 (м, 2H, C3H₂), 3.20–3.24 (м, 2H, C1H₂), 4.70 (д, $^3J=1.2$ Гц, 1H, C5'H), 6.28 (с, 1H, C8H), 6.80 (д, $^3J=1.2$ Гц, 1H, C6'H), 10.41 (уш.с, 1H, NH), 11.01 (уш.с, 1H, OH), 11.29 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1 (S $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.3 (C2), 28.9 (C3), 35.8 (C1), 51.9 (C5'), 98.9 (C8), 101.5 (C9a), 102.5 (C6), 120.0 (C3a), 140.1 (C6'), 154.2 (C5a), 155.3 (C9), 155.6 (C3'), 156.5 (C9b), 159.0 (C4), 160.0 (C7).

ИК спектр, cm^{-1} : 1668, 1595, 1564, 1417, 1392.

Найдено, %: С, 55.60; Н, 4.47; N, 12.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 55.64; Н, 4.38; N, 12.17.

1,3-Дигидрокси-4-(3-(метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-6-он 4е



Выход 86%, светло-бежевый порошок, т.пл. 210–213 °С.

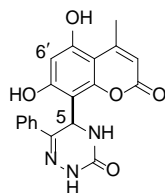
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 (уш.с, 4H, $\text{C}_8\text{H}_2 + \text{C}_9\text{H}_2$), 2.35 (уш.с, 5H, SCH_3 , C_7H_2), 3.03 (уш.с, 2H, C_{10}H_2), 4.69 (д, $^3J = 1.0$ Гц, 1H, $\text{C}_5'\text{H}$), 6.28 (с, 1H, C_2H), 6.80 (д, $^3J = 1.0$ Гц, 1H, $\text{C}_6'\text{H}$), 10.36 (уш.с, 1H, NH), 11.06 (уш.с, 1H, OH), 11.26 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1 (S $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.8 (C8), 21.7 (C9), 24.0 (C7), 29.2 (C10), 51.9 (C5'), 99.6 (C2), 102.0 (C10b), 102.2 (C4), 116.0 (C6a), 141.1 (C6'), 150.1 (C10a), 152.1 (C4a), 155.5 (C3'), 156.4 (C1), 159.0 (C6), 160.3 (C3).

ИК спектр, cm^{-1} : 1658, 1595, 1565, 1410, 1391.

Найдено, %: С, 56.93; Н, 4.90; N, 11.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 56.81; Н, 4.77; N, 11.69.

5-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он 5а



Выход 85%, белый порошок, т.пл. 290–292 °С разл.

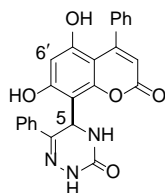
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.48 (д, 4J 1 Гц, 3H, CH_3), 5.87 (д, 4J 1 Гц, 1H, $\text{C}_3'\text{H}$), 6.20 (с, 1H, C_5H), 6.29 (с, 1H, $\text{C}_6'\text{H}$), 6.94 (уш.с, 1H, N_4H), 7.22–7.25 (м, 3H, H_{Ph}), 7.55–7.57 (м, 2H, H_{Ph}), 10.05 (с, 1H, N_2H), 10.56 (уш.с, 1H, OH), 10.76 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6 (CH_3), 45.8 (C5), 95.4 (C6'), 101.9 (C4a'), 106.6 (C8'), 108.6 (C3'), 125.0 (C_o), 128.1 (C_m), 128.4 (C_n), 135.3 (C_{unco}), 139.0 (C6), 149.7 (C3), 155.2 (C4'), 157.3 (C5'), 158.0 (C8a'), 159.3 (C7'), 160.0 (C2').

ИК спектр, cm^{-1} : 1696, 1664, 1550, 1356.

Найдено, %: С, 62.40; Н, 3.99; N, 11.67. $C_{19}H_{15}N_3O_5$. Вычислено, %: С, 62.46; Н, 4.14; N, 11.50.

5-(5,7-Дигидрокси-2-оксо-4-фенил-2*H*-хромен-8-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он 5b



Выход 93%, белый порошок, т.пл. 235–240°C.

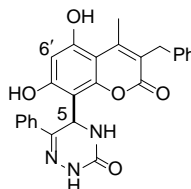
1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.87 (с, 1H, C3'H), 6.20 (с, 1H, C5H), 6.29 (с, 1H, C6'H), 7.14 (с, 1H, N4H), 7.19–7.40 (м, 7H, H_{Ph}), 7.55–7.57 (м, 3H, H_{Ph}), 10.04 (уш.с, 1H, N2H), 10.56 (уш.с, 1H, OH), 10.75 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 45.6 (C5), 98.8 (C6'), 101.9 (C4a'), 106.6 (C8'), 108.7 (C3'), 125.0 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 127.4 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 135.3 (C_{Ph}), 139.0 (C6), 139.6 (C_{Ph}), 149.7 (C3), 155.3 (C8a'), 157.3 (C4'), 157.4 (C5'), 157.8 (C7'), 159.6 (C2').

ИК спектр, cm^{-1} : 1702, 1660, 1592, 1555, 1357.

Найдено, %: С, 67.38; Н, 4.12; N, 9.76. $C_{24}H_{17}N_3O_5$. Вычислено, %: С, 67.44; Н, 4.01; N, 9.83.

5-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он 5c



Выход 79%, белый порошок, т.пл. > 300°C разл.

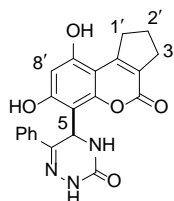
1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.55 (с, 3H, CH_3), 3.90 (с, 2H, CH_2), 6.20 (с, 1H, C5H), 6.27 (с, 1H, 6'H), 7.09–7.26 (м, 8H, N4H, $5H_{Ph}$, $2H_{Ph'(o)}$), 7.55–7.57 (м, 3H, $H_{Ph'(m)}+H_{Ph'(p)}$), 10.10 (уш.с, 1H, N2H), 10.45 (уш.с, 1H, OH); 10.62 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.4 (CH_3), 31.6 (CH_2), 45.5 (C5), 99.1 (C6'), 101.9 (C4a'), 106.4 (C8'), 118.2 (C3'), 124.8 (C_{Ph}), 126.0 (C_{Ph}), 127.3 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 128.3 (C_{Ph}), 135.2 (C_{unco} '), 138.9 (C6); 139.6 (C_{unco}), 149.8 (C3), 150.1 (C4'), 151.8 (C8a'), 157.4 (C5'), 157.7 (C7'), 160.0 (C2').

ИК спектр, cm^{-1} : 1670, 1656, 1622, 1314.

Найдено, %: С, 68.54; Н, 4.74; N, 9.30. $C_{26}H_{21}N_3O_5$. Вычислено, %: С, 68.56; Н, 4.65; N, 9.23.

5-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он 5d



Выход 67%, белый порошок, т.пл. > 300°C разл.

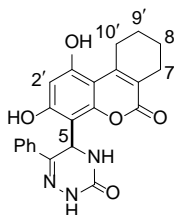
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.93–2.01 (м, 2H, C2'H₂), 2.59–2.63 (м, 2H, C3'H₂), 3.16–3.20 (м, 2H, C1'H₂), 6.21 (м, 1H, C5H), 6.27 (с, 1H, C8'H), 7.16 (с, 1H, N4H), 7.20–7.26 (м, 2H, H_o), 7.55–7.57 (м, 3H, H_m+H_p), 10.04 (д, 5J 1.7 Гц, 1H, N2H), 10.44 (уш.с, 1H, OH), 10.64 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.3 (C2'), 28.9 (C3'), 35.8 (C1'), 45.6 (C5), 98.3 (C8'), 99.5 (C9a'), 106.3 (C6'), 119.8 (C3a'), 124.9 (C_o), 128.1 (C_m), 128.3 (C_n), 135.3 (C_{unco}), 139.0 (C6), 149.8 (C3), 150.1 (C9b'), 151.8 (C5a'), 155.9 (C9'), 157.8 (C7'), 160.1 (C4').

ИК спектр, cm^{-1} : 1658, 1620, 1562, 1315.

Найдено, %: С, 64.55; Н, 4.30; N, 10.63. C₂₁H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: С, 64.45; Н, 4.38; N, 10.74.

5-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он 5e



Выход 69%, белый порошок, т.пл. > 300°C разл.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62 (уш.с, 4H, C8'H₂+C9'H₂), 2.36 (уш.с, 2H, C7'H₂), 2.98 (уш.с, 2H, C10'H₂), 6.20 (с, 1H, C5H), 6.28 (с, 1H, C2'H), 7.14 (с, 1H, N4H), 7.20–7.26 (м, 2H, H_o), 7.55–7.58 (м, 3H, H_m+H_p), 10.03 (уш.с, 1H, N2H), 10.39 (уш.с, 1H, OH), 10.55 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8 (C8'), 21.8 (C9'), 24.0 (C7'), 29.3 (C10'), 45.5 (C5), 99.1 (C2'), 101.9 (C10b'), 106.3 (C4'), 116.1 (C6a'), 125.0 (C_o), 128.1 (C_m), 128.3 (C_n), 135.3 (C_{unco}), 139.1 (C6), 149.7 (C3), 150.2 (C10a'), 151.8 (4a'), 156.7 (C1'), 157.8 (C3'), 158.7 (C6').

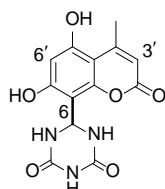
ИК спектр, cm^{-1} : 1672, 1652, 1620, 1563, 1313.

Найдено, %: С, 65.02; Н, 4.90; N, 10.31. C₂₂H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С, 65.18; Н, 4.72; N, 10.37.

Синтез соединений ба-е

5,7-Дигидроксикумарин **1a-e** (1 ммоль) и триазин **2c** (1 ммоль) растворяют в 10 мл $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и 10 мл CHCl_3 , и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем к реакционной смеси добавляют изопропанол (15 мл), полученную смесь охлаждают и осадок отфильтровывают. Продукт **6a-e** перекристаллизовывают из 1,4-диоксана и сушат при 100°C в течение 4 часов.

6-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-1,3,5-триазин-2,4-дион
6a



Выход 55%, розовый порошок, т.пл. $289\text{--}291^\circ\text{C}$ разл.

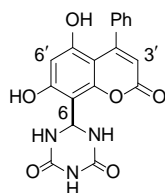
^1H ЯМР (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 2.51 (с, 3H, CH_3), 5.90 (с, 1H, C3'H), 6.11 (с, 1H, C6H), 6.36 (с, 1H, C6'H), 7.52 (с, 2H, N1H , N5H), 9.12 (с, 1H, N3H), 10.65 (с, 1H, OH), 10.70 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 23.7 (CH_3), 55.4 (C6), 99.1 ($\text{C6}'$), 101.8 ($\text{C4a}'$), 106.2 ($\text{C8}'$), 108.7 ($\text{C3}'$), 152.2 (C2 , C4), 154.2 ($\text{C8a}'$), 155.3 ($\text{C4}'$), 157.6 ($\text{C5}'$), 159.4 ($\text{C7}'$), 160.0 ($\text{C2}'$).

ИК спектр, cm^{-1} : 1704, 1664, 1610, 1575, 1360.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$ Вычислено, %: C, 51.15; H, 3.63; N, 13.77. Найдено, %: C, 51.19; H, 3.58; N, 13.69.

6-(5,7-Дигидрокси-4-фенил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-1,3,5-триазин-2,4-дион
6b



Выход 61%, светло-розовый порошок, т.пл. $240\text{--}244^\circ\text{C}$.

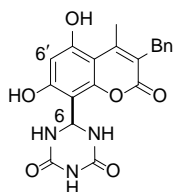
^1H ЯМР (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 5.79 (с, 1H, C3'H), 6.10 (с, 1H, C6H), 6.25 (с, 1H, C6'H), 7.29–7.40 (м, 5H, H_{Ph}), 7.55 (с, 2H, N1H , N5H), 9.13 (с, 1H, N3H), 10.09 (с, 1H, OH), 10.79 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 55.3 (C6), 99.0 ($\text{C6}'$), 100.9 ($\text{C4a}'$), 106.1 ($\text{C8}'$), 109.6 ($\text{C3}'$), 126.0 (C_{Ph}), 127.2 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 139.5 (C_{unco}), 152.4 (C2 , C4), 154.3 ($\text{C8a}'$), 156.1 ($\text{C4}'$), 157.0 ($\text{C5}'$), 159.2 ($\text{C7}'$), 160.1 ($\text{C2}'$).

ИК спектр, cm^{-1} : 1700, 1659, 1615, 1365.

Вычислено, %: C, 58.86; H, 3.57; N, 11.44. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$. Найдено, %: C, 58.72; H, 3.68; N, 11.34.

6-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-1,3,5-триазин-2,4-дион бс



Выход 64%, светло-розовый порошок, т.пл. > 300°C разл.

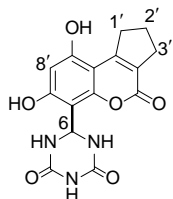
¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.54 (с, 3H, C'H₃), 3.91 (уш.с, 2H, C'H₂), 6.12 (с, 1H, C6H), 6.37 (с, 1H, C6'H), 7.15–7.19 (м, 3H, H_p+H_o), 7.25–7.29 (м, 2H, H_m), 7.51 (уш.с, 2H, N1H, N5H), 9.11 (уш.с, 1H, N3H), 10.60 (с, 1H, OH), 10.61 (с, 1H, OH).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 19.1 (C'H₃), 31.5 (C'H₂), 55.3 (C6), 99.4 (C6'), 102.1 (C4a'), 105.4 (C8'), 118.0 (C3'), 125.6 (C_n'), 127.6 (C_m'), 128.1 (C_o'), 139.4 (C_{unco}'), 150.1 (C4'), 152.3, 152.6 (C2, C4), 157.1 (C5'), 158.8 (C7'), 160.3 (C2').

ИК спектр, см⁻¹: 1696, 1667, 1620, 1589.

Вычислено, %: C, 60.76; H, 4.33; N, 10.63. C₂₀H₁₇N₃O₆. Найдено, %: C, 60.60; H, 4.49; N, 10.80.

6-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-дион бd



Выход 55%, розовый порошок, т.пл. > 300°C разл.

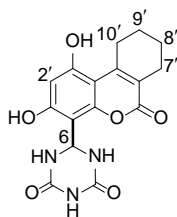
¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.99–2.07 (м, 2H, C2'H₂), 2.62–2.66 (м, 2H, C3'H₂), 3.24–3.28 (м, 2H, C1'H₂), 6.10 (с, 1H, C6H), 6.30 (с, 1H, C8'H), 7.42 (с, 2H, N1H, N5H), 8.98 (с, 1H, N3H), 10.30 (с, 1H, OH), 10.46 (уш.с, 1H, OH).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 22.3 (C2'), 28.9 (C3'), 35.8 (C1'), 55.4 (C6), 99.0 (C8'), 101.7 (C9a'), 106.2 (C6'), 120.1 (C3a'), 152.3 (C2, C4), 154.1 (C5a'), 155.7 (C9'), 156.3 (C9b'), 159.2 (C7'), 160.1 (C4').

ИК спектр, см⁻¹: 1712, 1693, 1660, 1574, 1392.

Найдено, %: C, 54.29; H, 4.08; N, 12.70. C₁₅H₁₃N₃O₆. Вычислено, %: C, 54.38; H, 3.96; N, 12.68.

6-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-бензо[с]хромен-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-дион бе



Выход 52%, розовый порошок, т.пл. > 300°C разл.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.69 (уш.с, 4H, C8'H₂+C9'H₂), 2.38 (уш.с, 2H, C7'H₂), 3.06 (уш.с, 2H, C10'H₂), 6.12 (с, 1H, C6H), 6.30 (с, 1H, C2'H), 7.37 (с, 2H, N1H, N5H), 8.92 (с, 1H, N3H), 10.21 (с, 1H, OH), 10.30 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.9 (C8'), 21.8 (C9'), 24.0 (C7'), 29.3 (C10'), 55.5 (C6), 99.4 (C2'), 101.9 (C10b'), 106.0 (C4'), 116.2 (C6a'), 152.4 (C2, C4), 154.0 (C4a'), 154.9 (C10a'), 157.3 (C1'), 159.2 (C3'), 160.1 (C6').

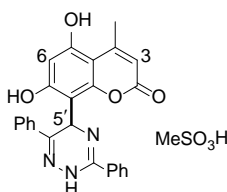
ИК спектр, cm^{-1} : 1710, 1690, 1575, 1391.

Вычислено, %: C, 55.65; H, 4.38; N, 12.17. C₁₆H₁₅N₃O₆. Найдено, %: C, 55.49; H, 4.53; N, 12.18.

Синтез соединений 7а-е

К 15 мл уксусной кислоты добавляют **1а-е** (1 ммоль), **3а** (1 ммоль) и MeSO₃H (195 мкл, 3 ммоль). Смесь оставляют на 24–72 часа, до прекращения осаждения продукта. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат при 100°C, получая чистый **7а-е**.

8-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-дигидрокси-4-метил-2H-хромен-2-он метансульфонат 7а



Выход 90%, светло-желтые иглы, т.пл. 233–235°C.

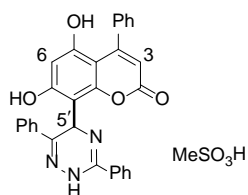
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.36 (с, 3H, CH₃SO₃⁻), 2.46 (с, 3H, CH₃), 5.93 (с, 1H, C3H), 6.44 (с, 1H, C6H), 6.66 (с, 1H, C5'H), 7.38–7.48 (м, 3H, H_p'+H_o'), 7.63–7.67 (м, 2H, H_m'), 7.75–7.85 (м, 5H, Ph'), 11.01 (с, 1H, C5-OH), 11.08 (с, 1H, NH), 11.44–11.54 (уш.с, 1H, C7'-OH), 13.44 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.7 (CH₃), 39.5 (CH₃SO₃⁻), 42.4 (C5'), 99.5 (C6), 102.9 (C4a), 105.0 (C8), 109.3 (C3), 125.1 (C_{unco}'), 125.9 (C_m'), 128.1 (C_o'), 128.7 (C_o'), 129.3 (C_m'), 131.3 (C_n'), 132.8 (C6'), 134.1 (C_n'), 148.8 (C_{unco}'), 152.7 (C3'), 154.8 (C8a), 155.6 (C4), 158.9 (C5), 158.9 (C2), 159.4 (C7).

ИК спектр, cm^{-1} : 1696, 1603, 1558, 1189.

Найдено, %: C, 59.79; H, 4.40; N, 8.14. C₂₆H₂₃N₃O₇S. Вычислено, %: C, 59.88; H, 4.45; N, 8.06.

8-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-дигидрокси-4-фенил-2H-хромен-2-он метансульфонат 7b



Выход 93%, светло-желтые иглы, т.пл. 235–236°C.

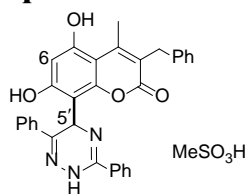
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.30 (с, 3H, CH_3SO_3^-), 5.83 (с, 1H, C3H), 6.32 (с, 1H, C6H), 6.71 (с, 1H, C5'H), 7.23–7.39 (м, 5H, Ph), 7.41–7.53 (м, 3H, Ph), 7.62–7.71 (м, 2H, Ph), 7.75–7.86 (м, 3H, Ph), 7.87–7.93 (м, 2H, Ph), 10.58 (с, 1H, C5-OH), 11.11 (с, 1H, NH), 11.40–11.55 (уш.с, 1H, C7'OH), 13.49 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 39.5 (CH_3SO_3^-), 42.3 (C5'), 98.7 (C6), 100.9 (C4a), 104.7 (C8), 110.3 (C3), 125.1 (C_{unco}), 126.0 (C_M), 127.3 (C_M , C_O), 127.9 (C_P), 128.1 (C_O), 128.8 (C_M), 129.3 (C_O), 131.4 (C_N), 132.8 (C6'), 134.1 (C_N), 139.3 (C_{unco}), 148.3 (C_{unco}), 152.7 (C3'), 154.5 (C8a), 156.3 (C4), 158.0 (C5), 158.7 (C2), 159.3 (C7).

ИК спектр, cm^{-1} : 1690, 1601, 1547, 1370, 1241.

Найдено, %: С, 63.95; Н, 4.28; N, 7.08. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С, 63.80; Н, 4.32; N, 7.20.

3-Бензил-8-(3,6-дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-дигидрокси-4-метил-2H-хромен-2-он метансульфонат 7c



Выход 92%, светло-желтые иглы, т.пл. 218–220°C.

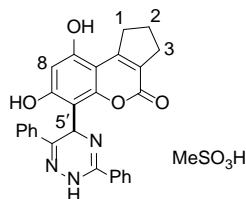
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, CH_3SO_3^-); 2.49 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 2H, CH_2), 6.43 (с, 1H, C6H), 6.65 (с, 1H, C5'H), 7.13–7.17 (м, 3H, Ph), 7.20–7.26 (м, 2H, Ph), 7.37–7.47 (м, 3H, Ph), 7.60–7.66 (м, 2H, Ph), 7.74–7.80 (м, 3H, Ph), 7.80–7.85 (м, 2H, Ph), 10.90–11.00 (уш.с, 1H, C5-OH), 11.03 (с, 1H, NH), 11.30–11.50 (уш.с, 1H, C7-OH), 13.41 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.5 (CH_3), 31.6 (CH_2), 39.6 (CH_3SO_3^-), 42.3 (C5'), 99.3 (C6), 102.1 (C4a), 104.3 (C8), 118.4 (C3), 125.1 (C_{unco}), 126.0 (C_M), 126.0 (C_N), 127.8 128.0 (C_O , C_{Ph}), 128.4 (C_{Ph}), 128.8 (C_O), 129.3 (C_M), 131.3 (C_N), 132.8 (C6'), 134.1 (C_N), 139.4 (C_{unco}), 148.8 (C_{unco}), 150.8 (C4), 152.7 (C3'), 154.7 (C8a), 158.6 (C5), 159.9 (C7); 160.0 (C2).

ИК спектр, cm^{-1} : 1682, 1611, 1557, 1174, 1133.

Найдено, %: С, 64.69; Н, 4.88; N, 6.92. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С, 64.80; Н, 4.78; N, 6.87.

6-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-7,9-дигидрокси-2,3-дигидроциклопента[с]хромен-4(1*H*)-он метансульфонат 7d



Выход 87%, светло-желтые иглы, т.пл. 238–240°C.

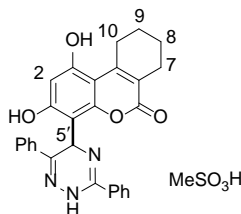
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.90–2.00 (уш.с, 2H, C2H₂), 2.35 (с, 3H, CH_3SO_3^-), 2.55–2.60 (уш.с, 2H, C3H₂), 3.13–3.22 (уш.с, 2H, C1H₂), 6.41 (с, 1H, C6H), 6.66 (с, 1H, C5'H), 7.38–7.47 (м, 3H, Ph), 7.60–7.70 (м, 2H, Ph), 7.70–7.90 (м, 5H, Ph), 10.86 (с, 1H, C5-OH), 11.08 (с, 1H, NH), 11.30–11.40 (уш.с, 1H, C7-OH), 13.45 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.2 (C2), 28.9 (C3), 35.81 (C1), 39.5 (CH_3SO_3^-), 42.4 (C5'), 98.2 (C6), 101.6 (C4a), 104.5 (C8), 120.3 (C3), 125.1 (C_{unco}'), 125.9 (C_{unco}'), 128.1 (C_o'), 128.7 (C_o'), 129.3 (C_m'), 131.3 (C_n'), 132.8 (C6'), 134.1 (C_n'), 148.7 (C_{Ph}), 152.6 (C3'), 154.8 (C8a), 156.8 (C4), 157.4 (C5), 159.8 (C7).

ИК спектр, см^{-1} : 1696, 1609, 1576, 1240, 1168.

Найдено, %: С, 64.69; Н, 4.88; N, 6.92. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С, 61.42; Н, 4.60; N, 7.67.

4-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-1,3-дигидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-бензо[с]хромен-6-он метансульфонат 7e



Выход 88%, светло-желтые иглы, т.пл. 234–237°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53–1.68 (уш.с, 4H, C8H₂ + C9H₂), 2.30–2.37 (уш.с, 5H, C7H₂, CH_3SO_3^-), 2.94–3.02 (уш.с, 2H, C10'H), 6.41 (с, 1H, C2H), 6.64 (с, 1H, C5H), 7.39–7.46 (м, 3H, Ph'), 7.62–7.67 (м, 2H, Ph'), 7.75–7.86 (м, 5H, Ph'), 10.82 (с, 1H, C1-OH), 11.07 (с, 1H, NH), 11.16–11.40 (уш.с, 1H, C3-OH), 13.42 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.7 (C8), 21.6 (C9), 24.0 (C7), 29.3 (C10), 39.5 (CH_3SO_3^-), 42.3 (C5'), 98.9 (C2), 102.4 (C10b), 104.3 (C4), 116.4 (C6a), 125.1 (C_{unco}'), 125.9 (C_m'), 128.0 (C_o'), 128.7 (C_o'), 129.3 (C_m'), 131.2 (C_n'), 132.8 (C6'), 134.1 (C_n'), 148.8 (C_{unco}'), 150.5 (C10a), 152.6 (C3'), 154.7 (C8a), 158.2 (C1), 159.7 (C6), 159.8 (C7).

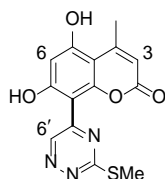
ИК спектр, см^{-1} : 1660, 1608, 1566, 1180, 1144.

Вычислено, %: С, 62.02; Н, 4.85; N, 7.48. $C_{29}H_{27}N_3O_7S$. Найдено, %: С, 61.89; Н, 4.90; N, 7.37.

Синтез соединений **8a-e**

К раствору **4a-e** (0.5 ммоль) в 5 мл AcOH добавляют ацетоновый раствор (4 мл) ТСQ (123 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 4 ч, охлаждают, разбавляют ацетоном (10 мл) до полного образования осадка, осадок отфильтровывают и промывают ацетоном с получением чистого **8a-e**.

5,7-Дигидрокси-4-метил-8-(3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-хромен-2(2H)-он 8a



Выход 67%, желтый порошок, т.пл. > 300 °С.

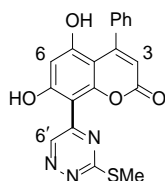
1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.53 (с, 3H, CH_3), 2.63 (с, 3H, SCH_3), 5.96 (с, 1H, C3H), 6.46 (с, 1H, C6H), 9.34 (с, 1H, C6'H), 11.1–11.5 (уш.с, 2H, 2OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.2 (SCH_3), 23.7 (CH_3), 99.1 (C6), 101.1 (C8), 102.6 (C4a), 109.6 (C3), 147.3 (C6'), 153.3 (C5'), 154.9 (C8a), 155.0 (C4), 158.9 (C2), 160.2, 160.4 (C7, C5), 171.8 (C3').

ИК спектр, cm^{-1} : 1740, 1483, 1404, 1285.

Найдено, %: С, 53.05; Н, 3.46; N, 13.30. $C_{14}H_{11}N_3O_4S$. Вычислено, %: С, 52.99; Н, 3.49; N, 13.24.

5,7-Дигидрокси-4-фенил-8-(3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-хромен-2(2H)-он 8b



Выход 58%, темно-желтый порошок, т.пл. > 300°C.

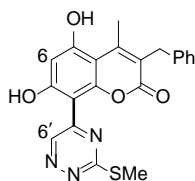
1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.64 (с, 3H, SCH_3), 5.88 (с, 1H, C3H), 6.39 (с, 1H, C6H), 7.3–7.4 (м, 5H, H_{Ph}), 9.34 (с, 1H, C6'H), 10.84 (с, 1H, OH), 11.32 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.9 (SCH_3), 99.1 (C6), 101.1 (C8), 101.2 (C4a), 110.8 (C3), 127.0 (C_m), 127.1 (C_o), 127.6 (C_n), 139.2 (C_{unco}), 146.9 (C6'), 153.0 (C5'), 155.0 (C8a), 155.7 (C4), 158.4 (C2), 159.1 (C5), 160.9 (C7), 171.5 (C3').

ИК спектр, cm^{-1} : 1745, 1728, 1576, 1527.

Найдено, %: С, 60.26; Н, 3.48; N, 11.10. $C_{19}H_{13}N_3O_4S$. Вычислено, %: С, 60.15; Н, 3.45; N, 11.08.

3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-8-(3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-хромен-2(2H)-он 8c



Выход 60%, светло-коричневый порошок, т.пл. > 300°C.

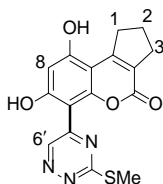
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.55 (с, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 2.62 (с, 3H, $\text{S}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 3.90 (с, 2H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 6.50 (с, 1H, C6H), 7.14–7.19 (м, 3H, Ph), 7.24–7.28 (м, 2H, Ph), 9.34 (с, 1H, C6'H), 11.23 (с, 1H, OH), 11.26 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.2 ($\text{S}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 19.5 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 31.7 ($\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 99.4 (C6), 101.0 (C8), 103.0 (C4a), 119.0 (C3), 126.0 (C_n), 127.9 (C_m), 128.4 (C_o), 139.3 (C_{unco}), 147.5 (C6'), 150.4 (C4), 153.2 (C5'), 153.4 (C8a), 159.5 (C7), 159.9 (C5), 160.2 (C2), 171.8 (C3').

ИК спектр, cm^{-1} : 1721, 1601, 1569, 1276.

Найдено, %: С, 61.99; Н, 4.27; N, 10.42. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 61.90; Н, 4.21; N, 10.31.

7,9-Дигидрокси-6-(3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,3-дигидроциклопента[с]хромен-4(1H)-он 8d



Выход 55%, светло-коричневый порошок, т.пл. > 300 °С.

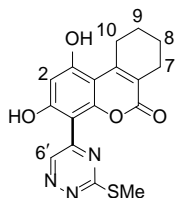
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.95–2.03 (м, 2H, $\text{C}2\text{H}_2$), 2.58–2.59 (м, 2H, $\text{C}3\text{H}_2$), 2.61 (с, 3H, $\text{S}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 3.18–3.21 (м, 2H, $\text{C}1\text{H}_2$), 6.36 (с, 1H, C8H), 9.41 (с, 1H, C6'H), 11.18 (уш.с, 1H, OH), 11.72 (уш.с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1 ($\text{S}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 22.0 (C2), 28.9 (C3), 35.8 (C1), 98.7 (C8), 99.7 (C6), 102.0 (C9a), 120.9 (C3a), 146.5 (C6'), 153.1 (C5'), 155.0 (C5a), 156.1 (C9b), 158.0 (C4), 159.2, 161.1 (C7, C9), 171.0 (C3').

ИК спектр, cm^{-1} : 1718, 1593, 1518, 1406.

Найдено, %: С, 55.89; Н, 3.91; N, 12.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 55.97; Н, 3.82; N, 12.24.

1,3-Дигидрокси-4-(3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-7,8,9,10-тетрагидробензо[с]хромен-6(6H)-он 8e



Выход 52%, светло-коричневый порошок, т.пл. > 300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.65 (уш.с, 4H, C8H₂ + C9H₂), 2.34 (уш.с, 2H, C7H₂), 2.62 (с, 3H, SCH₃), 3.03 (уш.с, 2H, C10H₂), 6.41 (с, 1H, C2H), 9.34 (с, 1H, C6'H), 11.10 (с, 1H, OH), 11.34 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.1 (SCH₃), 20.6 (C8), 21.6 (C9), 23.9 (C7), 29.2 (C10), 99.3 (C2), 100.3 (C4), 102.7 (C10b), 117.1 (C6a), 147.0 (C6'), 149.9 (C10a), 153.0, 153.3 (C4a, C5'), 159.4, 159.6 (C5, C7), 159.8 (C6), 171.4 (C3').

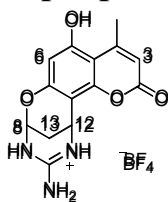
ИК спектр, cm^{-1} : 1720, 1580, 1501, 1409.

Найдено, %: С, 57.09; Н, 4.20; N, 11.84. C₁₇H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С, 57.13; Н, 4.23; N, 11.76.

Синтез соединений 10а-е-12а-е

К раствору кумарина **1а-е** (1 ммоль), пиримидина **9а-с** (1.1 ммоль) добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 мл, 8 ммоль) и нагревают реакционную смесь с обратным холодильником в течение 12 часов. Для соединений **10а,с-е**: выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат; для соединений **10b,11а-е,12а-е**: после охлаждения реакционную смесь выливают в воду, отфильтровывают осадок, выщелачивают ацетоном; в случае соединения **9b** продукт очищают при помощи градиентной колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат:гексан 1:2→1:1).

10-Амино-5-гидрокси-2-оксо-9,12-дигидро-2H,8H-8,12-метанохромено[8,7-g][1,3,5]оксадиазин-11-ий тетрафторборат **10а**



Выход 98%, белый порошок, т.пл. 296–298°С.

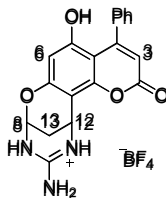
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.15 (м, 2H, C13H₂), 2.46 (д, $J=1.0$ Гц, 1H, CH₃), 4.93 (уш. с, 1H, C12H), 5.82 (уш. с, 1H, C8H), 5.98 (д, $J=1.0$ Гц, 1H, C3H), 6.28 (с, 1H, C6H), 7.08 (с, 2H, NH₂), 8.96 (уш. с, 1H, NH), 9.31 (уш. с, 1H, NH), 10.88 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6 (CH₃), 24.9 (C13), 35.7 (C12), 73.6 (C8), 99.2 (C6), 103.0 (C12a), 103.8 (C4a), 110.3 (C3), 152.8 (C6a), 153.2 (C12b), 153.6 (C10), 155.3 (C4), 157.8 (C5), 159.4 (C2).

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.11 (s, 4F, $^{10}\text{BF}_4$), -148.16 (s, 4F, $^{11}\text{BF}_4$).

Найдено, %: С, 44.87; Н, 3.64; N, 9.56. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 44.95; Н, 3.50; N, 9.61.

10-Амино-5-гидрокси-2-оксо-4-фенил-9,12-дигидро-2*H*,8*H*-8,12-метанохромено[8,7-*g*][1,3,5]оксадиазацин-11-ий тетрафторборат 10b



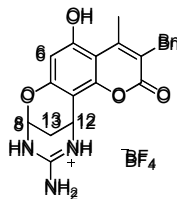
Выход 57%, белый порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.12 (м, 2H, C13H_2), 4.87 (уш. с, 1H, C12H), 5.86 (уш. с, 1H, C8H), 5.91 (с, 1H, C3H), 6.26 (с, 1H, C6H), 7.11 (с, 2H, NH_2), 7.25–7.43 (м, 5H, Ph), 9.10 (уш. с, 1H, NH), 9.40 (уш.с, 1H, NH), 10.68 (с, 1H, OH).

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.05 (s, 4F, $^{10}\text{BF}_4$), -148.11 (s, 4F, $^{11}\text{BF}_4$).

Найдено, %: С, 49.08; Н, 4.24; N, 10.24. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 49.30; Н, 4.14; N, 10.15.

10-Амино-3-бензил-5-гидрокси-4-метил-2-оксо-9,12-дигидро-2*H*,8*H*-8,12-метанохромено[8,7-*g*][1,3,5]оксадиазацин-11-ий тетрафторборат 10c



Выход 57%, белый порошок, т.пл. 275–277 $^\circ\text{C}$.

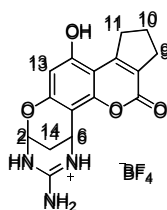
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: (м, 2H, C13H_2), 2.57 (с, 1H, CH_3), 3.94 (с, 2H, CH_2), 4.97 (уш.с, 1H, C12H), 5.83 (уш.с, 1H, C8H), 6.33 (с, 1H, C6H), 7.08 (с, 2H, NH_2), 7.18-7.27 (м, 5H, Ph), 8.96 (уш.с, 1H, NH), 9.31 (уш.с, 1H, NH), 10.87 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.5 (CH_3), 24.8 (C13), 31.8 (CH_2), 35.5 (C12), 73.5 (C8), 99.4 (C6), 102.7 (C12a), 104.1 (C4a), 119.6 (C3), 126.1 (C_n), 127.9 (C_o), 128.4 (C_m), 139.3 (C_{unco}), 150.5 (C4), 151.1 (C12b), 152.3 (C6a), 153.5 (C10), 157.5 (C5), 160.5 (C2).

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.21 (с, 4F, $^{10}\text{BF}_4$), -148.27 (с, 4F, $^{11}\text{BF}_4$).

Найдено, %: С, 54.54; Н, 4.56; N, 8.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 54.22; Н, 4.33; N, 9.03

4-Амино-12-гидрокси-8-оксо-3,6,8,9,10,11-гексагидро-2*H*-2,6-метаноциклопента[3,4]хромено[8,7-*g*][1,3,5]оксадиазацин-11-ий тетрафторборат 10d



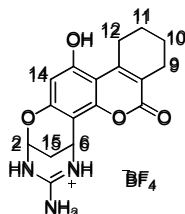
Выход 61%, белый порошок, т.пл. $>300^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.07 (уш.с, 2H, C10H $_2$), 2.16 (уш.с, 2H, C14H $_2$), 2.69 (уш.с, 2H, C9H $_2$), 3.28 (уш.с, 2H, C11H $_2$), 4.99 (уш.с, 1H, C6H), 5.79 (уш.с, 1H, C2H), 6.26 (с, 1H, C13H), 6.99 (с, 2H, NH $_2$), 8.84 (уш.с, 1H, NH), 9.28 (уш.с, 1H, NH), 10.50 (с, 1H, OH).

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.19 (с, 4F, $^{10}\text{BF}_4$), -148.33 (с, 4F, $^{11}\text{BF}_4$).

Найдено, %: С, 48.32; Н, 3.93; N, 10.25. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 48.03; Н, 3.78; N, 10.50.

4-Амино-13-гидрокси-8-оксо-3,6,9,10,11,12-гексагидро-2H,8H-2,6-метанобензо[3,4]хромено[8,7-g][1,3,5]оксадиазацин-11-ий тетрафторборат 10e



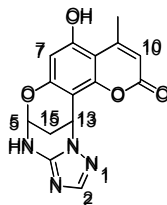
Выход 95%, белый порошок, т.пл. $286\text{--}288^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.73 (уш.с, 4H, C10H $_2$ + C11H $_2$); 2.15 (уш.с, 2H, C9H $_2$); 2.43 (уш.с, 2H, C15H $_2$); 3.09 (уш.с, 2H, C12H $_2$); 4.99 (уш.с, 1H, C6H); 5.80 (уш.с, 1H, C2H); 6.29 (с, 1H, C14H); 7.02 (с, 2H, NH $_2$); 8.86 (уш.с, 1H, NH); 9.27 (уш.с, 1H, NH); 10.51 (с, 1H, OH).

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.25 (с, 4F, $^{10}\text{BF}_4$), -148.35 (с, 4F, $^{11}\text{BF}_4$).

Найдено, %: С, 52.37; Н, 3.57; N, 9.54. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 52.20; Н, 3.69; N, 9.61.

8-Гидрокси-9-метил-4,5-дигидро-11H,13H-5,13-метанохромено[8,7-g][1,2,4]триазоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-11-он 11a



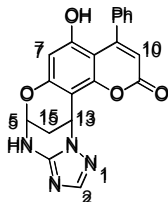
Выход 51%, белый порошок, т.пл. $254\text{--}257^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.44 (уш с, 2H, C15H $_2$), 2.49 (д, $J=0.9$ Гц, 3H, CH $_3$), 5.96 (уш с, 1H, C13H), 5.97 (уш с, 1H, C5H), 6.01 (д, $J=0.9$ Гц, 1H, C10H), 6.30 (с, 1H, C7H), 8.06 (с, 1H, C2H), 9.91 (уш с, 1H, NH), 10.94 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.5 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 24.8 (C-15), 42.6 (C13), 74.5 (C5), 99.1 (C7), 101.2 (12a), 103.4 (C8b), 110.2 (C10), 141.9 (C2), 147.3 (C3a), 152.7 (C8a), 154.3 (C6a), 155.0 (C9), 158.0 (C8), 159,1 (C11).

Найдено, %: С, 57.83; Н, 3.81; N, 17.85. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 57.69; Н, 3.87; N, 17.94.

8-Гидрокси-9-фенил-4,5-дигидро-11H,13H-5,13-метанохромено[8,7-g][1,2,4]триазоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-11-он 11b

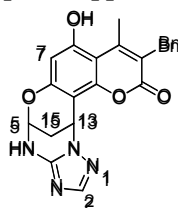


Выход 46%, белый порошок, т.пл. 272–274°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33-2.40 (м, 2H, $\text{C}15\underline{\text{H}}_2$), 5.78 (уш с, 1H, C13H), 5.80 (с, 1H, C10H), 5.94 (уш с, 1H, C5H), 6.13 (с, 1H, C7H), 7.24-7.35 (м, 5H, Ph), 8.10 (с, 1H, C2H), 8.70 (м, 1H, NH), 10.09 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 64.31; Н, 3.68; N, 14.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 64.17; Н, 3.77; N, 14.97.

10-Бензил-8-гидрокси-9-метил-4,5-дигидро-11H,13H-5,13-метанохромено[8,7-g][1,2,4]триазоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-11-он 11c

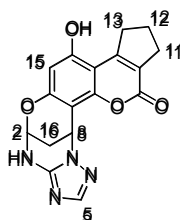


Выход 54%, белый порошок, т.пл. 279–282°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.39-2.45 (уш с, 2H, $\text{C}15\underline{\text{H}}_2$), 2.56 (с, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 3.93 (м, 2H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 5.97 (уш с, 1H, C13H), 6.05 (уш с, 1H, C5H), 6.31 (с, 1H, C7H), 7.12-7.25 (м, 5H, Ph), 8.10 (с, 1H, C2H), 10.00 (уш с, 1H, NH), 10.69 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 65.59; Н, 4.35; N, 14.13. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 65.66; Н, 4.51; N, 13.92.

14-Гидрокси-2,3,12,13-тетрагидро-8H-2,8-метаноциклопента[3,4]хромено[8,7-g][1,2,4]триазоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-10(11H)-он 11d

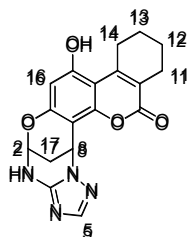


Выход 47%, белый порошок, т.пл. 255–257°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.05 (м, 2H, C12H₂), 2.44 (уш с, 2H, C16H₂), 2.67 (м, 2H, C11H₂), 3.25 (уш с, 2H, C13H₂), 5.97 (уш с, 1H, C8H), 6.04 (уш с, 1H, C2H), 6.26 (с, 1H, C15H), 8.09 (с, 1H, C5H), 9.99 (уш с, 1H, NH), 10.57 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 60.46; Н, 4.02; N, 16.68. C₁₇H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С, 60.35; Н, 4.17; N, 16.56.

15-Гидрокси-2,3,11,12,13,14-гексагидро-8H,10H-2,8-метанобензо[3,4]хромено[8,7-g][1,2,4]триазоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-10-он 11e

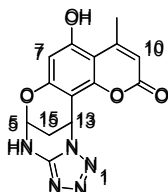


Выход 54%, белый порошок, т.пл. 250–252°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.69 (м, 4H, C12H₂ + C13H₂), 2.38 (уш с, 2H, C11H₂), 2.42 (м, 2H, C17H₂), 3.03 (м, 2H, C14H₂), 5.94 (уш с, 1H, C8H), 6.01 (уш с, 1H, C2H), 6.27 (с, 1H, C16H), 8.02 (с, 1H, C5H), 9.87 (уш с, 1H, NH), 10.52 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 61.51; Н, 4.37; N, 15.78. C₁₈H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: С, 61.36; Н, 4.58; N, 15.90.

8-Гидрокси-9-метил-4,5-дигидро-11H,13H-5,13-метанохромено[8,7-g][1,2,4]тетразоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-11-он 12a



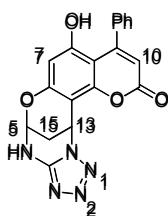
Выход 49%, белый порошок, т.пл. 245–248°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.33-2.43 (м, 2H, C15H₂), 2.47 (д, $J=1.1$ Гц, 3H, CH₃), 5.94 (уш с, 1H, C13H), 6.00 (д, $J=1.1$ Гц, 1H, C10H), 6.26 (уш с, 1H, C5H), 6.28 (с, 1H, C7H), 10.18 (м, 1H, NH), 10.98 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.5 (CH₃), 25.1 (C15), 41.6 (C13), 75.4 (C5), 99.1 (C7), 101.1 (12b), 103.4 (C8a), 110.2 (C10), 151.5 (C3a), 152.6 (C12a), 154.8 (C6a), 155.1 (C9), 158.1 (C8), 159.2 (C11).

Найдено, %: С, 53.49; Н, 3.37; N, 22.17. C₁₄H₁₁N₅O₄. Вычислено, %: С, 53.68; Н, 3.54; N, 22.36.

8-Гидрокси-9-фенил-4,5-дигидро-11H,13H-5,13-метанохромено[8,7-g][1,2,4]тетразоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-11-он 12b

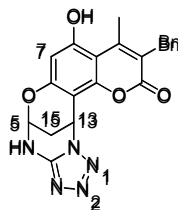


Выход 56%, белый порошок, т.пл. 2720–272°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.35-2.47 (уш с, 2H, C15H₂), 5.84 (с, 1H, C10H), 5.89 (уш с, 1H, C13H), 6.15 (с, 1H, C7H), 6.37 (уш с, 1H, C5H), 7.26-7.34 (м, 5H, Ph), 9.31 (уш. с, 1H, NH-9), 10.31 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 61.01; Н, 3.34; N, 18.48. C₁₉H₁₃N₅O₄. Вычислено, %: С, 60.80; Н, 3.49; N, 18.66.

10-Бензил-8-гидрокси-9-метил-4,5-дигидро-11H,13H-5,13-метанохромено[8,7-g][1,2,4]тетразоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-11-он 12с

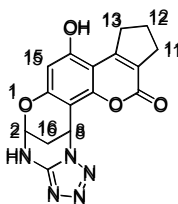


Выход 40%, белый порошок, т.пл. 218–220°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.30-2.45 (м, 2H, C15H₂), 2.55 (с, 3H, CH₃), 3.93 (м, 2H, CH₂), 5.86 (уш. с, 1H, C13H), 6.28 (с, 1H, C7H), 6.32 (уш с, 1H, C5H), 7.10-7.30 (м, 5H, Ph), 9.27 (м, 1H, NH); 10.60 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 62.27; Н, 4.39; N, 17.43. C₂₁H₁₇N₅O₄. Вычислено, %: С, 62.53; Н, 4.25; N, 17.36.

14-Гидрокси-2,3,12,13-тетрагидро-8H-2,8-метаноциклопента[3,4]хромено[8,7-g][1,2,4]тетразоло[5,1-d][1,3,5]оксадиазоцин-10(11H)-он 12d



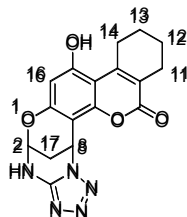
Выход 41%, белый порошок, т.пл. 282–284°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.95-2.06 (м, 2H, C12H₂), 2.30-2.50 (м, 2H, C16H₂), 2.55-2.70 (м, 2H, C11H₂), 3.13-3.27 (м, 2H, C13H₂), 5.94 (уш. с, 1H, C8H), 6.26 (с, 1H, C15H), 6.28 (уш. с, 1H, C2H), 9,36 (м, 1H, NH), 10.78 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.2 (C12H₂), 25.1 (C16), 29.0 (C11H₂), 35.7 (C13H₂), 41.7 (C8), 75.3 (C2), 98,6 (C15), 100.8 (C8a), 102.6 (C13b), 121.7 (C10a), 151.5 (C3a), 152.5 (C15a), 154.3 (C8b), 156.1 (C13a), 156.6 (C14), 158.5 (C10).

Найдено, %: С, 56.75; Н, 3.94; N, 20.41. C₁₆H₁₃N₅O₄. Вычислено, %: С, 56.64; Н, 3.86; N, 20.64.

15-Гидрокси-2,3,11,12,13,14-гексагидро-8*H*,10*H*-2,8-метанобензо[3,4]хромено[8,7-*g*][1,2,4]триазоло[5,1-*d*][1,3,5]оксадиазоцин-10-он 12e



Выход 47%, белый порошок, т.пл. 265–267°C.

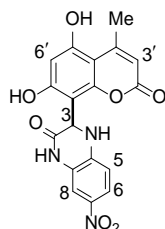
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.58-1.78 (уш. с, 4H, C12H $_2$ + C13H $_2$), 2.30-2.44 (уш. с, 4H, C11H $_2$ +C17H $_2$), 3.03 (м, 2H, C14H $_2$), 5.85 (уш. с, 1H, C8H), 6.24 (с, 1H, C16H), 6.28 (уш. с, 1H, C2H), 9.24 (м, 1H, NH), 10.51 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 57.59; Н, 4.37; N, 19.61. C $_{17}$ H $_{15}$ N $_5$ O $_4$. Вычислено, %: С, 57.79; Н, 4.28; N, 19.82.

Синтез соединений 16a-e

К метанольному (15 мл) раствору **1a-e** (1 ммоль) и **15a** (191 мг, 1 ммоль) осторожно добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 мл, 8 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов, при этом наблюдается осаждение продукта **16a-e**. Осадок отфильтровывают и промывают метанолом.

3-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-7-нитро-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он 16a



Выход 93%, желтый порошок, т.пл. >300°C.

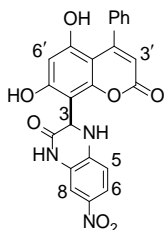
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.51 (с, 3H, C $_3$ H $_3$), 5.75 (с, 1H, C3'H), 5.88 (с, 1H, C3H), 6.35 (с, 1H, C6'H), 6.51 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, C5H), 7.60 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C8H), 7.68 (дд, $J=2.4$ Гц, $J=8.9$ Гц, 1H, C6H), 7.71 (уш. с, 1H, NH), 10.60-10.70 (уш. с, 3H, OH + OH+ NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6 (C $_3$ H $_3$), 49.2 (C3), 98.1 (C6'), 101.9 (C4a'), 105.6 (C8'), 108.6 (C3'), 109.5 (C8), 109.7 (C5), 120.5 (C6), 124.3 (C-8a), 135.6 (C7), 141.1 (C4a), 154.3 (C8a'), 155.3 (C4'), 157.5 (C5'), 159.2 (C2'), 159.6 (C7'), 164.8 (C2).

ИК спектр, cm^{-1} : 1667, 1601, 1262, 1090.

Найдено, %: С, 56.56; Н, 3.40; N, 10.89. C $_{18}$ H $_{13}$ N $_3$ O $_7$. Вычислено, %: С, 56.40; Н, 3.42; N, 10.96.

3-(5,7-Дигидрокси-4-фенил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-7-нитро-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 16b



Выход 93%, оранжевый порошок, т.пл. 246–248°C.

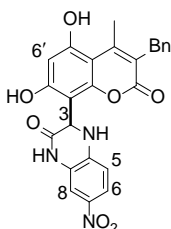
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.78 (с, 1H, C3'H), 5.82 (с, 1H, C3H), 6.26 (с, 1H, C6'H), 6.54 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, C5H), 7.30-7.40 (м, 5H, Ph), 7.62 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C8H), 7.70 (дд, $J=2.4$ Гц, $J=8.9$ Гц, 1H, C6H), 7.79 (уш. с, 1H, NH), 10.26 (с, 1H, OH), 10.72 (с, 1H, NH), 10.79 (с 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 49.3 (C3), 98.8 (C6'), 100.5 (C4a'), 109.6 (C8), 109.9 (C5), 110.0 (C3'), 120.7 (C6'), 124.3 (C8a), 127.3 (Ph'), 127.4 (Ph'), 127.9 (Ph'), 135.7 (C7), 139.6 (C_{unco}'), 141.1 (C4a), 154.6 (C8a'), 156.4 (C4'), 156.7 (C5'), 159.1 (C2'), 160.4 (C7'), 164.9 (C2).

ИК спектр, см^{-1} : 1663, 1595, 1552, 1039.

Найдено, %: С, 61.86; Н, 3.46; N, 9.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 62.02; Н, 3.39; N, 9.43.

3-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-7-нитро-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 16c



Выход 72%, светло-желтый порошок, т.пл. 270–272 °С.

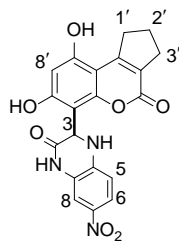
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.56 (с, 3H, CH_3), 3.89 (уш. с, 2H, CH_2), 5.78 (с, 1H, C3H), 6.39 (с, 1H, C6'H), 6.51 (д, $J=8,9$ Гц, 1H, C5H), 7.15-7.18 (м, 3H, Ph), 7.24-7.28 (м, 2H, Ph), 7.61 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C8H), 7.68 (дд, $J=2.4$ Гц, $J=8.9$ Гц, 1H, C6H), 7.74 (уш. с, 1H, NH), 10.60 (уш. с, 1H, OH), 10.63 (с, 1H, OH), 10.68 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.5 (C_{CH_3}), 31.6 (C_{CH_2}), 49.2 (C3), 99.1 (C6'), 102.4 (C4a'), 105.4 (C8'), 109.8 (C5), 118.9 (C3'), 120.7 (C6), 124.3 (C8a), 126.0 (C_n'), 127.9 (C_o'), 128.4 (C_m'), 135.0 (C7), 139.6 (C_{unco}'), 141.1 (C4a), 150.7 (C4'), 157.3 (C5'), 158.8 (C7'), 16.5 (C2'), 164.9 (C2).

ИК спектр, см^{-1} : 1651, 1604, 1310, 1265, 1014.

Найдено, %: С, 63.25; Н, 4.21; N, 8.66. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 63.42; Н, 4.05; N, 8.88.

3-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)-7-нитро-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 16d



Выход 90%, оранжевый порошок; т.пл. >300°C.

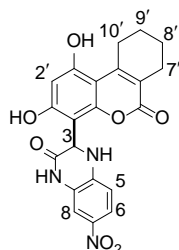
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.00 (м, 2H, C2' $\underline{\text{H}}_2$), 2.61 (уш. с, 2H, C3' $\underline{\text{H}}_2$), 3.24 (м, 2H, C1' $\underline{\text{H}}_2$), 5.76 (с, 1H, C3H), 6.33 (с, 1H, C8'H), 6.50 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, C5H), 7.60 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C8H), 7.67 (дд, $J=2.4$ Гц, $J=8.9$ Гц, 1H, C6H), 7.73 (уш. с, 1H, NH), 10.51 (с, 1H, NH), 10.55 (с, 1H, OH), 10.67 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.30 (C2'), 28.9 (C3'), 35.4 (C1'), 49.3 (C3), 98.2 (C8'), 101.2 (C9a'), 105.5 (C6'), 109.5 (C8), 109.7 (C5), 120.0 (C3a'), 120.6 (C6), 124.3 (C8a), 135.6 (C7), 141.1 (C4a), 154.4 (C5a'), 156.0 (C9b'), 156.6 (C9'), 158.6 (C7'), 159.2 (C4'), 164.8 (C2).

ИК спектр, см^{-1} : 1678, 1611, 1236, 1082.

Найдено, %: С, 58.67; Н, 3.60; N, 10.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 58.68; Н, 3.69; N, 10.27.

3-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)-7-нитро-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 16e



Выход 70%, красный порошок; т.пл. 298–300°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 (уш. с, 4H, C8' $\underline{\text{H}}_2$ + C9' $\underline{\text{H}}_2$), 2.32 (уш. с, 2H, C7' $\underline{\text{H}}_2$), 3.03 (уш. с, 2H, C10' $\underline{\text{H}}_2$), 5.74 (с, 1H, C3H), 6.33 (с, 1H, C2'H), 6.48 (д, 1H, C5H, $J=8.9$ Гц), 7.58 (д, 1H, C8H, $J=2.4$ Гц), 7.66 (дд, 1H, C6H, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=8.9$ Гц), 7.69 (уш. с, 1H, NH), 10.45 (уш. с, 1H, C3'OH), 10.47 (с, 1H, C1'OH), 10.64 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.9 (C8'), 21.8 (C9'), 24.0 (C7'), 29.3 (C10'), 49.2 (C3), 98.9 (C2'), 102.1 (C10b'), 105.3 (C4'), 109.6 (C8), 109.8 (C5), 116.1 (C6a'), 120.6 (C6), 124.3 (C8a), 135.6 (C7), 141.2 (C4a), 150.3 (C10a'), 152.5 (C4a'), 156.9 (C1'), 158.1 (C3'), 160.1 (C6'), 164.9 (C2).

ИК спектр, см^{-1} : 1659, 1606, 1266, 1235, 1091.

Найдено, %: С, 59.49; Н, 4.01; N, 10.00. $C_{21}H_{17}N_3O_7$. Вычислено, %: С, 59.57; Н, 4.05; N, 9.93.

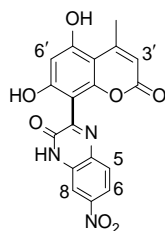
Синтез соединений 17а-е

К раствору **16а-е** (0.5 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляют ТСQ (123 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь греют при 60°C в течение 4 часов, затем после охлаждения разбавляют ацетоном (10 мл), образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают ацетоном, получая чистый **17а-е**.

Одностадийный синтез соединений 17а-е

К раствору **1а-d** (0.5 ммоль) и **15а** (96 мг, 0.5 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляют $HClO_4$ (30 мг, 0.021 ммоль) с последующим добавлением DDQ. Смесь нагревают при перемешивании при 80°C в течение 4 часов, при этом наблюдается осаждение продукта **17а-d**. Осадок отфильтровывают и промывают метанолом.

3-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-7-нитро-хиноксалин-2(1H)-он 17а



Выход 58% (80% по одностадийной процедуре), желтый порошок, т.пл. >300°C.

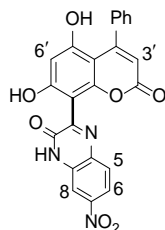
1H ЯМР (ДМСO-d₆), δ , м.д.: 2.55 (с, 3H, CH_3), 5.90 (с, 1H, C3'H), 6.46 (с, 1H, C6'H), 8.03 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, C5H), 8.10 (дд, $J=2.2$ Гц, $J=8.8$ Гц, 1H, C6H), 8.17 (д, $J=2.2$ Гц, 1H, C8H), 10.51 (с, 1H, OH), 10.86 (с, 1H, OH), 12.84 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСO-d₆), δ , м.д.: 23.6, 99.0, 102.0, 103.5, 109.0, 111.0, 117.6, 130.2, 132.5, 135.2, 147.5, 153.9, 154.3, 155.2, 158.4, 158.7, 159.1, 159.4.

ИК спектр, cm^{-1} : 1657, 1591, 1450, 1344.

Найдено, %: С, 56.61; Н, 2.88; N, 10.11. $C_{18}H_{11}N_3O_7$. Вычислено, %: С, 56.70; Н, 2.91; N, 10.02.

3-(5,7-Дигидрокси-2-оксо-4-фенил-2H-хромен-8-ил)-7-нитрохиноксалин-2(1H)-он 17b



Выход 50% (54% по одностадийной процедуре), желтый порошок; т.пл. >300°C.

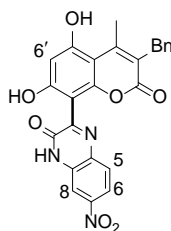
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.80 (с, 1H, C3'H), 6.36 (с, 1H, C6'H), 7.36–7.41 (м, 5H, Ph), 8.06 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, C5H), 8.12 (дд, $J=2.3$ Гц, $J=8.8$ Гц, 1H, C6H), 8.19 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C8H), 10.46 (с, 1H, OH), 10.62 (с, 1H, OH), 12.90 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 99.0, 100.5, 103.6, 110.3, 111.0, 117.6, 127.3, 127.4, 127.9, 130.2, 132.5, 135.2, 139.5, 147.5, 154.0, 154.5, 156.1, 157.6, 158.5., 159.2, 159.8.

ИК спектр, cm^{-1} : 1704, 1666, 1597, 1347.

Найдено, %: С, 62.26; Н, 2.92; N, 9.62. $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 62.31; Н, 2.96; N, 9.48.

3-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-7-нитрохиноксалин-2(1H)-он 17c



Выход 46% (69% по одностадийной процедуре), темно-желтый порошок; т.пл. >300 °С.

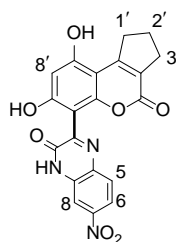
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.88 (уш. с, 2H, CH_2), 6.48 (с, 1H, C6'H), 7.14–7.18 (м, 3H, Ph'), 7.23–7.27 (м, 2H, Ph'), 8.03 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, C5H), 8.10 (дд, $J=2.5$ Гц, $J=8.9$ Гц, 1H, C6H), 8.18 (д, $J=2.5$ Гц, 1H, C8H), 10.43 (уш. с, 1H, OH), 10.84 (уш. с, 1H, OH), 12.84 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.5, 31.7, 99.3, 102.3, 103.2, 111.0, 117.6, 118.3, 126.0, 127.8, 128.4, 130.2, 132.5, 135.2, 139.5, 147.4, 150.6, 152.8, 153.9, 158.2, 158.3, 158.7, 160.3.

ИК спектр, cm^{-1} : 1674, 1622, 1529, 1343.

Найдено, %: С, 63.68; Н, 3.75; N, 8.87. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 63.70; Н, 3.63; N, 8.91.

3-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)-7-нитрохиноксалин-2(1H)-он 17d



Выход 57% (47% по одностадийной процедуре), коричневый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.98–2.06 (м, 2H, $\text{C2}'\text{H}_2$), 2.6 (м, 2H, $\text{C3}'\text{H}_2$), 3.28 (м, 2H, $\text{C1}'\text{H}_2$), 6.45 (с, 1H, C8'H), 8.03 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, C5H), 8.10 (дд, $J=8.8$ Гц, $J=2.4$

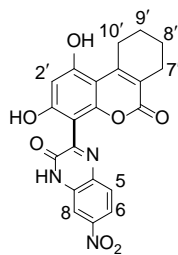
Гц, 1H, C6H), 8.17 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C8H), 10.39 (с, 1H, OH), 10.72 (с, 1H, OH), 12.84 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.3, 29.0, 35.8, 98.4, 101.2, 103.2, 111.0, 117.6, 120.3, 130.2., 132.5, 135.2, 147.4, 153.9, 154.3, 156.5, 157.0, 158.7, 158.7, 158.8.

ИК спектр, см^{-1} : 1716, 1615, 1491, 1412, 1298.

Найдено, %: С, 59.18; Н, 3.14; N, 10.43. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 58.97; Н, 3.22; N, 10.32.

3-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)-7-нитрохиноксалин-2(1H)-он 17e



Выход 61%, оранжевый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.61–1.71 (м, 4H, $\text{C}8'\text{H}_2 + \text{C}9'\text{H}_2$), 2.33 (уш. с, 2H, $\text{C}7'\text{H}_2$), 3.10 (уш. с, 2H, $\text{C}10'\text{H}_2$), 6.46 (с, 1H, $\text{C}2'\text{H}$), 8.03 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, $\text{C}5\text{H}$), 8.10 (дд, $J=2.4$ Гц, $J=8.8$ Гц, 1H, $\text{C}6\text{H}$), 8.18 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, $\text{C}8\text{H}$), 10.30 (уш. с, 1H, OH), 10.70 (с, 1H, OH), 12.83 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8, 21.8, 24.0, 29.3, 99.2, 102.0, 103.2, 111.0, 116.5, 117.6, 130.2, 132.5, 135.3, 147.4, 150.2., 152.5, 154.0, 157.7., 157.9, 158.8, 160.2.

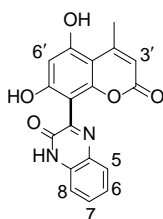
ИК спектр, см^{-1} : 1667, 1620, 1529, 1341.

Найдено, %: С, 59.82; Н, 3.64; N, 10.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 59.86; Н, 3.59; N, 9.97.

Синтез соединений 19a-e

Хиноксалон **15b** (175 мг, 1.2 ммоль) и кумарин **1a-e** (1 ммоль) растворяют в ТФА (7 мл). Смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем реакционную смесь разбавляют 5 мл метанола, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ТГФ, получая чистый **19a-e**.

3-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-хиноксалин-2(1H)-он 19a



Выход 51%, оранжевый порошок, т.пл. >300°C.

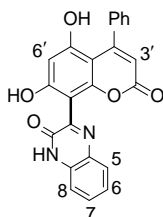
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.55 (с, 3H, CH_3), 5.88 (с, 1H, C3'H), 6.46 (с, 1H, C6'H), 7.31–7.37 (м, 2H, Quin), 7.55–7.59 (м, 1H, Quin), 7.78–7.80 (м, 1H, Quin), 10.38 (уш. с, 1H, OH), 10.75 (уш. с, 1H, OH), 12.46 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6, 98.9, 101.9, 104.2, 108.8, 115.3, 123.2, 128.7, 130.5, 132.0, 132.2., 154.3, 154.4., 154.6, 155.2, 157.9, 159.1, 159.6.

ИК спектр, cm^{-1} : 1576, 1588, 1605, 1617.

Найдено, %: С, 64.38; Н, 3.69; N, 8.23. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 64.29; Н, 3.60; N, 8.33.

3-(5,7-Дигидрокси-4-фенил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-хиноксалин-2(1H)-он 19b



Выход 48%, оранжевый порошок, т.пл. 230–232°C.

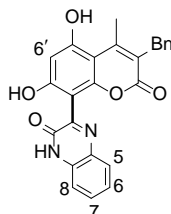
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.79 (с, 1H, C3'H), 6.36 (с, 1H, C6'H), 7.34–7.39 (м, 7 H, Ph' + Quin), 7.57–7.61 (м, 1H, Quin), 7.80–7.82 (м, 1H, Quin), 10.33 (уш. с, 1H, OH), 10.48 (уш. с, 1H, OH), 12.50 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 99.0, 100.4, 104.4, 110.1., 115.4, 123.3, 127.3, 127.4, 127.8, 128.8, 130.6, 132.0, 132.2., 139.6, 154.4, 154.4, 154.5, 156.2, 157.1, 159.4, 159.8.

ИК спектр, cm^{-1} : 1089, 1364, 1559, 1596, 1659, 1693.

Найдено, %: С, 69.46; Н, 3.49; N, 6.96. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 69.35; Н, 3.54; N, 7.03.

3-(3-Бензил-5,7-дигидрокси--4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-хиноксалин-2(1H)-он 19c



Выход 55%, оранжевый порошок, т.пл. >300°C.

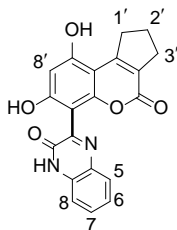
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 2H, CH_2), 6.47 (с, 1H, C6'H), 7.16–7.37 (м, 7 H, Quin + Ph'), 7.55–7.59 (м, 1H, Quin), 7.78–7.80 (м, 1H, Quin), 10.31 (с, 1H, OH), 10.73 (с, 1H, OH), 12.46 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.7, 31.9, 99.5, 102.5, 104.2, 115.6, 118.4, 123.5, 126.2, 128.0, 128.6, 129.0, 130.8, 132.2, 132.4, 139.8, 150.9, 153.0, 154.6, 154.9, 157.9, 158.5, 161.0.

ИК спектр, cm^{-1} : 1695, 1661, 1601, 1574, 1078.

Найдено, %: С, 70.38; Н, 4.15; N, 6.50. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 70.42; Н, 4.25; N, 6.57.

3-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)-хиноксалин-2(1H)-он 19d



Выход 52%, оранжевый порошок; т.пл. $>300^\circ\text{C}$.

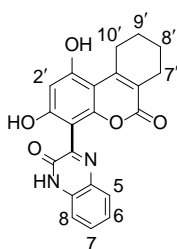
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.95–2.05 (м, 2H, $\text{C}2'\text{H}_2$), 2.60 (м, 2H, $\text{C}3'\text{H}_2$), 3.28 (м, 2H, $\text{C}1'\text{H}_2$), 6.44 (с, 1H, $\text{C}8'\text{H}$), 7.31–7.37 (м, 2H, Quin), 7.55–7.59 (м, 1H, Quin), 7.78–7.80 (м, 1H, Quin), 10.26 (с, 1H, OH), 10.61 (с, 1H, OH), 12.46 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.3, 29.0, 35.8, 98.4, 101.2, 104.0, 115.3, 120.2, 123.3, 128.7, 130.5, 132.0, 132.2, 154.4, 154.4, 154.7, 156.5, 156.5, 158.7, 159.0.

ИК спектр, cm^{-1} : 1089, 1372, 1599, 1624, 1662, 1695.

Найдено, %: С, 66.40; Н, 3.99; N, 7.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 66.30; Н, 3.89; N, 7.73.

3-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)-хиноксалин-2(1H)-он 19e



Выход 65%, светло-коричневый порошок; т.пл. $>300^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.60–1.70 (уш.с, 4H, $\text{C}8'\text{H}_2 + \text{C}9'\text{H}_2$), 2.33 (уш. с, 2H, $\text{C}7'\text{H}_2$), 3.10 (уш. с, 2H, $\text{C}10'\text{H}_2$), 6.44 (с, 1H, $\text{C}2'\text{H}$), 7.30–7.37 (м, 2H, Quin), 7.55–7.59 (м, 1H, Quin), 7.77–7.79 (м, 1H, Quin), 10.17 (уш. с, 1H, OH), 10.57 (уш. с, 1H, OH), 12.44 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.7, 21.8, 24.0, 29.3, 99.2, 101.9, 103.9, 115.3, 116.2, 123.2, 128.7, 130.5, 132.0, 132.2, 150.2, 152.5, 154.4, 154.8, 157.3, 157.7, 160.4.

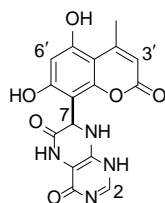
ИК спектр, cm^{-1} : 1108, 1168, 1606, 1621, 1643, 1676.

Найдено, %: С, 66.97; Н, 4.31; N, 7.50. $C_{21}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: С, 67.02; Н, 4.29; N, 7.44.

Синтез соединений **21a-f**

Птеридин-4,6-дион **20a** (164 мг, 1 ммоль) и кумарин **1a-f** (1 ммоль) растворяют в TFA (10 мл). Смесь оставляют на 24 часа. Смесь разбавляют MeOH (9 мл), нагревают до температуры кипения с обратным холодильником и осадок отфильтровывают и промывают метанолом, получая чистый **21a-f**.

7-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-3,5,7,8-тетрагидроптеридин-4,6-дион **21a**



Выход 62%, желтый порошок, т.пл. $>300^{\circ}C$.

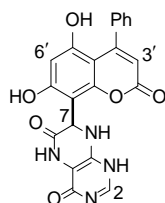
1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.50 (с, 3H, CH_3), 5.67 (с, 1H, C7H), 5.87 (с, 1H, C3'H), 6.32 (с, 1H, C6'H), 7.28 (с, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, C2H), 9.13 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, OH), 10.56 (с, 1H, OH), 11.86 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.6, 49.6, 98.7, 101.0, 101.8, 106.3, 108.6, 143.3, 147.3, 153.0, 154.4, 155.2, 157.2, 159.4, 159.7, 163.1.

ИК спектр, cm^{-1} : 1714, 1651, 1603, 1569, 1382.

Найдено, %: С, 54.21; Н, 3.58; N, 15.48. $C_{16}H_{12}N_4O_6$. Вычислено, %: С, 53.94; Н, 3.39; N, 15.73.

7-(5,7-Дигидрокси-2-оксо-4-фенил-2*H*-хромен-8-ил)-3,5,7,8-тетрагидроптеридин-4,6-дион **21b**



Выход 76%, желтый порошок; т.пл. $>300^{\circ}C$.

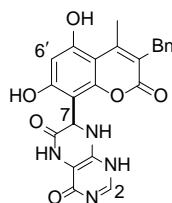
1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.74 (с, 1H, C7H), 5.77 (с, 1H, C3'H), 6.23 (с, 1H, C6'H), 7.30–7.39 (м, 6 H, Ph' + NH), 7.62 (с, 1H, C2H), 9.17 (с, 1H, NH), 10.15 (уш.с, 1H, OH), 10.65 (уш.с, 1H, OH), 11.87 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 49.5, 98.8, 100.2, 100.9, 106.1, 109.7, 126.7, 126.9, 127.1, 139.7, 142.6, 146.9, 152.7, 154.4, 155.8, 156.1, 158.7, 159.9, 162.7.

ИК спектр, cm^{-1} : 1651, 1607, 1566, 1431, 1366.

Найдено, %: С, 60.01; Н, 3.58; N, 13.11. $C_{21}H_{14}N_4O_6$. Вычислено, %: С, 60.29; Н, 3.31; N, 13.39.

7-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-3,5,7,8-тетрагидроптеридин-4,6-дион 21c



Выход 93%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

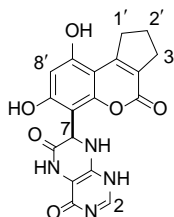
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.55 (с, 3H, CH_3), 3.90 (с, 2H, CH_2), 5.71 (с, 1H, C7H), 6.36 (с, 1H, C6'H), 7.15–7.19 (м, 3H, Ph' + NH), 7.25–7.31 (м, 3H, Ph'), 7.62 (с, 1H, C2H), 9.15 (с, 1H, NH), 10.47 (с, 1H, OH), 10.55 (с, 1H, OH), 11.90 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.5, 31.6, 49.5, 99.1, 101.0, 102.2, 105.9, 117.9, 125.9, 127.8, 128.3, 139.6, 143.3, 147.3, 150.5, 152.8, 152.9, 156.9, 158.8, 160.6, 163.1.

ИК спектр, cm^{-1} : 1651, 1614, 1567, 1461, 1249.

Найдено, %: С, 66.33; Н, 4.28; N, 11.19. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 66.14; Н, 3.96; N, 11.02.

7-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)-3,5,7,8-тетрагидроптеридин-4,6-дион 21d



Выход 89%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

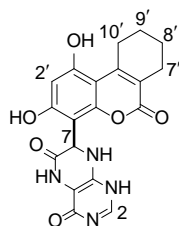
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.97–2.04 (м, 2H, $\text{C}2'\text{H}_2$), 2.61 (м, 2H, $\text{C}3'\text{H}_2$), 3.24 (м, 2H, $\text{C}1'\text{H}_2$), 5.69 (с, 1H, C7H), 6.31 (с, 1H, C8'H), 7.28 (с, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, C2H), 9.12 (с, 1H, NH), 10.41 (с, 1H, OH), 10.42 (с, 1H, OH), 11.89 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.3, 28.8, 35.7, 49.7, 98.2, 101.0, 101.1, 106.0, 119.8, 143.2, 147.3, 152.9, 154.4, 155.7, 156.4, 158.7, 159.1, 163.1.

ИК спектр, cm^{-1} : 1716, 1697, 1643, 1613, 1575.

Найдено, %: С, 57.03; Н, 3.38; N, 14.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 56.85; Н, 3.18; N, 14.73.

7-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)-3,5,7,8-тетрагидроптеридин-4,6-дион 21e



Выход 81%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

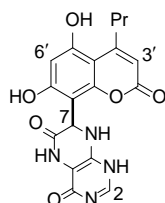
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.65 (уш. с, 4H, C8' H_2 + C9' H_2), 2.34 (уш.с, 2H, C7' H_2), 3.04 (уш.с, 2H, C10' H_2), 5.68 (с, 1H, C7H), 6.31 (с, 1H, C2'H), 7.27 (с, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, C2H), 9.09 (с, 1H, NH), 10.33 (с, 1H, OH), 11.86 (уш. с, 1H, NH), 10.39 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8, 21.7, 24.0, 29.2, 49.5, 97.9, 100.8, 100.9, 105.7, 119.6, 143.0, 147.0, 152.7, 154.1, 155.4, 156.1, 158.5, 158.9, 162.9.

ИК спектр, cm^{-1} : 1682, 1651, 1607, 1569, 1136.

Найдено, %: С, 57.99; Н, 3.85; N, 14.00. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 57.87; Н, 3.58; N, 14.21.

7-(5,7-Дигидрокси-4-пропил-2-оксо-2Н-хромен-8-ил)-3,5,7,8-тетрагидроптеридин-4,6-дион 21f



Выход 94%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.54–1.58 (м, 3H, CН $_3$), 1.60–1.63 (м, 2H, CН $_2$), 2.84–2.88 (м, 2H, CН $_2$), 5.68 (с, 1H, C7H), 5.85 (с, 1H, C3'H), 6.33 (с, 1H, C6'H), 7.28 (с, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, C2H), 9.11 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, OH), 10.62 (с, 1H, OH), 11.85 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.8, 22.7, 37.6, 49.5, 98.6, 100.9, 101.6, 106.1, 108.4, 143.2, 147.2, 152.8, 154.3, 155.1, 157.1, 159.3, 159.3, 159.6, 163.0

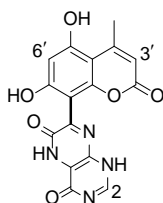
ИК спектр, cm^{-1} : 1651, 1608, 1568, 1428, 1373.

Найдено, %: С, 55.98; Н, 4.45; N, 14.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 56.25; Н, 4.20; N, 14.58.

Синтез соединений 22a-f

К раствору соединения 21a-f (0.5 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляют ТСQ (135 мг, 0.55 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50 °С в течение 2 часов, охлаждают, разбавляют уксусной кислотой (5 мл), и образующийся осадок отфильтровывают и промывают ацетоном с образованием чистого продукта 22a-f.

7-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-3,5-дигидроптеридин-4,6-дион 22a



Выход 58%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

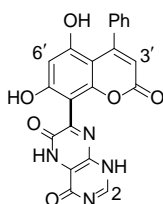
¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.54 (д, *J*=1.0 Гц, 3H, CH₃), 5.89 (д, *J*=1.0 Гц, 1H, C3'H), 6.45 (с, 1 H, C6'H), 8.11 (с, 1H, C2H), 10.48 (с, 1H, OH), 10.82 (с, 1H, OH), 11.50–14.50 (уш. с, 2H, 2NH).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 23.8, 99.1, 101.9, 103.9, 109.1, 120.1 (уш. с), 143.5 (уш. с, 2C), 154.5, 154.7 (уш. с), 155.4, 156.7 (уш. с), 158.5, 159.2, 160.0 (уш. с).

ИК спектр, см⁻¹: 1653, 1607, 1569, 1364, 1081.

Найдено, %: С, 55.98; Н, 4.45; N, 14.71. C₁₆H₁₀N₄O₆. Вычислено, %: С, 54.24; Н, 2.85; N, 15.81.

7-(5,7-Дигидрокси-4-фенил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-3,5-дигидроптеридин-4,6-дион 22b



Выход 60%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

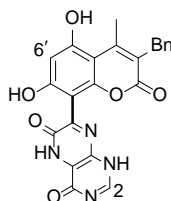
¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 5.79 (с, 1 H, C3'H), 6.35 (с, 1 H, C6'H), 7.36–7.41 (м, 5 H, Ph'), 8.12 (с, 1H, C2H), 10.41 (с, 1H, OH), 10.58 (с, 1 H, OH), 12.68 (уш. с, 1 H, NH), 12.91 (уш. с, 1 H, NH).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 99.0, 100.5, 103.9, 110.3, 120.9 (уш. с), 127.4, 127.9, 139.6, 143.2 (уш. с), 143.4 (уш. с), 154.3, 154.7 (уш. с), 156.2, 156.7 (уш. с), 157.5, 159.3, 159.7, 159.9 (уш. с).

ИК спектр, см⁻¹: 1667, 1605, 1575, 1544, 1372.

Найдено, %: С, 60.42; Н, 3.02; N, 13.31. C₂₁H₁₂N₄O₆. Вычислено, %: С, 60.58; Н, 2.91; N, 13.46.

7-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)-3,5-дигидроптеридин-4,6-дион 22c



Выход 64%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

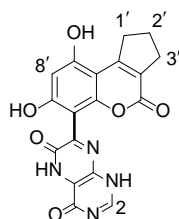
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 2H, CH_2), 6.46 (с, 1 H, C6'H), 7.14–7.18 (м, 3 H, Ph), 7.24–7.27 (м, 2 H, Ph), 8.10 (с, 1 H, C2H), 10.39 (с, 1 H, OH), 10.79 (с, 1 H, OH), 12.63 (уш. с, NH), 12.89 (уш. с, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.5, 31.7, 99.3, 102.3, 103.5, 118.7, 121.0 (уш. с), 126.0, 127.8, 128.4, 139.5, 143.3 (уш. с, 2C), 150.7, 152.6, 154.7 (уш. с), 156.6 (уш. с), 158.1, 158.2, 160.8, 161.4 (уш. с).

ИК спектр, cm^{-1} : 1681, 1661, 1615, 1557, 1390, 1356.

Найдено, %: С, 55.98; Н, 4.45; N, 14.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 54.24; Н, 2.85; N, 15.81.

7-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклапента[с]хромен-6-ил)-3,5-дигидроптеридин-4,6-дион 22d



Выход 55%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

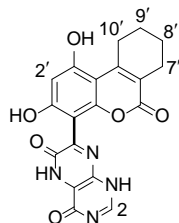
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.99–2.03 (м, 2H, $\text{C}2'\text{H}_2$), 2.55–2.63 (м, 2H, $\text{C}3'\text{H}_2$), 3.23–3.30 (м, 2H, $\text{C}1'\text{H}_2$), 6.44 (с, 1H, C8'H), 8.11 (с, 1H, C2H), 10.36 (с, 1H, OH), 10.69 (с, 1H, OH), 10.89 (с, 1H, NH), 12.52 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.3, 29.0, 35.8, 98.4 (уш. с), 101.2, 103.5, 120.3, 121.2 (уш. с), 143.2 (уш. с), 143.4 (уш. с), 154.1, 154.7 (уш. с), 156.5, 156.7 (уш. с), 156.9, 158.5, 158.9, 159.5 (уш. с).

ИК спектр, cm^{-1} : 1694, 1670, 1607, 1576, 1088.

Найдено, %: С, 56.69; Н, 3.25; N, 14.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 56.85; Н, 3.18; N, 14.61.

7-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)-3,5-дигидроптеридин-4,6-дион 22e



Выход 51%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

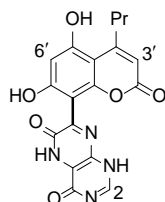
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.66 (уш. с, 4H, $\text{C}8'\text{H}_2 + \text{C}9'\text{H}_2$), 2.33 (уш. с, 2H, $\text{C}7'\text{H}_2$), 3.09 (уш. с, 2H, $\text{C}10'\text{H}_2$), 6.43 (с, 1H, C2'H), 8.10 (с, 1H, C2H), 10.25 (с, 1H, OH), 10.64 (с, 1H, OH), 12.60 (уш. с, 1H, NH), 12.88 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8, 21.8, 24.1, 29.3, 99.2, 101.9, 103.4, 116.4, 120.8, 143.3 (уш. с), 144.1, 150.2, 152.3, 154.7 (уш. с), 156.7 (уш. с), 157.5, 157.7, 160.3, 161.7 (уш. с).

ИК спектр, см^{-1} : 1667, 1622, 1603, 1568, 1385.

Найдено, %: С, 57.68; Н, 3.75; N, 14.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 57.87; Н, 3.58; N, 14.21.

7-(5,7-Дигидрокси-4-пропил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-3,5-дигидроптеридин-4,6-дион 22f



Выход 67%, желтый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.94–0.98 (м, 3H, CH_3), 1.58–1.67 (м, 2H, CH_2), 2.88–2.91 (м, 2H, CH_2), 5.87 (с, 1H, C3'H), 6.46 (с, 1H, C6'H), 8.11 (с, 1H, C2H), 10.48 (с, 1H, OH), 10.89 (с, 1H, OH), 12.75–13.25 (уш. с, 2H, 2NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.9, 22.7, 37.5, 99.2, 101.3, 104.0, 108.5, 121.0 (уш. с), 143.1 (уш. с), 143.4 (уш. с), 154.5, 154.7 (уш. с), 156.7 (уш. с), 157.9, 158.8, 158.9, 159.6, 160.3 (уш. с).

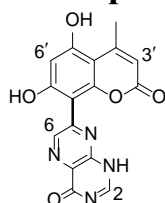
ИК спектр, см^{-1} : 1661, 1605, 1566, 1451, 1377.

Найдено, %: С, 56.38; Н, 3.78; N, 14.47. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 56.55; Н, 3.69; N, 14.65.

Синтез соединений 24a-f

Смесь птеридин-4-она **20b** (1 ммоль) и соответствующего кумарина **1a-f** (1.1 ммоль) растворяют в 8 мл трифторуксусной кислоты. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 72 часов. Далее реакционную смесь разбавляют метанолом (5 мл), образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМСО.

7-(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)птеридин-4(3H)-он 24a



Выход 48%, светло-коричневый порошок; т.пл. >300 °С.

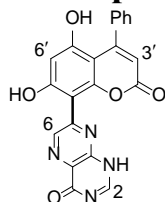
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.53 (д, $J=1.0$ Гц 3H, CH_3), 5.91 (д, $J=1.0$ Гц, 1H, C3'H), 6.40 (с, 1H, C6'H), 8.32 (с, 1H, C2H), 9.23 (с, 1H, C6H), 10.9–11.1 (уш. с, 1H, OH), 11.68–13.0 (уш. с, 2H, NH + OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.4, 99.4, 101.5, 102.5, 109.2, 131.2, 145.4, 149.5, 152.9, 154.0, 154.7, 154.9, 158.6, 159.5, 159.6, 161.5.

ИК спектр, cm^{-1} : 1720, 1690, 1589, 1532, 1396.

Найдено, %: С, 55.51; Н, 2.88; N, 16.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.1\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Вычислено, %: С, 55.64; Н, 2.91; N, 16.02.

7-(5,7-Дигидрокси-4-фенил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)птеридин-4(3*H*)-он 24b



Выход 49%, оранжевый порошок; т.пл. >300 °С.

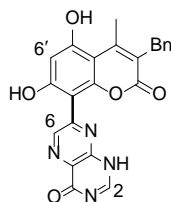
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.87 (с, 1H, C3'H), 6.37 (с, 1H, C6'H), 7.45–7.30 (м, 5H, Ph), 8.40 (с, 1H, C2H), 9.16 (с, 1H, C6H), 10.17 (с, 1H, OH), 12.13–11.66 (уш. с, 1H, OH), 13.42–12.40 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 99.2, 101.1, 102.9, 110.8, 127.4, 127.9 (4C), 131.8, 139.5, 146.2, 149.7, 153.9, 154.1, 154.9, 156.1, 158.6, 159.0, 160.0, 161.3.

ИК спектр, cm^{-1} : 1717, 1682, 1590, 1408, 1393.

Найдено, %: С, 61.80; Н, 2.99; N, 13.49 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.1\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Вычислено, %: С, 61.84; Н, 2.96; N, 13.61.

7-(3-Бензил-5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-ил)птеридин-4(3*H*)-он 24c



Выход 39%, светло-коричневый порошок; т.пл. >300 °С.

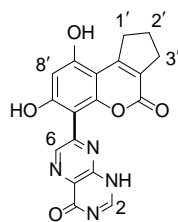
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.92 (с, 2H, CH_2), 6.50 (с, 1H, C6'H), 7.10–7.30 (м, 5H, Ph), 8.35 (с, 1H, C2H), 9.20 (с, 1H, C6H), 11.06 (с, 1H, OH), 11.78–12.04 (уш. с, 1H, OH), 12.46–12.99 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.3, 31.5, 99.6, 102.0, 102.9, 118.7, 125.7, 127.7, 128.2, 131.4, 139.2, 145.8, 149.4, 150.3, 153.1, 153.4, 154.1, 159.3, 159.6, 160.1, 160.1.

ИК спектр, cm^{-1} : 1697, 1601, 1548, 1526, 1400.

Найдено, %: С, 62.13; Н, 3.80; N, 12.23. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Вычислено, %: С, 62.29; Н, 3.62; N, 12.42.

7-(7,9-Дигидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[с]хромен-6-ил)птеридин-4(3*H*)-он 24d



Выход 44%, светло-коричневый порошок; т.пл. >300 °С.

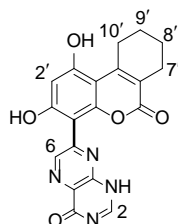
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.07 (м, 2H, C2' $\underline{\text{H}}_2$), 2.68 (м, 2H, C3' $\underline{\text{H}}_2$), 3.33 (м, 2H, C1' $\underline{\text{H}}_2$), 6.47 (с, 1H, C8'H), 8.33 (с, 1H, C2H), 9.31 (с, 1H, C6H), 10.98–11.86 (уш. с, 1H, OH), 12.39–12.22 (уш. с, 1H, OH), 12.76–12.52 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.9, 28.6, 35.6, 99.2, 101.4, 101.8, 120.7, 131.1, 145.3, 149.3, 152.9, 154.1, 154.6, 156.1, 157.9, 158.3, 159.3, 161.1.

ИК спектр, cm^{-1} : 1715, 1681, 1595, 1529, 1399.

Найдено, %: С 58.04; Н, 3.35; N, 14.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.1\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Вычислено, %: С, 58.18; Н, 3.25; N, 14.91.

7-(1,3-Дигидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-4-ил)птеридин-4(3H)-он 24e



Выход 39%, коричневый порошок; т.пл. >300 °С.

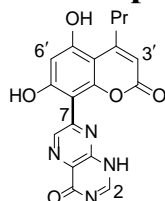
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.73–1.61 (уш. с, 4H, 2 C8' $\underline{\text{H}}_2$ + C9' $\underline{\text{H}}_2$), 2.39–2.32 (уш. с, 2H, C7' $\underline{\text{H}}_2$), 3.12–3.04 (уш. с, 2H, C10' $\underline{\text{H}}_2$), 6.45 (с, 1H, C2'H), 8.37 (с, 1H, C2H), 9.12 (с, 1H, C6H), 11.0 (с, 1H, OH), 11.80 (с, 1H, OH), 12.86–12.78 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.5, 21.5, 23.7, 29.0, 99.5, 101.6, 102.5, 116.8, 131.2, 145.5, 149.4, 149.8, 152.7, 153.1, 154.2, 159.1, 159.4, 159.5, 159.8.

ИК спектр, cm^{-1} : 1711, 1674, 1587, 1551, 1399.

Найдено, %: С, 59.03; Н, 3.79; N, 14.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.1\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Вычислено, %: С, 59.17; Н, 3.65; N, 14.38.

7-(5,7-Дигидрокси-4-пропил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)птеридин-4(3H)-он 24f



Выход 44%, оранжевый порошок; т.пл. >300 °С

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.96 (м, 3H, CH_3), 1.62 (м, 2H, CH_2), 2.90 (м, 2H, CH_2), 5.93 (с, 1H, C3'H), 6.48 (с, 1H, C6'H), 8.38 (с, 1H, C2H), 9.08 (с, 1H, C6H), 11.18 (с, 1H, OH), 11.54–11.83 (уш. с, 1H, OH), 12.53–13.12 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.4, 22.3, 37.2, 99.4, 101.8, 102.5, 108.7, 131.4, 145.7, 149.3, 153.3, 154.1, 158.4, 158.8, 158.9, 159.6, 160.6.

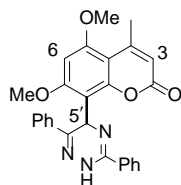
ИК спектр, cm^{-1} : 1683, 1590, 1556, 1531, 1414, 1395.

Найдено, %: С, 59.63; Н, 3.76; N, 14.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Вычислено, %: С, 56.79; Н, 3.68; N, 14.40.

Синтез соединений 25-31

К раствору соответствующего 5,7-диметоксикумарина **1'** (1 ммоль) и 3,6-диарил-1,2,4-триазина **3a-g** (1 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (195 мкл, 3 ммоль). В случае триазинов **3f** и **g** добавляют 10 эквивалентов метансульфоновой кислоты. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 часов, разбавляют дихлорметаном (10 мл), обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия, отделяют органическую фазу, сушат Na_2SO_4 и растворитель упаривают при пониженном давлении. Соединение **25a** перекристаллизовывают из бензола, **25e** – из толуола. Все остальные соединения используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

8-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-диметокси-4-метил-2H-хромен-2-он 25a.



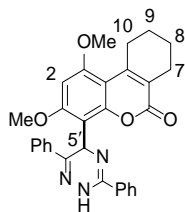
Выход 82%, белый порошок; т.пл. 238–240 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.43 (с, 3H, CH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 5.99 (с, 1H, C3'H), 6.40 (с, 1H, C5'H), 6.58 (с, 1H, C6'H), 7.20–7.30 (м, 3H, Ph), 7.36–7.46 (м, 3H, Ph), 7.61–7.63 (м, 2H, Ph), 7.80–7.82 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.8, 45.8, 56.2, 56.4, 92.6, 103.6, 110.5, 111.3, 124.9, 126.2, 128.2, 128.7, 130.2, 133.2, 135.9, 139.4, 149.4, 153.4, 154.4, 158.6, 159.0, 160.7.

Найдено, %: С, 71.45; Н, 5.15; N, 9.18. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 71.51; Н, 5.11; N, 9.27.

4-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-1,3-диметокси-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-6-он 25e.



Выход 79%, белый порошок; т.пл. 237-239 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.60 (уш. с, 4H C8H₂ + C9H₂), 2.36 (уш. с, 2H C7H₂), 2.92 (уш. с, 2H, C10H₂), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 6.41 (с, 1H, C5'H), 6.58 (с, 1H, C6H), 7.20–7.30 (м, 3H, Ph), 7.36–7.47 (м, 3H, Ph), 7.59–7.66 (м, 2H, Ph), 7.77–7.87 (м, 3H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.6, 21.7, 24.2, 29.4, 45.8, 56.1, 56.3, 92.7, 103.9, 111.2, 118.0, 124.9, 126.2, 128.1 (4C), 128.6, 130.1, 133.4, 136.0, 139.3, 149.2, 149.3, 151.7, 158.1, 159.2, 159.8.

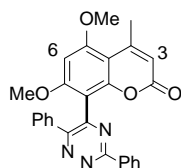
Найдено, %: С, 73.28; Н, 5.83; N, 8.47. C₃₀H₂₇N₃O₄. Вычислено, %: С, 73.01; Н, 5.51; N, 8.51.

Синтез соединений 32-38

К раствору **25-31** (1 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавляют DDQ (1.5 ммоль) и смесь кипятят в течение 6 часов. Для соединения **25e** используют TCQ (1.2 ммоль). Раствор охлаждают и осадок отфильтровывают. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из метанола (для соединений **32**) или из *n*-бутанола (для соединений **33-38**).

Для соединений **25e-31e** используют 4.5 ммоль DDQ. Выделение соединений **32'e-38'e** проводят по вышеописанной процедуре.

8-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-диметокси-4-метил-2H-хромен-2-он 32a.



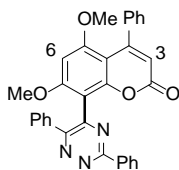
Выход 94% (77% по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 228-230 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.51 (д, $J=0.9$ Гц, 3H, CH₃), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 3.97 (с, 3H, OCH₃), 6.01 (д, $J=0.9$ Гц, 1H, C3H), 6.65 (с, 1H, C6H), 7.34–7.50 (м, 5H, Ph), 7.59–7.66 (м, 3H, Ph), 8.46–7.48 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 23.7, 56.4, 56.6, 92.6, 103.8, 105.6, 111.0, 127.8, 127.9, 128.3, 129.2, 129.6, 131.8, 134.2, 134.9, 152.2, 153.0, 154.1, 158.3, 158.5, 159.7, 160.6, 161.4.

Найдено, %: С, 71.71; Н, 4.82; N, 9.18. C₂₇H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: С, 71.83; Н, 4.69; N, 9.31.

8-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-диметокси-4-фенил-2H-хромен-2-он 32b.



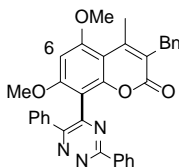
Выход 72% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 261-263 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.50 (с, 3H, OCH $_3$), 3.63 (с, 3H, OCH $_3$), 5.95 (с, 1H, C3H), 6.59 (с, 1H, C6H), 7.32–7.34 (м, 2H, Ph), 7.41–7.43 (м, 6H, Ph), 7.52–7.54 (м, 2H, Ph), 7.60–7.67 (м, 3H, Ph), 8.49–8.51 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.1, 56.5, 93.0, 102.5, 105.8, 112.4, 127.0, 127.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 129.2, 129.6, 131.9, 134.3, 134.9, 139.1, 152.0, 153.2, 154.9, 158.3, 158.5, 159.7, 160.2, 161.4.

Найдено, %: С, 74.71; Н, 4.66; N 8.01. $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 74.84; Н, 4.51; N, 8.18.

8-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-диметокси-3-бензил-4-метил-2H-хромен-2-он 32с.



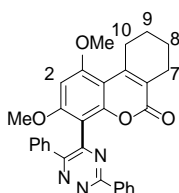
Выход 74% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 178-180 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.49 (с, 3H, CH $_3$), 3.69 (с, 3H, OCH $_3$), 3.86–3.88 (м, 2H, CH $_2$), 3.96 (с, 3H, OCH $_3$), 6.67 (с, 1H, C6H), 7.09–7.11 (м, 2H, Ph), 7.16–7.18 (м, 1H, Ph), 7.24–7.26 (м, 2H, Ph), 7.33–7.48 (м, 5H, Ph), 7.58–7.68 (м, 3H, Ph), 8.47 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.7, 31.7, 56.4, 56.6, 92.9, 104.3, 105.3, 120.3, 126.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 129.2, 129.5, 131.8, 134.3, 134.9, 139.0, 149.5, 151.4, 152.2, 158.3, 159.1, 159.8, 160.5, 161.4.

Найдено, %: С, 75.71; Н, 5.32; N 7.51. $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 75.40; Н, 5.03; N 7.76.

4-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-1,3-диметокси-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-6-он 32е.



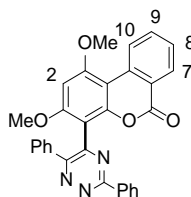
Выход 71% (по двум стадиям), светло-желтый порошок.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69–1.80 (м, 4H, C_8H_2 + C_9H_2), 2.46–2.57 (м, 2H, C_7H_2), 3.00–3.11 (м, 2H, C_{10}H_2), 3.51 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.21 (с, 1H, C_2H), 7.27–7.35 (м, 3H, Ph), 7.49–7.58 (м, 5H, Ph), 8.54–8.60 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 22.5, 24.8, 30.1, 55.8, 66.0, 91.2, 105.5, 107.2, 120.2, 128.2, 128.5, 128.6, 128.8, 129.3, 131.4, 135.3, 135.9, 149.3, 152.3, 152.4, 158.4, 160.3, 160.8, 162.3.

Найдено, %: С, 73.01; Н, 5.29; N 8.41. $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 73.31; Н, 5.13; N 8.55.

4-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-1,3-диметокси-6H-бензо[с]хромен-6-он 32'е.



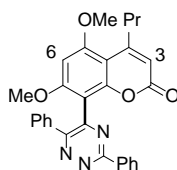
Выход 81% (по двум стадиям), желтый порошок.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.60 (с, 3H, OCH_3), 4.08 (с, 3H, OCH_3), 6.39 (с, 1H, C_2H), 7.23–7.34 (м, 3H, Ph), 7.45–7.63 (м, 6H, Ph + C_8H), 7.73–7.82 (м, 1H, C_9H), 8.30–8.38 (м, 1H, C_7H), 8.56–8.65 (м, 2H, Ph), 8.85–8.92 (м, 1H, C_{10}H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 56.0, 56.2, 91.8, 102.5, 108.0, 119.9, 126.7, 127.6, 128.2, 128.5, 128.6, 128.88, 129.3, 130.4, 131.4, 134.6, 135.0, 135.3, 135.9, 151.2, 152.4, 158.3, 158.4, 160.4, 160.7, 162.3.

Найдено, %: С, 74.14; Н, 4.61; N, 8.48. $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 73.91; Н, 4.34; N 8.62.

8-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-диметокси-4-пропил-2H-хромен-2-он 32f.



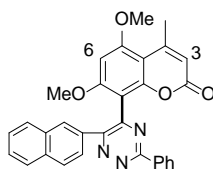
Выход 76% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 203–205 °С.

^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м.д.: 0.93–0.96 (м, 3H, CH_3), 1.44–1.65 (м, 2H, CH_2), 2.68–2.99 (м, 2H, CH_2), 3.68 (с, 3H, OCH_3), 3.99 (с, 3H, OCH_3), 5.98 (с, 1H, C_3H), 6.67 (с, 1H, C_6H), 7.34–7.49 (м, 5H, Ph), 7.58–7.66 (м, 3H, Ph), 8.44–8.52 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (DMSO-d_6), δ , м.д.: 13.8, 22.4, 37.7, 56.4, 56.7, 92.7, 103.1, 105.8, 110.5, 127.9, 128.3, 129.2, 129.6, 131.9, 134.2, 134.9, 152.2, 153.3, 157.6, 158.3, 158.6, 159.7, 160.1, 161.4.

Найдено, %: С, 73.01; Н, 5.12; N, 8.98. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 72.65; Н, 5.22; N, 8.77.

5,7-Диметокси-4-метил-8-(6-(нафталин-2-ил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 33a



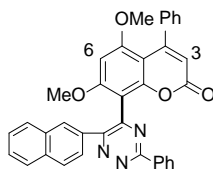
Выход 87% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 187-189 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.52 (с, 3H, CH_3), 3.52 (с, 3H, OCH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 5.93 (с, 1H, C3H), 6.19 (с, 1H, C6H) 7.46 (м, 2H, Napht), 7.51–7.58 (м, 3H, Ph), 7.63 (м, 1H, Napht), 7.73–7.83 (м, 3H, Napht), 8.10 (с, 1H, Napht), 8.61 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 24.5, 56.0 (2C), 91.1, 105.1, 107.5, 112.3, 125.6, 126.3, 126.9, 127.7, 127.9, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 131.4, 133.0, 133.3, 133.6, 135.2, 152.3, 154.0, 154.2, 158.4, 159.8, 159.9, 160.7, 162.2.

Найдено, %: С, 73.98; Н, 4.22; N, 8.57. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 74.25; Н, 4.59; N, 8.38.

5,7-Диметокси-8-(6-(нафталин-2-ил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2H-хромен-2-он 33b



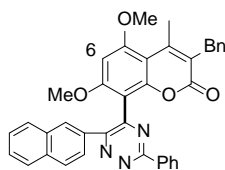
Выход 81% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 240-242 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.43 (с, 3H, OCH_3), 3.51 (с, 3H, OCH_3), 6.00 (с, 1H, C3H), 6.12 (с, 1H, C6H), 7.24 (уш. с, 2H, Napht), 7.34–7.60 (м, 8H, Ph + Napht), 7.68 (м, 1H, Napht), 7.76–7.85 (м, 3H, Napht), 8.15 (с, 1H, Napht), 8.64 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 55.7, 56.0, 91.5, 103.8, 107.7, 113.6, 125.6, 126.4, 127.0, 127.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 131.5, 133.1, 133.3, 135.2, 139.7, 152.1, 154.3, 155.3, 158.3, 159.7, 159.8, 160.4, 162.3.

Найдено, %: С, 76.54; Н, 4.29; N, 7.88. $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 76.73; Н, 4.44; N, 7.46.

3-Бензил-5,7-диметокси-4-метил-8-(6-(нафталин-2-ил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 33c



Выход 86% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 263-265 °С.

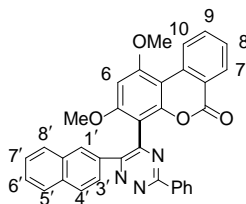
^1H ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.45 (с, 3H, CH_3), 3.84 (д, $J=15.7$ Гц, 2H, CH_2) 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.92 (с, 3H, OCH_3), 6.64 (с, 1H, C6H), 7.03 (м, 2H, Napht), 7.09–7.25

(м, 3H, Ph), 7.49–7.69 (м, 5H, Ph + Napht), 7.86–7.97 (м, 3H, Napht), 8.11 (с, 1H, Napht), 8.50 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.7, 31.7, 56.4, 56.6, 92.9, 104.3, 105.3, 120.3, 124.9, 125.9, 126.7, 127.3, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.4, 128.5, 129.2, 131.9, 132.3, 132.4, 132.9, 134.3, 139.0, 149.5, 151.4, 152.4, 158.3, 159.2, 159.8, 160.5, 161.4.

Найдено, %: С, 76.81; Н, 4.77; N, 7.28. $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 77.16; Н, 4.91; N, 7.11.

1,3-Диметокси-4-(6-(нафталин-2-ил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он 33'е.



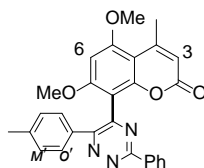
Выход 71% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 246-248 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.54 (с, 3H, OCH_3), 4.03 (с, 3H, OCH_3), 6.34 (с, 1H, C2H), 7.38–7.50 (м, 3H, C9H + Napht), 7.52–7.56 (м, 3H, Ph), 7.65–7.69 (м, 1H, Napht), 7.71–7.80 (м, 4H, C8H + Napht), 8.15 (с, 1H, Napht), 8.31–8.35 (м, 1H, C7H), 8.60–8.71 (м, 2H, Ph), 8.84–8.88 (м, 1H, C10H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 55.9, 56.2, 91.8, 102.5, 107.9, 119.8, 125.6, 126.3, 126.7, 126.9, 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 130.4, 131.4, 133.0, 133.3, 133.6, 134.6, 134.9, 135.3, 151.3, 152.6, 158.3, 158.4, 160.5, 160.7, 162.2.

Найдено, %: С, 75.74; Н, 3.92; N, 7.97. $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 75.98; Н, 4.28; N, 7.82.

5,7-Диметокси-4-метил-8-(3-фенил-6-(п-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 34а.



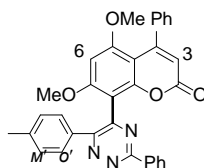
Выход 79% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 236-238 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 (с, 3H, $\text{C}'\text{H}_3$), 2.54 (с, 3H, CH_3), 3.57 (с, 3H, OCH_3), 3.92 (с, 3H, OCH_3), 5.93 (с, 1H, C3H), 6.25 (с, 1H, C6H), 7.09 и 7.44 (оба д, $J=8.0$ Гц, 2H, $\text{C}_m'\text{H}$ и $\text{C}_o'\text{H}$), 7.48–7.55 (м, 3H, Ph), 8.56 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.5, 24.5, 56.0, 91.2, 105.0, 107.7, 112.2, 128.3, 128.5, 128.8, 129.0, 131.3, 132.9, 135.9, 135.3, 139.4, 152.0, 154.0, 154.1, 158.3, 159.8, 159.9, 160.6, 162.0.

Найдено, %: С, 72.41; Н, 4.82; N, 9.18. $C_{28}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: С, 72.26; Н, 4.95; N 9.03.

5,7-Диметокси-8-(3-фенил-6-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2*H*-хромен-2-он 34b.



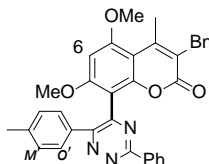
Выход 87% (по двум стадиям), светло-желтый порошок.

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.34 (с, 3H, $C'H_3$), 3.47 (с, 3H, OCH_3), 3.56 (с, 3H, OCH_3), 6.00 (с, 1H, C3H), 6.18 (с, 1H, C6H), 7.13 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, $C'_m'H$), 7.28 (уш. с, 2H, Ph), 7.37–7.43 (м, 3H, Ph), 7.49 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, $C'_o'H$), 7.51–7.56 (м, 3H, Ph) 8.59 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.5, 55.7, 56.1, 91.5, 103.7, 107.8, 113.5, 127.1, 127.6, 128.2, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 131.3, 132.9, 135.3, 139.4, 139.7, 151.8, 154.2, 155.3, 158.3, 159.7, 159.8, 160.4, 162.0.

Найдено, %: С, 74.93; Н, 5.04; N, 7.58. $C_{33}H_{25}N_3O_4$. Вычислено, %: С, 75.14; Н, 4.74; N, 7.97.

3-Бензил-5,7-диметокси-4-метил-8-(3-фенил-6-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2*H*-хромен-2-он 34c.



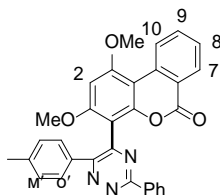
Выход 68% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 227-229 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.32 (с, 3H, $C'H_3$), 2.56 (с, 3H, CH_3), 3.58 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 3.94–4.04 (м, 2H, CH_2), 6.26 (с, 1H, C6H), 7.09 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, $C'_m'H$), 7.14–7.23 (м, 2H, Ph), 7.23–7.29 (м, 3H, Ph), 7.45 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, $C'_o'H$), 7.49–7.56 (м, 3H, Ph), 8.52–8.60 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 20.2, 21.5, 32.7, 55.9, 56.0, 91.5, 105.7, 107.3, 121.7, 126.3, 128.3, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 131.3, 132.9, 135.4, 139.3, 139.4, 149.5, 152.1, 152.5, 158.3, 159.1, 160.4, 160.9, 162.0.

Найдено, %: С, 75.31; Н, 5.06; N, 7.84. $C_{35}H_{29}N_3O_4$. Вычислено, %: С, 75.68; Н, 5.23; N, 7.57.

1,3-Диметокси-4-(3-фенил-6-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-6*H*-бензо[с]хромен-6-он 34'е.



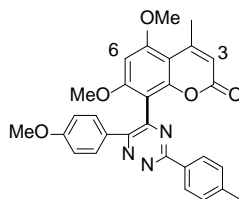
Выход 59% (по двум стадиям), оранжевый порошок.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.43 (с, 3H, CH_3), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 4.10 (с, 3H, OCH_3), 6.40 (с, 1H, C2H), 7.02-7.13 (м, 2H, C_mH), 7.42–7.58 (м, 6H, Ph + C_oH + C8), 7.71–7.80 (м, 1H, C9), 8.30–8.37 (м, 1H, C7H), 8.55–8.65 (м, 2H, Ph), 8.84–8.93 (м, 1H, C10H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.7, 56.0, 56.2, 91.8, 102.5, 107.6, 119.8, 123.9, 126.7, 127.7, 128.6, 129.7, 130.0, 130.4, 131.5, 132.4, 134.5, 135.0 (2C), 142.0, 151.1, 152.2, 157.2, 158.2, 160.3, 160.8, 162.5.

Найдено, %: C, 74.75; H, 4.61; N, 8.07. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 74.25; H, 4.59; N, 8.38.

5,7-Диметокси-8-(6-(4-метоксифенил)-3-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-метил-2H-хромен-2-он 35а.



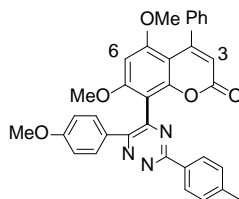
Выход 62% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 247-249 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.55 (с, 3H, CH_3), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 5.94 (с, 1H, C3H), 6.27 (с, 1H, C6H), 6.81 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.49 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 8.45 (д, $J=7.9$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.7, 24.5, 55.4, 56.0, 56.1, 91.2, 105.0, 107.8, 112.2., 113.8, 128.3, 128.4, 129.6, 129.8, 132.6, 141.6, 151.7, 154.0, 157.6, 159.8, 159.9, 160.5, 161.9.

Найдено, %: C, 70.36; H, 4.78; N 8.71. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 70.29; H, 5.09; N, 8.48.

5,7-Диметокси-8-(6-(4-метоксифенил)-3-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2H-хромен-2-он 35b.



Выход 78% (по двум стадиям), желтый порошок; т.пл. 229-231 °С.

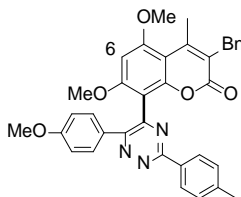
^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44 (с, 3H, CH_3), 3.48 (с, 3H, OCH_3), 3.59 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 5.99 (с, 1H, C3H), 6.19 (с, 1H, C6H), 6.84 (д, $J=8.7$ Гц,

2H), 7.24–7.30 (м, 2H, Ph), 7.32 (д, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.36–7.44 (м, 3H, Ph), 7.54 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 8.47 (д, $J=8.1$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.70, 55.4, 55.7, 56.1, 91.6, 103.7, 108.0, 113.5, 113.8, 127.1, 127.6, 128.2, 128.3, 128.5, 129.6, 129.8, 132.6, 139.8, 141.6, 151.6, 154.2, 155.3, 157.6, 159.6, 159.7, 160.5, 160.6, 161.9.

Найдено, %: С, 73.13; Н, 4.82; N, 7.38. $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 73.24; Н, 4.88; N, 7.54.

5,7-Диметокси-8-(3-фенил-6-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2H-хромен-2-он 35с.



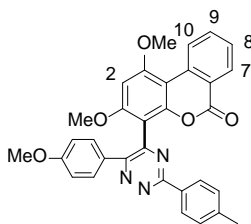
Выход 60% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 222–224 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.45 (с, 3H, CH_3), 2.57 (с, 3H, CH_3), 3.63 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.92 (с, 3H, OCH_3), 4.00 (с, 2H, CH_2), 6.30 (с, 1H, C6H), 6.83 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.16–7.31 (м, 5H, Ph), 7.34 (д, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.52 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 8.48 (д, $J=8.1$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 20.2, 21.7, 32.6, 55.4, 56.0, 56.1, 91.5, 105.7, 107.4, 113.7, 121.7, 126.2, 128.3, 128.4, 128.6, 129.6, 129.8, 132.6, 139.4, 141.5, 149.5, 152.9, 157.7, 159.2, 160.4, 160.5, 160.9, 161.9.

Найдено, %: С, 74.01; Н, 5.06; N, 7.25. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 73.83; Н, 5.34; N, 7.17.

1,3-Диметокси-4-(3-фенил-6-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он 35'е.



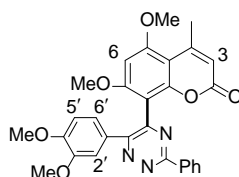
Выход 58% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 282–284 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, CH_3), 3.62 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 4.07 (с, 3H, OCH_3), 6.41 (с, 1H, C2H), 6.78 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.47 (м, 1H, C8H), 7.53 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.74 (м, 1H, C9H), 8.32 (м, 1H, C7H), 8.48 (д, $J=7.8$ Гц, 2H), 8.87 (м, 1H, C10H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.7, 55.3, 56.1, 56.2, 91.9, 102.4, 108.3, 113.7, 119.8, 126.7, 127.5, 128.3, 128.4, 129.6, 129.8, 130.3, 132.6, 134.9, 141.6, 151.1, 152.1, 157.7, 158.3, 160.4, 160.5, 161.9.

Найдено, %: С, 72.53; Н, 4.64; N, 8.12. $C_{32}H_{25}N_3O_5$. Вычислено, %: С, 72.31; Н, 4.74; N, 7.91.

5,7-Диметокси-8-(6-(3,4-диметоксифенил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4-метил-2H-хромен-2-он 36а.



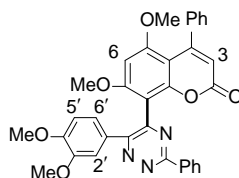
Выход 62% (по двум стадиям), желтый порошок; т.пл. 163-165 °С.

1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.54 (с, 3H, CH_3), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 5.92 (с, 1H, C3H), 6.28 (с, 1H, C6H), 6.75 (д, $J=8.4$ Гц, C5'H), 7.06 (дд, $J=8.3$ Гц, $J=1.4$ Гц, 1H, C6'H), 7.22 (д, $J=1.4$ Гц, 1H, C2'H), 7.43-7.57 (м, 3H, Ph), 8.56 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.5, 55.8, 55.9, 56.1, 56.2, 91.2, 104.9, 107.9, 110.8, 111.6, 112.2, 121.3, 128.3, 128.5, 128.8, 131.3, 135.2, 148.7, 150.1, 151.9, 153.9, 157.8, 159.7, 159.9, 160.5, 161.8.

Найдено, %: С, 67.78; Н, 4.87; N, 8.36. $C_{29}H_{25}N_3O_6$. Вычислено, %: С, 68.09; Н, 4.93; N, 8.21.

5,7-Диметокси-8-(6-(3,4-диметоксифенил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2H-хромен-2-он 36б.



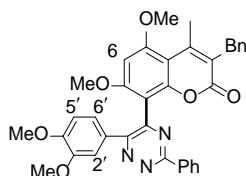
Выход 67% (по двум стадиям), желтый порошок; т.пл. 220-222 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.49 (с, 3H, OCH_3), 3.63 (с, 3H, OCH_3), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 5.99 (с, 1H, C3H), 6.21 (с, 1H, C6H), 6.79 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, C5'H), 7.11 (дд, $J=8.3$ Гц, $J=2.0$ Гц, 1H, C6'H), 7.25 (уш. с, 2H, Ph), 7.28 (д, $J=1.4$ Гц, 1H, C2'H), 7.37-7.44 (м, 3H, Ph), 7.49-7.56 (м, 2H, Ph), 8.59 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.: 55.8, 55.9, 56.0, 56.2, 91.6, 103.7, 108.1, 110.8, 111.7, 113.5, 121.3, 127.1, 127.7, 128.2, 128.3, 128.5, 128.9, 131.4, 135.2, 139.7, 151.8, 154.2, 155.3, 157.8, 159.6, 159.7, 160.5, 161.9.

Найдено, %: С, 70.92; Н, 4.49; N, 7.61. $C_{34}H_{27}N_3O_6$. Вычислено, %: С, 71.19; Н, 4.74; N, 7.33.

3-Бензил-8-(6-(3,4-диметоксифенил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5,7-диметокси 4-метил-2H-хромен-2-он 36с.



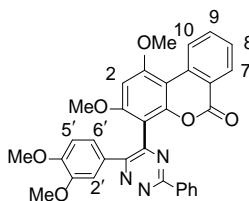
Выход 60% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 235-237 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 4.00 (уш. с, 2H, CH_2), 6.32 (с, 1H, C6H), 6.78 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, C5'H), 7.10 (дд, $J=8.3$ Гц, $J=2.0$ Гц, 1H, C6'H), 7.19–7.21 (м, 2H, Ph), 7.27–7.31 (м, 2H, Ph), 7.51–7.59 (м, 5H, C2'H + Ph), 8.60 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 20.2, 32.6, 55.8, 55.9, 56.0, 56.1, 91.5, 105.6, 107.6, 110.7, 111.3, 121.3, 121.8, 126.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 131.3, 135.3, 139.3, 148.7, 149.5, 150.0, 152.0, 152.5, 157.9, 159.2, 160.3, 160.8, 161.9.

Найдено, %: С, 71.39; Н, 5.07; N, 7.22. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 71.87; Н, 5.19; N, 6.98.

1,3-Диметокси-4-(6-(3,4-диметоксифенил)-3-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он 36'е.



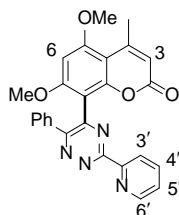
Выход 56% (по двум стадиям), светло-желтый порошок; т.пл. 169-171 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 4.09 (с, 3H, OCH_3), 6.44 (с, 1H, C2H), 6.72 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, C5'H), 7.09 (дд, $J=8.3$ Гц, $J=1.8$ Гц, 1H, C6'H), 7.29 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, C2'H), 7.43–7.56 (м, 4H, C8H + Ph), 7.71–7.79 (м, 1H, C9H), 8.28–8.35 (м, 1H, C7H), 8.55–8.63 (м, 2H, Ph), 8.83–8.90 (м, 1H, C10H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 55.8, 55.9, 56.2, 56.3, 91.9, 102.4, 108.4, 110.7, 111.7, 119.7, 121.3, 126.7, 127.6, 128.3, 128.5, 128.9, 130.4, 131.3, 134.5, 135.0, 135.3, 148.8, 150.0, 151.0, 152.2, 157.8, 158.4, 160.3, 160.6, 161.9.

Найдено, %: С, 69.93; Н, 4.41; N, 7.82. $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 70.19; Н, 4.60; N, 7.67.

5,7-Диметокси-4-метил-8-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 37а.



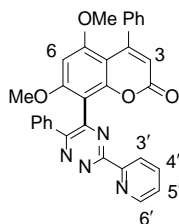
Выход 54% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 272-274 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.50 (с, 3H, CH_3), 3.55 (с, 3H, OCH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 5.89 (с, 1H, C3H), 6.22 (с, 1H, C6H), 7.25–7.38 (м, 3H, Ph), 7.38–7.35 (м, 1H, C5'H), 7.51–7.55 (м, 2H, Ph), 7.85–7.93 (м, 1H, C4'H), 8.69–8.71 (м, 1H, C3'H), 8.85–8.88 (м, 1H, C6'H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 24.5, 55.9, 56.0, 91.0, 104.9, 107.2, 112.1, 124.4, 125.3, 128.2, 128.5, 129.5, 135.5, 137.1, 150.5, 153.0, 153.1, 154.0, 154.2, 159.4, 159.8, 159.9, 160.7, 161.7.

Найдено, %: C, 69.26; H, 4.22; N, 12.51. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38.

5,7-Диметокси-8-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2H-хромен-2-он 37b.



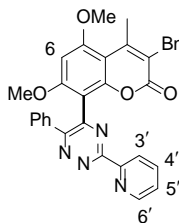
Выход 61% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 279–281 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.44 (с, 3H, OCH_3), 3.53 (с, 3H, OCH_3), 5.97 (с, 1H, C3H), 6.12 (с, 1H, C6H), 7.20–7.40 (м, 8H, Ph), 7.41–7.47 (м, 1H, C5'H), 7.58–7.64 (м, 2H, Ph), 7.87–7.95 (м, 1H, C4'H), 8.72–8.76 (м, 1H, C3'H), 8.87–8.91 (м, 1H, C6'H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 55.7, 55.9, 91.3, 103.8, 107.5, 113.4, 124.4, 125.4, 127.1, 127.6, 128.2, 128.3, 128.6, 129.6, 135.6, 137.1, 139.7, 150.6, 152.9, 153.1, 154.4, 155.2, 159.4, 159.7, 159.8, 160.4, 161.8.

Найдено, %: C, 72.57; H, 4.54; N, 11.02. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 72.36; H, 4.31; N, 10.89.

3-Бензил-5,7-диметокси-4-метил-8-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 37с.



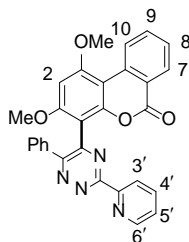
Выход 69% (по двум стадиям), светло-оранжевый порошок; т.пл. 192–194 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.61 (с, 3H, CH_3), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 3.96 (с, 3H, OCH_3), 4.05 (с, 2H, CH_2), 6.31 (с, 1H, C6H), 7.22–7.28 (м, 3H, Ph), 7.30–7.44 (м, 5H, Ph), 7.48–7.55 (м, 1H, C5'H), 7.61–7.65 (м, 2H, Ph), 7.92–8.05 (м, 1H, C4'H), 8.78–8.81 (м, 1H, C3'H), 8.94–8.97 (м, 1H, C6'H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 20.1, 32.6, 55.9, 56.0, 91.2, 105.6, 106.9, 121.6, 124.4, 125.3, 126.2, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 135.6, 137.1, 139.3, 149.5, 150.5, 152.7, 153.1, 153.2, 159.2, 159.5, 160.5, 160.9, 161.7.

Найдено, %: С, 72.91; Н, 5.02; N, 10.18. $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 73.05; Н, 4.83; N, 10.33.

1,3-Диметокси-4-(3-(пиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он 37'е.



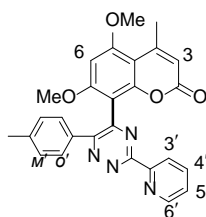
Выход 57% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 270-272 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.56 (с, 3H, OCH_3), 4.03 (с, 3H, OCH_3), 6.38 (с, 1H, C2H), 7.20–7.29 (м, 3H, Ph), 7.37–7.46 (м, 2H, C5'H + C8H), 7.52–7.59 (м, 2H, Ph), 7.64–7.72 (м, 1H, C4'H), 7.85–7.91 (м, 1H, C9H), 8.28–8.35 (м, 1H, C7H), 8.71–8.76 (м, 1H, C3'H), 8.79–8.83 (м, 1H, C10H), 8.85–8.89 (м, 1H, C6'H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 55.9, 56.2, 91.7, 102.3, 107.7, 119.8, 124.4, 125.4, 126.6, 127.5, 128.2, 128.6, 129.5, 130.3, 134.5, 134.9, 135.6, 137.1, 150.5, 151.2, 153.3, 158.4, 159.5, 160.4, 160.8, 161.8.

Найдено, %: С, 71.51; Н, 4.42; N, 11.38. $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 71.30; Н, 4.13; N, 11.47.

5,7-Диметокси-4-метил-8-(3-(пиридин-2-ил)-6-(*n*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 38а.



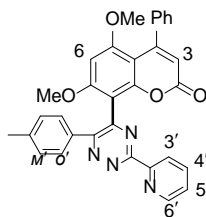
Выход 58% (по двум стадиям), светло-оранжевый порошок; т.пл. 262-264 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.52 (с, 3H, CH_3), 3.58 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 5.90 (с, 1H, C3H), 6.24 (с, 1H, C6H), 7.09 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, C_mH), 7.39–7.42 (м, 1H, C5'H), 7.44 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, C_oH), 7.87–7.91 (м, 1H, C4'H), 8.68–8.72 (м, 1H, C3'H), 8.84–8.89 (м, 1H, C6'H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.5, 24.5, 56.0, 56.1, 91.0, 104.9, 107.5, 112.1, 124.4, 125.3, 128.5, 129.0, 132.6, 137.1, 139.6, 150.5, 152.9, 153.2, 154.0, 154.2, 159.4, 159.9, 160.0, 160.6, 161.5.

Найдено, %: С, 71.71; Н, 4.82; N, 9.18. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 69.52; Н, 4.75; N, 12.01.

5,7-Диметокси-8-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-4-фенил-2H-хромен-2-он 38b.



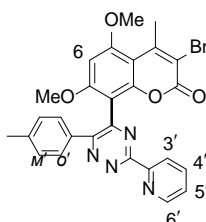
Выход 70% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 283-285 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.34 (с, 3H, CH_3), 3.46 (с, 3H, OCH_3), 3.56 (с, 3H, OCH_3), 5.97 (с, 1H, C3H), 6.15 (с, 1H, C6H), 7.14 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, C_mH), 7.25 (уш. с, 2H, Ph), 7.34–7.41 (м, 3H, Ph), 7.46–7.56 (м, 3H, $\text{C}5'\text{H} + \text{C}6'\text{H}$), 7.92–8.02 (м, 1H, $\text{C}4'\text{H}$), 8.72–8.80 (м, 1H, $\text{C}3'\text{H}$), 8.90–8.94 (м, 1H, $\text{C}6'\text{H}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 21.5, 55.7, 56.1, 91.4, 103.8, 107.6, 113.5, 124.5, 125.6, 127.1 (2C), 127.6, 128.2, 128.5, 129.1, 132.7, 139.7, 139.8, 150.1, 152.7, 152.8, 154.3, 155.3, 159.5, 159.7, 159.8, 160.5, 161.1.

Найдено, %: C, 72.65; H, 4.32; N, 10.78. $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60.

3-Бензил-5,7-диметокси-4-метил-8-(6-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-ил)-2H-хромен-2-он 38c.



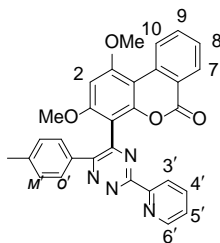
Выход 67% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. 221-223 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.53 (с, 3H, CH_3), 3.58 (с, 3H, OCH_3), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 3.97 (с, 2H, CH_2), 6.24 (с, 1H, C6H), 7.10 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, C_mH), 7.13–7.31 (м, 5H, Ph), 7.37–7.49 (м, 1H, $\text{C}5'\text{H} + \text{C}6'\text{H}$), 7.89–7.93 (м, 1H, $\text{C}4'\text{H}$), 8.68–8.72 (м, 1H, $\text{C}3'\text{H}$), 8.84–8.87 (м, 1H, $\text{C}6'\text{H}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 20.2, 21.5, 32.7, 56.0, 56.1, 91.3, 105.6, 107.2, 121.7, 124.4, 125.3, 126.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.0, 132.7, 137.1, 139.4, 139.5, 149.5, 150.5, 152.7, 153.0, 153.2, 159.2, 159.5, 160.4, 161.0, 161.5.

Найдено, %: C, 73.36; H, 4.78; N, 9.98. $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 73.65; H, 4.69; N, 10.11.

1,3-Диметокси-4-(3-(пиридин-2-ил)-6-(*n*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-6H-бензо[с]хромен-6-он 37'e.



Выход 55% (по двум стадиям), оранжевый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 (с, 3H, CH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 4.15 (с, 3H, OCH_3), 6.78 (с, 1H, C2H), 7.14 и 7.44 (оба д, $J=7.8$ Гц, 2H, Ph), 7.47–7.60 (м, 2H, C5'H + C8H), 7.73–7.81 (м, 1H, C4'H), 7.97–8.06 (м, 1H, C9H), 8.16–8.22 (м, 1H, C7H), 8.53–8.60 (м, 1H, C3'H), 8.77–8.88 (м, 2H, C10H + C6'H).

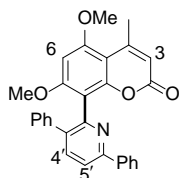
^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 20.8, 56.4, 56.7, 93.1, 100.8, 106.2, 118.8, 124.0, 126.3, 127.8, 128.0, 129.0, 129.7, 131.9, 133.9, 135.5, 137.5, 139.5, 150.0, 150.2, 152.3, 152.6, 158.1, 159.4, 160.5, 161.1.

Найдено, %: С, 71.94; Н, 4.67; N, 10.96. $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 71.70; Н, 4.41; N, 11.15.

Синтез соединений 39а-с

Смесь соответствующего дигидротриазина **32а-с** (0.3 ммоль), 2,5-норборнадиена (325 мкл, 3.2 ммоль) и 1,2-дихлорбензола (25 мл) перемешивают в атмосфере аргона в автоклаве при 215 °С в течение 20 часов. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают при помощи флеш-хроматографии (хлороформ в качестве элюента) с получением чистого **39а-с**.

8-(3,6-Дифенил-пиридил-2-ил)-5,7-диметокси-4-метил-2H-хромен-2-он 39а.



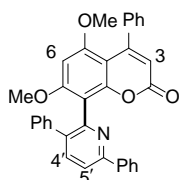
Выход 80%, светло-желтый порошок; т.пл. 209-211 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, CH_3), 3.52 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 5.76 (с, 1H, C3H), 6.11 (с, 1H, C6H), 7.05–7.14 (м, 5H, Ph), 7.26–7.27 (м, 1H, Ph), 7.32–7.34 (м, 2H, Ph), 7.65 и 7.68 (оба д, $J=8.0$ Гц, 1H, C4'H и C5'H), 7.90–7.92 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 24.4, 55.7, 55.8, 91.1, 104.6, 111.5, 111.6, 119.9, 127.1, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 137.5, 138.0, 139.6, 139.7, 150.3, 153.9, 154.2, 156.5, 159.2, 160.2, 160.7.

Найдено, %: С, 77.33; Н, 4.97; N, 3.44. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 77.49; Н, 5.16; N, 3.12.

8-(3,6-Дифенил-пиридин-2-ил)-5,7-диметокси-4-фенил-2H-хромен-2-он 39б.



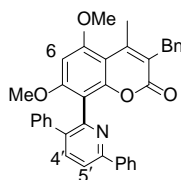
Выход 77%, светло-желтый порошок; т.пл. 215-217 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.44 (с, 3H, OCH_3), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 5.96 (с, 1H, C3H), 6.17 (с, 1H, C6H), 7.20–7.31 (м, 7H, Ph), 7.35–7.44 (м, 4H, Ph), 7.47–7.49 (м, 2H, Ph), 7.81 и 7.85 (оба д, $J=8.0$ Гц, 1H, C4'H и C5'H), 8.04–8.06 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 55.5, 55.8, 91.6, 103.5, 111.9, 112.9, 120.1, 127.1 (2C), 127.4 (2C), 127.8, 127.8, 128.5, 128.6 (2C), 137.5, 138.0, 139.7, 140.1, 150.2, 154.1, 155.3, 156.7, 158.4, 160.5, 160.7.

Найдено, %: С, 79.70; Н, 5.04; N, 2.52. $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 79.83; Н, 4.93; N, 2.74.

8-(3,6-Дифенил-пиридил-2-ил)-5,7-диметокси-3-бензил-4-метил-2H-хромен-2-он 39с.



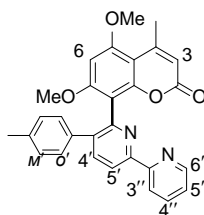
Выход 78%, светло-желтый порошок; т.пл. 201-203 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.53 (с, 3H, OCH_3), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.86 (с, 2H, CH_2), 6.13 (с, 1H, C6H), 7.02–7.18 (м, 10H, Ph), 7.27–7.27 (м, 1H, Ph), 7.32–7.34 (м, 2H, Ph), 7.65 и 7.69 (оба д, $J=8.0$ Гц, 1H, C4'H и C5'H), 7.91 (м, 2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 20.0, 32.5, 55.7, 55.9, 91.5, 105.3, 111.3, 119.9, 120.8, 126.0, 127.0, 127.4, 127.7, 128.2, 128.4, 128.6, 128.6, 129.8, 137.6, 138.0, 139.6, 139.7, 139.8, 149.7, 150.5, 152.3, 156.5, 159.0, 159.5, 161.6.

Найдено, %: С 79.82, Н 5.24, N 2.78. $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 80.13, Н 5.42, N 2.60.

5,7-Диметокси-4-метил-8-(5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-ил)-2H-хромен-2-он 39d.



Выход 68%, оранжевый порошок.

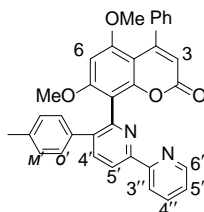
^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.52 (с, 3H, CH_3), 3.62 (с, 3H, OCH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 5.86 (с, 1H, C3H), 6.24 (с, 1H, C6H), 6.99 и 7.11 (оба д, $J=7.8$ Гц

2H, C_{m'} и C_{o'}), 7.17–7.19 (м, 1H, C5''H), 7.71–7.77 (м, 1H, C4''H), 7.83 (м, 1H, C4'H), 8.37–8.41 (м, 2H, C3''H + C5'H), 8.68 (м, 1H, C6''H).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 29.8, 32.6, 55.9, 56.0, 91.6, 105.5, 111.6, 120.3, 121.1, 122.0, 123.5, 126.1, 128.4, 128.5, 128.5, 133.9, 139.8, 149.1, 149.6, 150.0, 152.6, 155.0, 156.6, 159.1, 159.5, 161.7.

Найдено, %: C, 75.25; H, 4.98; N, 6.33. C₂₉H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: C, 74.98; H, 5.21; N, 6.03.

5,7-Диметокси-8-(5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-ил)-4-фенил-2*H*-хромен-2-он 39е.



Выход 72%, оранжевый порошок.

¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 2.29 (с, 3H, CH₃), 3.43 (с, 3H, OCH₃), 3.59 (с, 3H, OCH₃), 5.95 (с, 1H, C3H), 6.15 (с, 1H, C6H), 7.03 и 7.14 (оба д, *J* = 7.9 Гц 2H, C_{m'} и C_{o'}), 7.26–7.29 (м, 1H, C5''H), 7.37–7.38 (м, 3H, Ph), 7.71–7.78 (м, 1H, C4''H), 7.83–7.90 (м, 1H, C3''H), 8.39–8.43 (м, 2H, Ph), 8.69 (м, 1H, C6''H).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 29.8, 55.6, 55.9, 91.7, 103.6, 112.1, 113.1, 120.5, 122.0, 123.5, 127.2, 127.5, 127.9, 128.4, 128.6, 136.9, 136.9, 136.9, 138.4, 139.3, 140.2, 149.1, 149.8, 154.2, 155.1, 155.4, 156.6, 158.4, 160.6, 160.8

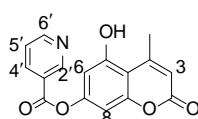
Найдено, %: C, 77.81; H, 5.18; N, 5.12. C₃₄H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32.

Синтез соединений 42а,с-*j*

К раствору кумарина **1а,с-*j*** (0.5 ммоль) и 1-никотиноилбензотриазола (112 мг, 0.5 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляют триэтиламин (76 мкл, 0.55 ммоль). Затем смесь перемешивают 12 часов при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и этиловым спиртом и сушат на воздухе с получением соединения **42**.

В случае соединения **1i** используют этилацетат в качестве растворителя. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этилацетата.

5-Гидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-7-ил никотинат 42а



Выход 87%, белый порошок; т.пл. 269–271 °С.

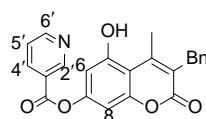
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 2.62 (д, $J=1.0$ Гц, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 6.01 (д, $J=1.0$ Гц, 1H, C3H), 6.69 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C6H), 6.71 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C8H), 7.60 (дд, $J=4.9$ Гц, $J=8.0$ Гц, 1H, C5'H), 8.44 (дт, $J_d=8.0$ Гц, $J_T=1.9$ Гц, 1H, C4'H), 8.85 (дд, $J=1.6$ Гц, $J=4.9$ Гц, 1H, C6'H), 9.25 (д, $J=1.6$ Гц, 1H, C2'H), 10.85 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 23.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 100.7 (C8), 104.6 (C6), 107.0 (C4a), 112.2 (C3), 123.5 (C5'), 124.6 (C3'), 137.1 (C4'), 150.3 (C2'), 152.3 (C7), 153.7 (C4), 153.8 (C6'), 155.2 (C5), 157.4 (C8a), 158.8 (C2), 162.5 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1737, 1615, 1428, 1292, 1085.

Найдено, %: С, 63.71; Н, 3.64; N, 4.78. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 64.65; Н, 3.73; N, 4.71.

3-Бензил-5-гидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил никотинат 42с



Выход 72%, белый порошок; т.пл. 223-225 °С.

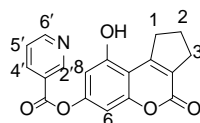
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 2.65 (с, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 3.97 (с, 2H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 6.70 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C6H), 6.72 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C8H), 7.10–7.28 (м, 1H, Ph), 7.57–7.63 (м, 1H, C5'H), 8.41–8.47 (м, 1H, C4'H), 8.81–8.88 (м, 1H, C6'H), 9.22–9.30 (м, 1H, C2'H), 10.80 (с, 1H, OH-5).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 19.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 100.4 (C8), 104.8 (C6), 107.5 (C4a), 121.7 (C3), 123.4 (C5'), 124.6 (C3'), 125.6 (C_n), 127.6 (C_o), 127.9 (C_m), 137.1 (C4'), 138.8 (C_{unco}), 149.2 (C4), 150.5 (C2'), 151.5 (C7), 153.7 (C6'), 153.8 (C8a), 157.3 (C5a), 160.2 (C2), 162.4 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1743, 1700, 1604, 1428, 1285, 1157.

Найдено, %: С, 71.21; Н, 4.53; N, 3.49. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 71.31; Н, 4.42; N, 3.62.

9-Гидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропента[с]хромен-7-ил никотинат 42d



Выход 84%, белый порошок; т.пл. 255-257 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 2.1 (квин, $J=7.5$ Гц, 2H, $\text{C}2\underline{\text{H}}_2$), 2.72 (т, $J=7.5$ Гц, 2H, $\text{C}3\underline{\text{H}}_2$), 3.35 (т, $J=7.5$ Гц, 2H, $\text{C}1\underline{\text{H}}_2$), 6.66 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, C8H), 6.74 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, C6H), 7.60 (дд, $J=4.7$ Гц, $J=7.9$ Гц, 1H, C5'H), 8.44 (дт, $J_d=8.0$ Гц, $J_T=1.9$ Гц, 1H, C4'H), 8.84 (дд, $J=1.6$ Гц, $J=4.7$ Гц, 1H, C6'H), 9.24 (д, $J=1.4$ Гц, 1H, C2'H), 10.71 (с, 1H, OH).

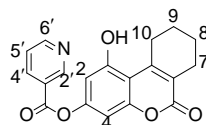
^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 22.1 (C2), 29.1 (C3), 35.6 (C1), 100.5 (C6), 104.1 (C8), 106.4 (C9a), 123.6 (C5'), 124.1 (C3a), 124.7 (C3'), 137.2 (C4'), 150.5 (C2'),

151.9 (C7), 153.9 (C6'), 155.1 (C9b), 155.3 (C5a), 156.0 (C9), 158.4 (C4), 162.6 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1695, 1662, 1576, 1372, 1292, 1006.

Найдено, %: С, 66.78; Н, 4.15; N, 4.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 66.87; Н, 4.05; N, 4.33.

1-Гидрокси-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-3-ил никотинат 42e



Выход 70%, белый порошок; т.пл. 223–225 °С.

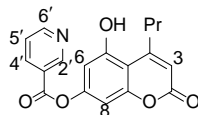
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 1.70–1.81 (уш. с, 4H, $\text{C}_8\text{H}_2 + \text{C}_9\text{H}_2$), 2.40–2.48 (уш. с, 2H, C_7H_2), 3.12–3.20 (уш. с, 2H, C_{10}H_2), 6.65–6.70 (м, 2H, $\text{C}_2\text{H} + \text{C}_4\text{H}$), 7.60 (дд, $J=4.8$ Гц, $J=7.9$ Гц, 1H, $\text{C}_5'\text{H}$), 8.45 (дт, $J_{\text{д}}=7.9$ Гц, $J_{\text{т}}=1.9$ Гц, 1H, $\text{C}_4'\text{H}$), 8.85 (дд, $J=1.6$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H, $\text{C}_6'\text{H}$), 9.26 (д, $J=1.6$ Гц, 1H, $\text{C}_2'\text{H}$), 10.63 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 20.7 (C8), 21.6 (C9), 24.1 (C7), 29.1 (C10), 100.5 (C4), 104.7 (C2), 107.2 (C10b), 119.8 (C6a), 123.6 (C5'), 124.7 (C3'), 137.2 (C4'), 148.9 (C10a) 150.4 (C2'), 151.0 (C3), 153.4 (C4a), 153.9 (C6'), 156.9 (C1), 159.8 (C6), 162.6 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1742, 1733, 1703, 1614, 1292, 1277, 1080.

Найдено, %: С, 67.57; Н, 4.57; N, 4.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 67.65; Н, 4.48; N, 4.15.

5-Гидрокси-4-пропил-2-оксо-2H-хромен-7-ил никотинат 42f



Выход 79%, белый порошок; т.пл. 229–231 °С.

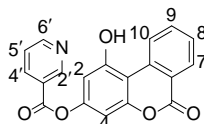
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 0.96–1.05 (м, 3H, C_3H_3), 1.61–1.75 (м, 2H, C_5H_2), 2.90–3.00 (м, 2H, C_4H_2), 5.97 (с, 1H, C_3H), 6.72 (с, 2H, $\text{C}_6\text{H} + \text{C}_8\text{H}$), 7.60–7.68 (м, 1H, $\text{C}_5'\text{H}$), 8.45–8.62 (м, 1H, $\text{C}_4'\text{H}$), 8.83–8.91 (м, 1H, $\text{C}_6'\text{H}$), 9.27 (с, 1H, $\text{C}_2'\text{H}$), 10.90 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 13.7 (C_3H_3), 22.3 (C_5H_2), 37.3 (C_4H_2), 100.9 (C8), 104.8 (C6), 106.4 (C4a), 111.7 (C3), 123.7 (C5'), 124.9 (C3'), 137.8 (C4'), 150.0 (C2'), 152.1 (C7), 153.3 (C6'), 155.6 (C5), 157.0 (C8a), 157.3 (C4), 159.0 (C2), 162.2 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1739, 1613, 1434, 1290, 1150, 1082.

Найдено, %: С, 66.53; Н, 4.79; N, 4.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 66.46; Н, 4.65; N, 4.31.

1-Гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-ил никотинат 42g



Выход 87%, белый порошок; т.пл. >300 °С.

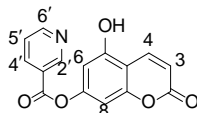
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 6.90 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C2H), 6.98 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, C4H), 7.62–7.69 (м, 2H, C5'H + C8H), 7.92–7.962 (м, 1H, C9H), 8.26–8.30 (м, 1H, C7H), 8.46–8.50 (м, 1H, C4'H), 8.89–8.94 (м, 1H, C6'H), 9.11–9.15 (м, 1H, C10H), 9.25–9.31 (уш. с, 1H, C2'H), 11.54 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 101.8 (C4), 104.5 (C10b), 105.7 (C2), 119.7 (C6a), 124.1 (C5'), 125.0 (C3'), 126.8 (C10'), 128.1 (C8), 129.5 (C7), 134.2 (C10a), 135.2 (C9), 137.6 (C4'), 150.7 (C2'), 151.0 (C3), 152.5 (C4a), 154.4 (C6'), 157.3 (C1), 160.2 (C6), 163.1 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1744, 1735, 1608, 1416, 1289, 1087.

Найдено, %: С, 68.47; Н, 3.33; N, 4.20. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 68.25; Н, 3.66; N, 4.03.

5-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-7-ил никотинат 42h



Выход 62%, белый порошок; т.пл. 246-248 °С.

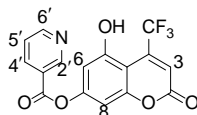
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 6.32 (д, $J=9.7$ Гц, 1H, C3H), 6.72 (д, $J=1.7$ Гц, 1H, C6H), 6.85 (д, $J=1.7$ Гц, 1H, C8H), 7.64 (дд, $J=4.8$ Гц, $J=8.0$ Гц, 1H, C5'H), 8.10 (д, $J=9.7$ Гц, 1H, C4H), 8.45 (дт, $J_d=8.0$ Гц, $J_T=1.7$ Гц, 1H, C4'H), 8.88 (дд, $J=1.3$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H, C6'H), 9.25 (д, $J=1.3$ Гц, 1H, C2'H), 11.16 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 100.9 (C8), 104.2 (C6), 106.6 (C4a), 113.0 (C3), 123.9 (C5'), 124.8 (C3'), 137.5 (C4'), 150.6 (C2'), 138.8 (C4), 153.3 (C7), 154.2 (C6'), 155.1 (C8a), 155.5 (C5), 159.8 (C2), 162.9 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1737, 1614, 1444, 1287, 1109, 1075.

Найдено, %: С, 63.50; Н, 3.34; N, 4.83. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 63.61; Н, 3.20; N, 4.95.

5-Гидрокси-2-оксо-4-(трифторметил)-2H-хромен-7-ил никотинат 42i



Выход 65%, светло-желтый порошок; т.пл. 257-269 °С.

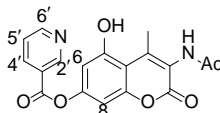
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 6.83 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C8H), 6.87 (с, 1H, C3H), 7.02 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C8H), 7.66 (дд, $J=4.8$ Гц, $J=8.0$ Гц, 1H, C5'H), 8.47 (дт, $J_d=1.8$ Гц, $J_T=8.0$ Гц, 1H, C4'H), 8.91 (дд, $J=1.8$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H, C6'H), 9.26 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, C2'H), 11.44–11.61 (уш. с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 101.7 (C8), 101.8 (C4a), 105.7 (C6), 115.6 (квар, $J=7.4$ Гц, C3), 121.7 (квар, $J=274$ Гц, $\underline{\text{CF}_3}$), 124.1 (C5'), 124.8 (C3'), 137.7 (C4'), 138.6 (квар, $J=33.8$ Гц, C4), 150.7 (C2'), 153.7 (C7), 154.4 (C6'), 155.5 (C8a), 155.9 (C5), 158.4 (C2), 162.9 (C=O).

ИК спектр, см^{-1} : 1738, 1614, 1402, 1200, 1285, 1084.

Найдено, %: С, 54.52; Н, 2.67; N, 3.79. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 54.71; Н, 2.30; N, 3.99.

3-Ацетамидо-5-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-7-ил никотинат 42j



Выход 76%, белый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 2.05 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ (Ac)), 2.44 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 6.79 (д, $J=2.1$ Гц, 1H, C6H), 6.91 (д, $J=2.1$ Гц, 1H, C8H), 7.63–7.70 (м, 1H, C5'H), 8.42–8.51 (м, 1H, C4'H), 8.86–8.91 (м, 1H, C6'H), 9.21–9.31 (уш. с, 1H, C2'H), 9.40 (с, 1H, NH), 11.00–11.30 (уш. с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м.д.: 18.5 (CH_3), 22.5 (CH_3 (Ac)), 101.1 (C6), 105.4 (C8), 107.2 (C4a), 119.3 (C3), 124.1 (C5'), 124.9 (C3'), 137.6 (C4'), 147.2 (C4), 150.6 (C2'), 152.1 (C7), 153.1 (C8a), 154.3 (C6'), 157.5 (C5), 157.8 (C2), 163.0 (C=O), 168.6 (C=O (Ac)).

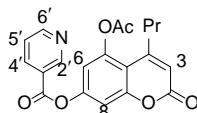
ИК спектр, см^{-1} : 1741, 1732, 1716, 1670, 1614, 1292, 1088.

Найдено, %: С, 60.80; Н, 4.13; N, 7.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 61.02; Н, 3.98; N, 7.91.

Синтез соединения 43

К суспензии соединения **42f** (162.5 мг, 0.5 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляют уксусный ангидрид (236 мкл, 2.5 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь выливают на лед и осадок отфильтровывают, промывают большим количеством воды и сушат на воздухе, получая чистый **43**.

5-Ацетокси-2-оксо-4-пропил-2H-хромен-7-ил никотинат 43



Выход 94%, белый порошок; т.пл. 169–171 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.02–1.10 (м, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1.60–1.73 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$), 2.38 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ (Ac)), 2.78–2.86 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$), 6.28 (с, 1H, C3H), 7.21 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C6H), 7.36 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, C8H), 7.63 (дд, $J=4.8$ Гц, $J=7.9$ Гц, 1H, C5'H), 8.47 (дт,

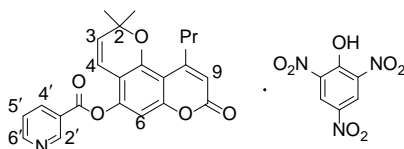
$J_d=7.9$ Гц, $J_T=1.5$ Гц, 1H, C4'H), 8.88 (дд, $J=1.5$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H, C6'H), 9.27 (д, $J=1.5$ Гц, 1H, C2'H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.6 (C $\underline{\text{H}}_3$), 21.1 (C $\underline{\text{H}}_3$ (Ac)), 21.6 (C $\underline{\text{H}}_2$), 36.3 (C $\underline{\text{H}}_2$), 108.8 (C8), 110.8 (C4a), 114.5 (C6), 115.2 (C3), 124.1 (C5'), 124.6 (C3'), 137.6 (C4'), 147.8 (C5), 150.6 (C2'), 151.6 (C7), 154.4 (C6'), 154.5 (C4), 154.8 (C8a), 158.7 (C2), 162.9 (C=O), 168.8 (C=O (Ac)).

ИК спектр, cm^{-1} : 1769, 1743, 1714, 1612, 1256, 1182, 1139, 1108, 1070.

Найдено, %: С, 65.24; Н, 4.65; N, 3.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С, 65.39; Н, 4.66; N, 3.81.

Синтез 2,2-Диметил-8-оксо-10-пропил-2H,8H-пирано[2,3-f]хромен-5-ил никотинат гидропикрат 44 TNP



Смесь **42f** (325 мг, 1 ммоль) и 1,1-диэтокси-3-метил-бут-2-ена (708 мкл, 3.75 ммоль) нагревают при 145 °С в течение 50 минут. Затем реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (7 мл) и отфильтровывают. Полученный раствор добавляют к раствору пикриновой кислоты, TNP (344 мг, 1.5 ммоль) в этилацетате (10 мл). Выпавший пикрат соединения **44** отфильтровывают, промывают этилацетатом и сушат.

Выход 50%, желтый порошок; т.пл. 193-195 °С.

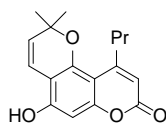
^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.03-1.10 (м, 3H, C $\underline{\text{H}}_3$), 1.54 (с, 6H, C2(C $\underline{\text{H}}_3$)₂), 1.63–1.76 (м, 2H, C $\underline{\text{H}}_2$), 2.97–2.87 (м, 2H, C $\underline{\text{H}}_2$), 5.76 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C3H), 6.08 (с, 1H, C9H), 6.43 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C4H), 6.89 (с, 1H, C8H), 7.69 (дд, $J=7.9$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H, C5'H), 8.55 (дт, $J_d=7.9$ Гц, $J_T=1.5$ Гц, C4'H), 8.58 (с, 2H, H (TNP)), 8.91 (дд, $J=1.4$ Гц, $J=4.8$ Гц, 1H, C6'H), 9.32 (д, $J=1.4$ Гц, 1H, C2'H), 10.40–10.16 (уш. с, 1H, OH (TNP)).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.7 (C $\underline{\text{H}}_3$), 22.8 (C $\underline{\text{H}}_2$), 27.3 (C2(C $\underline{\text{H}}_3$)₂), 37.4 (C $\underline{\text{H}}_2$), 103.6 (C6), 78.4 (C2), 107.5 (C10a), 110.8 (C4a), 113.5 (C9), 115.3 (C4), 124.2 (C_n (TNP)), 124.6 (C5'), 125.0 (C3'), 125.2 (C_m (TNP)), 130.2 (C3), 139.1 (C4'), 141.8 (C_o (TNP)), 147.9 (C5), 149.7 (C2'), 151.3 (C10b), 151.3 (C10b), 153.3 (C6'), 154.2 (C6a), 156.7 (C10), 159.1 (C8), 160.7 (C_{unco} (TNP)), 162.6 (C=O).

ИК спектр, cm^{-1} : 1765, 1717, 1523, 1361 1275, 1118.

Найдено, %: С, 55.07; Н, 4.09; N, 8.93. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С, 56.13; Н, 3.90; N, 9.03.

Синтез 5-гидрокси-2,2-диметил-10-пропил-2*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-8-она **41**

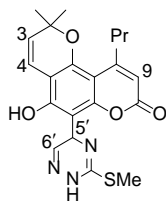


К суспензии пикрата **44** (1.0 г, 1.61 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют катионит (1.0 г) и полученную смесь нагревают при 55 °С в течение 24 часов. Затем катионит отфильтровывают и промывают метанолом. Метанольный раствор разбавляют водой (250 мл) и охлаждают до 0 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе с получением целевого пиранокумарина **41** (выход 99%, т.пл. 190-192 °С). Спектры ¹H и ¹³C ЯМР соответствуют ранее опубликованным данным [77].

Синтез соединений **45а-с**

К раствору пиранокумарина **41** (143 мг, 0.5 ммоль) и триазина **2a,d,e** (0.5 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (97 мкл, 1.5 ммоль) и реакцию выдерживают при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем реакцию разбавляют водой (20 мл) и нейтрализуют бикарбонатом натрия, экстрагируют хлороформом (3x10 мл). Собранную органическую фазу сушат сульфатом натрия и упаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из ацетонитрила с получением чистого соединения **45а-с**.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-8-он **45а**



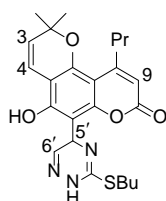
Выход 88%, светло-желтый порошок; т.пл. 215-217 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 0.98-1.13 (м, 3H, CH₃), 1.50 (с, 3H, CH₃), 1.51 (с, 3H, CH₃), 1.64–1.78 (м, 2H, CH₂), 2.51 (с, 1H, SCH₃), 2.85–3.02 (м, 2H, CH₂), 4.93 (с, 1H, C5'H), 5.55 (д, *J*=10.0 Гц, 1H, C3H), 5.98 (с, 1H, C9H), 6.69 (д, *J*=10.0 Гц, 1H, C4H), 6.75 (с, 1H, C6'H), 9.91 (с, 1H, OH), 12.75–13.14 (уш. с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 14.2, 14.4, 23.4, 27.9, 28.0, 38.9, 55.5, 77.8, 100.7, 103.0, 107.5, 109.6, 116.8, 126.9, 141.6, 151.5, 153.1, 158.1, 158.4, 159.6, 161.7.

Найдено, %: С, 61.21; Н, 5.79; N, 9.93. C₂₁H₂₃N₃O₄S. Вычислено, %: С, 61.00; Н, 5.61; N, 10.16.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(бутилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-8-он **45b**



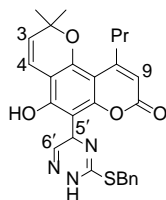
Выход 70%, светло-желтый порошок; т.пл. 156-158 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87-0.95 (м, 3H, CH_3), 1.00-1.13 (м, 3H, CH_3), 1.37-1.57 (м, 8H, $\text{C}_2(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2$), 1.60-1.78 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 2.85-3.16 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 4.91 (с, 1H, $\text{C}5'\text{H}$), 5.54 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, $\text{C}3\text{H}$), 5.98 (с, 1H, $\text{C}9\text{H}$), 6.70 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, $\text{C}4\text{H}$), 6.73 (с, 1H, $\text{C}6'\text{H}$), 9.90–10.05 (уш. с, 1H, OH), 12.73–13.12 (уш. с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 12.8, 13.2, 21.0, 22.4, 26.9, 27.0, 30.4, 30.8, 37.8, 54.3, 76.8, 99.8, 101.9, 106.5, 108.5, 115.9, 125.9, 125.7, 140.5, 150.5, 152.1, 157.0, 157.2, 158.5, 160.8.

Найдено, %: С, 63.01; Н, 6.70; N, 9.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 63.28; Н, 6.42; N, 9.22.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(бензилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2H,8H-пирано[2,3-f]хромен-8-он 45с



Выход 65%, светло-желтый порошок; т.пл. 185-187 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 0.99-1.11 (м, 3H, CH_3), 1.51 (с, 3H, CH_3), 1.52 (с, 3H, CH_3), 1.65–1.77 (м, 2H, CH_2), 2.87–2.99 (м, 2H, CH_2), 4.18 и 4.36 (оба д, $J=13.1$ Гц, 1H, SCH_2), 4.93 (с, 1H, $\text{C}5'\text{H}$), 5.51–5.61 (м, 1H, $\text{C}3\text{H}$), 5.97 (с, 1H, $\text{C}9\text{H}$), 6.63–6.76 (м, 2H, $\text{C}4\text{H} + \text{C}6'\text{H}$), 7.20–7.39 (м, 5H, Ph), 9.98 (с, 1H, OH), 12.73 (с, 1H, NH).

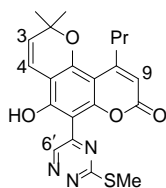
^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 14.2, 23.4, 27.8, 28.1, 36.7, 38.9, 55.3, 77.9, 100.8, 103.0, 107.5, 109.6, 116.8, 126.8, 127.9, 128.9, 129.1, 135.7, 141.6, 151.5, 153.1, 157.3, 158.0, 159.6, 161.7.

Найдено, %: С, 66.51; Н, 5.71; N, 8.41. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 66.24; Н, 5.56; N, 8.58.

Синтез соединений 46а-с

К раствору **45** (0.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтане добавляют хлоранил (148 мг, 0.6 ммоль, 1.2 экв.) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем 1,2-дихлорэтан отгоняют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила с получением соединения **46а-с**.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2H,8H-пирано[2,3-f]хромен-8-он 46a



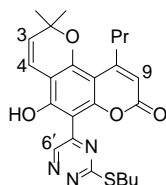
Выход 76%, желтый порошок; т.пл. 165-167 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 1.01–1.11 (м, 3H, CH_3), 1.55 (с, 6H, $\text{C2}(\text{CH}_3)_2$), 1.61–1.75 (м, 2H, CH_2), 2.75 (с, 1H, SCH_3), 2.87–2.96 (м, 2H, CH_2), 5.62 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, C3H), 6.04 (с, 1H, C9H), 6.76 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, C4H), 10.02 (с, 1H, C6'H), 14.13 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 14.1 (2C), 23.4, 28.4, 39.1, 79.8, 97.6, 103.7, 106.9, 111.0, 116.1, 127.0, 145.1, 153.4, 156.4, 156.5, 158.6, 158.6, 159.0, 161.5, 168.9.

Найдено, %: С, 61.18; Н, 5.29; N, 9.99. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 61.00; Н, 5.14; N, 10.21.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(бутилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2H,8H-пирано[2,3-f]хромен-8-он 46b



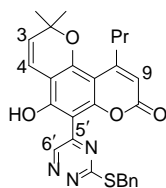
Выход 72%, желтый порошок; т.пл. 135-137 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92–1.10 (м, 6H, $\text{CH}_3 + \text{CH}_3$), 1.45–1.58 (м, 8H, $\text{C2}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2$), 1.62–1.89 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 2.85–2.95 (м, 2H, CH_2), 3.27–3.37 (м, 2H, CH_2), 4.91 (с, 1H, C5'H), 5.60 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, C3H), 6.02 (с, 1H, C9H), 6.73 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, C4H), 10.18 (с, 1H, C6'H), 14.14 (уш. с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7, 14.1, 22.1, 23.4, 28.4, 30.8, 31.0, 39.1, 79.8, 97.5, 103.6, 106.9, 110.9, 116.1, 127.0, 145.0, 153.2, 156.3, 156.3, 156.4, 158.9, 161.5, 168.7.

Найдено, %: С, 63.79; Н, 6.22; N, 9.03. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 63.56; Н, 6.00; N, 9.26.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(бензилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2H,8H-пирано[2,3-f]хромен-8-он 46c



Выход 85%, желтый порошок; т.пл. 145-147 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 1.02–1.14 (м, 3H, CH_3), 1.57 (с, 6H, $\text{C}_2(\text{CH}_3)_2$) 1.65–1.77 (м, 2H, CH_2), 2.89–2.99 (м, 2H, CH_2), 4.64 (с, 2H, SCH_2), 5.62 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, C3H), 6.06 (с, 1H, C9H), 6.76 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, C4H), 7.28–7.55 (м, 5H, Ph), 10.24 (с, 1H, C6'H), 13.99 (с, 1H, OH).

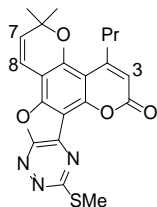
^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 14.1, 23.4, 28.4, 35.4, 39.1, 79.9, 97.6, 103.7, 106.9, 111.0, 116.0, 127.0, 127.9, 128.9, 129.4, 136.1, 145.4, 153.4, 156.4, 156.5, 158.6, 158.9, 161.4, 168.0.

Найдено, %: С, 66.75; Н, 5.34; N, 8.28. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 66.51; Н, 5.17; N, 8.62.

Синтез соединений 47а-с

К раствору соединения **45** (0.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтано добавляют свежеприготовленный оксид марганца (IV) (430 мг, 5.0 ммоль, 10 эквив.) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 5 часов. Затем оксид марганца отфильтровывают, промывают хлороформом и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи колоночной хроматографии (гексан:этилацетата=5:1 в качестве элюента) с получением чистого соединения **47а-с**.

6,6-Диметил-12-(метилтио)-4-пропил-2H,6H-пирано[2'',3'':7',8']хромено[6',5':4,5]фууро[3,2-е][1,2,4]триазин-2-он 47а



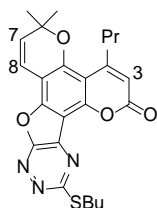
Выход 79%, желтый порошок; т.пл. 241–243 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96–1.01 (м, 3H, CH_3), 1.51–1.72 (м, 8H, $\text{C}_6(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2$), 2.70 (с, 1H, SCH_3), 2.86–2.96 (м, 2H, CH_2), 5.75 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C7H), 6.14 (с, 1H, C3H), 6.77 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C4H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 14.1, 14.8, 23.2, 28.6, 38.8, 81.1, 101.2, 103.4, 107.6, 113.9, 114.5, 129.3, 142.5, 152.8, 155.7, 157.4, 158.7, 160.5, 170.9.

Найдено, %: С, 61.47; Н, 4.81; N, 10.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 61.60; Н, 4.68; N, 10.26.

6,6-Диметил-12-(бутилтио)-4-пропил-2H,6H-пирано[2'',3'':7',8']хромено[6',5':4,5]фууро[3,2-е][1,2,4]триазин-2-он 47б



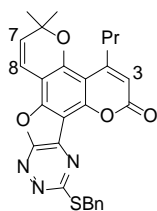
Выход 71%, желтый порошок.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 0.93–1.13 (м, 6H, CH_3 + CH_3), 1.48–1.88 (м, 14H, $\text{C}_2(\text{CH}_3)_2$ + 3 CH_2), 2.91–3.01 (м, 2H, CH_2), 3.31–3.39 (с, 2H, SCH_2), 5.81 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C7H), 6.19 (с, 1H, C3H), 6.83 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C8H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 13.8, 14.0, 22.2, 23.2, 28.5, 31.3, 31.4, 38.7, 81.1, 101.2, 103.3, 107.6, 113.9, 114.5, 129.2, 142.4, 152.8, 155.7, 157.3, 158.6, 160.4, 170.9

Найдено, %: С, 64.03; Н, 5.71; N, 9.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 63.84; Н, 5.58; N, 9.31.

5-Гидрокси-2,2-диметил-6-(3-(бензилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-10-пропил-2H,8H-пирано[2,3-f]хромен-8-он 47с



Выход 71%, оранжевый порошок; т.пл. 207–209°C.

^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.00-1.10 (м, 3H, CH_3), 1.54-1.70 (м, 8H, $\text{C}_2(\text{CH}_3)_2$ + CH_2), 2.88-3.00 (м, 2H, CH_2), 4.56 (с, 2H, SCH_2), 6.01 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C7H), 6.31 (с, 1H, C3H), 6.78 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, C4H), 7.19-7.38 (м, 3H, Ph), 7.55-7.63 (м, 2H, Ph).

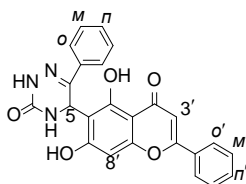
^{13}C ЯМР (DMSO-d_6), δ , м.д.: 13.4, 22.5, 27.6, 34.6, 37.4, 81.0, 100.5, 102.5, 106.6, 113.0, 113.1, 126.95, 128.1, 129.1, 129.9, 137.1, 142.4, 151.7, 155.0, 156.6, 157.0, 157.7, 160.2, 167.8.

Найдено, %: С, 66.86; Н, 4.53; N, 8.79. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 66.79; Н, 4.77; N, 8.65.

Синтез соединений 49a,b и 50a,b

К раствору исходного триазинона **2b** или **2f** (0.5 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) добавляют 5,7-дигидроксихроменон **48a,b** (0.5 ммоль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, охлаждают, разбавляют водой (35 мл), и выпавший осадок отфильтровывают. Выщелачивают ацетоном с получением чистого соединения **49a,b,50a,b**.

5-(5,7-Дигидрокси-4-оксо-2-фенил-4H-хромен-6-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он 49a



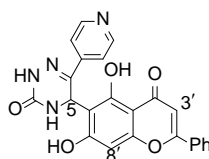
Выход 75%, белый порошок; т.пл. 246–248 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.18 (м, 1H, C5H), 6.50 (с, 1H, C8'H), 6.96 (с, 1H, C3'H), 7.20–7.30 (м, 4H, NH + C_nH + C_mH), 7.50–7.58 (м, 3H, C_n'H + C_m'H), 7.65–7.69 (м, 2H, C_oH), 7.99–8.02 (м, 2H, C_o'H), 10.01 (м, 1H, NH), 11.54 (с, 1H, C7'OH), 13.67 (с, 1H, C5'OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 45.0 (C5), 93.7 (C8'), 103.5 (C4a'), 105.09 (C3'), 111.1 (C6'), 124.9 (C_o), 126.4 (C_o'), 128.2 (C_m), 128.5 (C_n), 129.1 (C_m'), 130.6 (C_{unco}'), 132.0 (C_n'), 135.1 (C_{unco}), 138.5 (C6), 149.9 (C3), 156.5 (C8a'), 159.2 (C5'), 162.5 (C7'), 163.3 (C2'), 182.2 (C4').

Найдено, %: С, 67.64; Н, 4.18; N, 9.18. C₂₄H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: С, 67.44; Н, 4.01; N, 9.83.

5-(5,7-Дигидрокси-4-оксо-2-фенил-4H-хромен-6-ил)-6-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он 49b

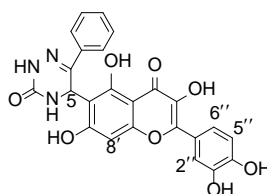


Выход 37%, белый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.17 (с, 1H, C5H), 6.49 (с, 1H, C8'H), 6.86 (с, 1H, C3'H), 7.32–7.38 (уш. с, 1H, NH), 7.51–7.58 (м, 3H, Ph), 7.73–7.76 (м, 2H, Ph), 7.95–8.00 (м, 2H, Py), 8.50–8.57 (м, 2H, Py), 10.48 (с, 1H, NH), 11.58 (с, 1H, C7'OH), 13.73 (уш. с, 1H, C5'OH).

Найдено, %: С, 64.19; Н, 3.97; N, 13.26. C₂₃H₁₆N₄O₅. Вычислено, %: С, 64.48; Н, 3.76; N, 13.08.

5-(2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4-оксо-4H-хромен-6-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он 50a

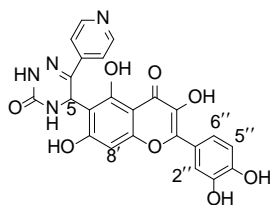


Выход 44%, белый порошок; т.пл. 233–235 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.18 (м, 1H, C5H), 6.36 (с, 1H, C8'H), 6.82 (д, $J=8.5$ Гц, 1H, C5''H), 7.07 (уш. с, 1H, NH), 7.24 (м, 3H, Ph), 7.50 (дд, $J=2.2$ Гц, $J=8.5$ Гц, 1H, C6''H), 7.62 (д, $J=2.2$ Гц 1H, C2''H), 7.70 (м, 2H, Ph), 9.05 (с, 1H, OH), 9.12 (с, 1H, OH), 9.23 (с, 1H, OH), 9.92 (м, 1H, NH), 11.16 (с, 1H, OH), 13.27 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 60.71; Н, 3.39; N, 8.74. C₂₄H₁₇N₃O₈. Вычислено, %: С, 60.63; Н, 3.60; N, 8.84.

5-(2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4-оксо-4H-хромен-6-ил)-6-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он 50a

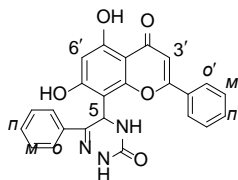


Выход 35%, белый порошок; т.пл. >300 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.20 (с, 1H, C5H), 6.41 (с, 1H, C8'H), 6.82 (д, $J=8.5$ Гц, 1H, C5''H), 7.50 (дд, $J=2.2$ Гц, $J=8.5$ Гц, 1H, C6''H), 7.49 (с, 1H, NH), 7.61 (д, $J=2.2$ Гц, 1H, C2''H), 8.00 и 8.70 (оба д, $J=5.9$ Гц 2H, Py), 9.05–9.30 (уш. с, 3H, 3 OH), 10.81 (с, 1H, NH), 11.46 (уш. с, 1H, OH), 13.48 (уш. с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 57.83; Н, 3.25; N, 11.96. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С, 57.99; Н, 3.39; N, 11.76.

Синтез 5-(5,7-дигидрокси-4-оксо-2-фенил-4H-хромен-8-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-она 49'а



К раствору 5,7-дигидрокси-4-фенилхромона **48a** (127 мг, 0.5 ммоль) и триазинона **2b** (86.5 мг, 0.5 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют триметилсилилтрифторметансульфонат (272 мкл, 1.5 ммоль) и перемешивают смесь при -20 °С в течение 48 часов. Затем реакционную смесь выливают в воду, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из ацетона с получением чистого соединения **49'а**.

Выход 35%, белый порошок; т.пл. 278–280 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.23 (с, 1H, C6'H), 6.44 (с, 1H, C5), 7.00 (с, 1H, C3'H), 7.15–7.20 (м, 3H, $\text{C}_n\text{H} + \text{C}_m\text{H}$), 7.36 (уш. с, 1H, NH), 7.42–7.51 (уш. с, 2H, C_oH), 7.59–7.70 (м, 3H, $\text{C}_n'\text{H} + \text{C}_m'\text{H}$), 8.10–8.19 (уш. с, 2H, $\text{C}_o'\text{H}$), 10.16 (уш. с, 1H, NH), 11.32–11.52 (уш. с, 1H, C7'OH), 12.99 (с, 1H, C5'OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 46.0 (C5), 98.8 (C6'), 103.8 (C4a'), 105.4 (C3'), 106.2 (C8'), 124.7 (C_o), 126.4 (C_o'), 127.9 (C_m), 128.6 (C_n), 129.0 (C_m'), 130.7 (C_{unco}'), 132.1 (C_n'), 135.1 (C_{unco}'), 139.8 (C6), 149.9 (C3), 154.5 (C8a'), 160.9 (C5'), 163.2 (C7'), 163.7 (C2'), 182.4 (C4').

Найдено, %: С, 67.23; Н, 4.16; N, 9.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 67.44; Н, 4.01; N, 9.83.

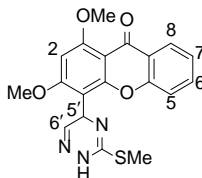
Синтез соединений 52 и 53

Раствор триазина **2a** или **3a** (0.5 ммоль) и 1,3-дигидроксиксантона **51** (112 мг, 0.5 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) выдерживают при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и нейтрализуют бикарбонатом натрия, осадок отфильтровывают, промывают водой и выщелачивают ацетонитрилом с получением трудноразделимой смеси соединений **52b** и **53b** (общий выход 80%). При использовании триазина **2a** после нейтрализации экстрагируют этилацетатом (4 x 10 мл), сушат органический слой сульфатом натрия и отгоняют при пониженном давлении, получая трудноразделимую смесь **52a** и **53a** (общий выход 98%).

Синтез 54

К раствору триазина **2a** или **3a** (0.5 ммоль) и 1,3-диметоксиксантона **51'** (126 мг, 0.5 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (97 мкл, 1.5 ммоль, 3 эквив.) и раствор выдерживают при комнатной температуре 6 часов. Затем реакционную смесь разбавляют водой (30 мл), нейтрализуют бикарбонатом натрия, и отфильтровывают образующийся осадок, промывают водой и перекристаллизовывают из толуола с получением чистых соединений **54a** и **b**.

1,3-Диметокси-4-(3-метилтио)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-9H-ксантен-9-он **54a**

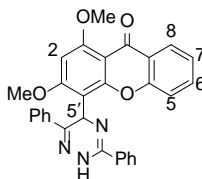


Выход 73%, белый порошок; т.пл. 202–204 °С.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.20 (с, 3H, SCH₃), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 3.97 (с, 3H, OCH₃), 5.22 (д, J=1.7 Гц, 1H, C5'H), 6.68 (с, 1H, C2H), 6.76 (д, J=1.7 Гц, 1H, C5'H), 7.35–7.44 (м, 2H, C5H + C6H), 7.70–7.76 (м, 1H, C7H), 8.02–8.08 (м, 1H, C8H), 10.57 (с, 1H, NH).

Найдено, %: С, 59.78; Н, 4.32; N, 10.69. С₁₉Н₁₇Н₃О₄S. Вычислено, %: С, 59.52; Н, 4.47; N, 10.96.

1,3-Диметокси-4-(3,6-дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-ил)-9H-ксантен-9-он **54b**



Выход 82%, белый порошок; т.пл. 267–269 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.93 (с, 3H, OCH_3), 4.11 (с, 3H, OCH_3), 6.58 (с, 1H, C5H), 6.68 (с, 1H, C2H), 7.20–7.30 (м, 3H, Ph), 7.33–7.46 (м, 4H, C5H + C6H + Ph), 7.64–7.75 (м, 3H, Ph), 7.75–7.80 (м, 1H, C7H), 7.81–7.88 (м, 2H, Ph), 7.98–8.04 (м, 1H, C8H), 11.30 (с, 1H, NH).

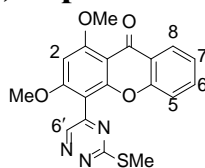
^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 46.5, 56.7, 57.2, 92.3, 106.5, 111.7, 117.7, 122.5, 124.6, 125.3, 126.2, 126.5, 128.8, 129.3, 130.7, 133.7, 134.9, 136.3, 140.5, 149.5, 154.7, 157.5, 161.7, 162.0, 174.0.

Найдено, %: С, 73.47; Н, 4.94; N, 8.40. $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 73.61; Н, 4.74; N, 8.58.

Общая процедура получения соединений 55

К раствору соединения **54a** или **54b** (0.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтано добавляют ТСQ (0.6 ммоль) или DDQ (0.75 ммоль) соответственно. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждают и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток чистят при помощи флеш-хроматографии (Al_2O_3 , хлороформ в качестве элюента), получая соединения **55a,b**.

1,3-Диметокси-4-(3-метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил)-9H-ксантен-9-он 55a



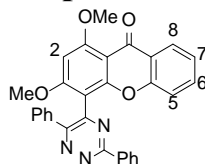
Выход 70% (51% по двум стадиям), желтый порошок.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.65 (с, 3H, SCH_3), 4.00 (с, 3H, OCH_3), 4.07 (с, 3H, OCH_3), 6.77 (с, 1H, C2H), 7.21–7.27 (м, 1H, C5H), 7.33–7.42 (м, 1H, C6H), 7.65–7.74 (м, 1H, C7H), 8.05–8.12 (м, 1H, C8H), 9.20 (с, 1H, C6H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 12.4, 56.3, 56.5, 91.9, 106.1, 108.4, 117.3, 122.0, 124.1, 125.8, 134.3, 139.5, 152.7, 154.1, 156.7, 161.5, 162.5, 174.8.

Найдено, %: С, 60.01; Н, 4.19; N, 11.17. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С, 59.83; Н, 3.96; N, 11.02.

1,3-Диметокси-4-(3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5-ил)-9H-ксантен-9-он 55b



Выход 74% (61% по двум стадиям), желтый порошок; т.пл. 242–244 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 3.65 (с, 3H, OCH_3), 4.06 (с, 3H, OCH_3), 6.33 (с, 1H, C2H), 7.05–7.10 (м, 1H, C5), 7.22–7.34 (м, 4H, Ph + C6H), 7.50–7.60 (м, 6H, C8H + Ph), 8.21–8.28 (м, 1H, C8H), 8.62–8.69 (м, 2H, Ph).

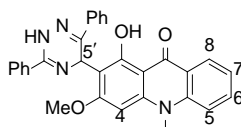
^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 56.1, 56.7, 90.7, 106.7, 107.3, 117.1, 122.8, 124.3, 126.7, 128.1, 128.4, 128.5, 129.0, 129.6, 131.6, 134.2, 135.1, 135.6, 152.3, 154.7, 156.6, 158.5, 162.0, 162.2, 164.0, 175.5.

Найдено, %: С, 73.47; Н, 4.94; N, 8.40. $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 73.61; Н, 4.74; N, 8.58.

Синтез соединений 57а-с

К раствору азина **3а,с,ф** (0.5 ммоль) и 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10H)-он **56'** (125.5 мг, 0.5 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (97 мкл, 1.5 ммоль, 3 экв.) и раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем реакционную смесь разбавляют водой (30 мл), нейтрализуют карбонатом натрия и экстрагируют этилацетатом (5 x 15 мл), сушат Na_2SO_4 и упаривают, получая соединение **57а-с**.

2-(3,6-Дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-ил)-1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10H)-он 57а



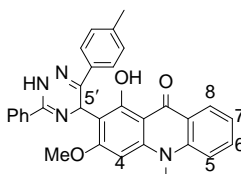
Выход 56%, желтый порошок; т.пл. 220–222 °С.

^1H ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 3.77 (с, 3H, NCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.40–6.49 (уш. с, 2H, $\text{C5'H} + \text{C4H}$), 7.21–7.54 (м, 7H, Ph + $\text{C5H} + \text{C6H}$), 7.67–7.95 (м, 6H, Ph + C7H), 8.17–8.26 (м, 1H, C8H), 10.83–11.14 (уш. с, 1H, NH), 15.70 (с, 1H, C1OH).

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 34.0, 45.2, 56.0, 87.6, 103.9, 110.6, 115.9, 119.8, 121.6, 124.8, 125.3, 128.1, 128.2, 128.5, 130.1, 133.5, 134.3, 139.1, 141.6, 143.6, 149.1, 161.2, 164.3, 179.6.

Найдено, %: С, 73.90; Н, 5.13; N, 11.37. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 73.76; Н, 4.95; N, 11.47.

2-(3-(*n*-Толил)-6-фенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-ил)-1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10H)-он 57б



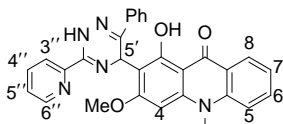
Выход 80%, светло-желтый порошок; т.пл. 235–237 °С.

^1H ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.20 (с, 3H, CH_3), 3.81 (с, 3H, NCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.37 (с, 1H, C5'H), 6.48 (с, 1H, C4H), 7.08 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, C_mH), 7.27–7.37 (м, 1H, C5H), 7.37–7.50 (м, 3H, Ph), 7.65 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, C_oH), 7.73–7.90 (м, 4H, $\text{C6H} + \text{C7H} + \text{Ph}$), 8.21–8.30 (м, 1H, C8H), 10.89 (с, 1H, NH), 15.63 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.7, 34.1, 45.4, 56.0, 87.6, 104.0, 110.8, 116.0, 119.9, 121.7, 124.8, 125.4, 126.1, 128.1, 128.71, 133.3, 133.6, 134.3, 138.0, 139.2, 141.7, 143.6, 149.0, 161.2, 164.3, 179.7.

Найдено, %: С, 74.22; Н, 5.49; N, 10.93. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 74.09; Н, 5.21; N, 11.15.

2-(3-(Пиридин-2-ил)-6-фенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-ил)-1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10H)-он 57с



Выход 99%, желтый порошок; т.пл. 231–233 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.82 (с, 3H, NCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.44 (с, 1H, C5''H), 6.50 (с, 1H, C4''H), 7.19–7.38 (м, 4H, $\text{C7''H} + \text{Ph}$), 7.46–7.55 (м, 1H, C5''''H), 7.70–7.91 (м, 5H, $\text{C4''} + \text{C7''H} + \text{C5''H} + \text{Ph}$), 7.99–8.06 (м, 1H, C8''H), 8.23–8.31 (м, 1H, C3''''H), 8.60–8.68 (м, 1H, C6''''H), 10.29–10.90 (уш. с, 1H, NH), 15.63 (с, 1H, OH).

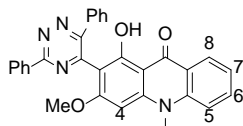
^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 34.0, 45.3, 55.9, 87.6, 103.9, 110.1, 115.8, 119.8, 120.6, 121.5, 125.0, 125.2, 125.3, 127.9, 128.4, 134.5, 135.9, 136.9, 141.6, 143.7, 147.5, 148.0, 149.9, 161.3, 164.2, 179.6.

Найдено, %: С, 71.32; Н, 4.99; N, 14.04. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С, 71.15; Н, 4.74; N, 14.31.

Синтез соединений 58а-с

Раствор дигидротриазина **57а-с** (0.5 ммоль) и ТСQ (246 мг, 1.0 ммоль, 2.0 экв.) в диоксане (6 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем диоксан упаривают при пониженном давлении, и остаток кристаллизуют из толуола с получением чистого соединения **58а-с**.

2-(3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-ил)-1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10H)-он 58а



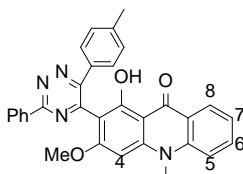
Выход 54%, желтый порошок.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.73 (с, 3H, NCH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 6.63 (с, 1H, C4''H), 7.30–7.45 (м, 4H, $\text{Ph} + \text{C6''H}$), 7.56–7.70 (м, 3H, Ph), 7.78–7.91 (м, 2H, Ph), 8.00–8.13 (м, 1H, C7''H), 8.18–8.27 (м, 2H, $\text{Ph} + \text{C5''H}$), 8.48–8.58 (м, 1H, C8''H), 8.79–8.80 (уш. с, 1H, Ph), 15.38 (с, 1H, C1OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 34.4, 56.1, 87.6, 103.7, 105.2, 116.1, 119.9, 122.0, 123.7, 125.2, 125.5, 127.7, 128.0, 129.4, 134.5, 135.0, 137.2, 141.7, 145.1, 149.9, 152.4, 158.9, 161.1, 161.7, 162.3, 179.6.

Найдено, %: С, 75.31; Н, 4.85; N, 11.38. $C_{30}H_{22}N_4O_3$. Вычислено, %: С, 74.06; Н, 4.56; N, 11.52.

2-(3-(*n*-Толил)-6-фенил-1,2,4-триазин-ил)-1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10*H*)-он 58b



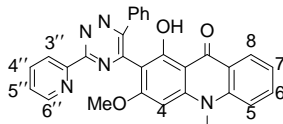
Выход 67%, светло-желтый порошок.

1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, CH_3), 3.75 (с, 3H, NCH_3), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 6.64 (с, 1H, C4H), 7.16 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, $C_M'H$), 7.33–7.45 (м, 1H, C5H), 7.48 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, $C_o'H$), 7.56–7.68 (м. 3H, Ph), 7.81–7.96 (м, 2H, C6H + C7H), 8.21–8.33 (м, 1H, C8H), 8.42–8.55 (м, 2H, Ph), 15.39 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8, 34.7, 56.4, 88.0, 104.0, 105.6, 116.6, 120.1, 122.4, 125.5, 127.8, 128.9, 129.1, 131.7, 132.4, 134.5, 134.9, 139.1, 142.0, 145.3, 153.0, 158.3, 161.1, 161.8, 162.5, 179.9.

Найдено, %: С, 74.69; Н, 4.96; N, 10.97. $C_{31}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: С, 74.39; Н, 4.83; N, 11.19.

2-(3-(пиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-ил)-1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10*H*)-он 58c



Выход 80%, желтый порошок.

1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.71 (с, 3H, NCH_3), 3.96 (с, 3H, OCH_3), 6.58 (с, 1H, C4H), 7.29–7.42 (м, 4H, C5H + Ph), 7.53–7.64 (м, 3H, C6H + C4''H + C5''H), 7.79–7.84 (м, 2H, Ph), 7.98–8.06 (м, 1H, C7H), 8.24–8.31 (м, 1H, C8H), 8.55–8.61 (м, 1H, C3''H), 8.80–8.87 (м, 1H, C6''H), 15.30 (с, 1H, OH).

Найдено, %: С, 71.14; Н, 4.65; N, 14.01. $C_{29}H_{21}N_5O_3$. Вычислено, %: С, 71.45; Н, 4.34; N, 14.37.

Заключение

Разработаны простые методы введения электроноакцепторного азагетероциклического фрагмента (ди- и триазины) в структуру полифенолов (5,7-дигидроксикумаринов и хромонов, 1,3-дигидроксиантона, 1,3-диметоксиантона и акридона) посредством реакции нуклеофильного замещения водорода. В реакциях нуклеофильного присоединения 5,7-дигидрокси и диметоксикумарины, а также 1,3-диметоксиантон региоселективно атакуют азиновую систему атомом С8 и С4 соответственно. В случае 1,3-дигидроксиакридона – атака происходит исключительно атомом углерода С2.

Использование 1,3-дигидроксиантона и 5,7-дигидроксихромонов в реакциях с азинами приводит к смеси двух изомерных σ^H -аддуктов различного соотношения. Однако в случае 5,7-дигидроксихромонов продемонстрирована возможность региоселективного получения С6 и С8 азиновых производных.

Применение комбинации реакций S_N^H – пиридиновый синтез Богера позволило получить пиридиновые производные кумаринов и акридона, включая перспективные соединения бипиридинового ряда.

Предложен масштабируемый подход к синтезу 2,2-диметилпиранокумарина – промежуточного продукта в синтезе каланолида А, природного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ.

Проведены первые исследования реакционной способности 2,2-диметилпиранокумарина в реакциях нуклеофильного замещения водорода в 5,6-бифункциональных 1,2,4-триазилах. Показано, что в зависимости от используемого окислителя реакция может протекать с образованием традиционного продукта S_N^H или с аннелированием фуранового цикла за счет фенольного атома кислорода.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Разработанные простые и эффективные подходы к синтезу азинильных производных 5,7-диоксикумаринов и родственных природных систем могут быть использованы для наработки библиотек соединений с целью поиска биологически активных соединений с заданной активностью. Также ряд новых производных 2,2'-бипиридинов, содержащих кумариновый остаток, являются перспективными лигандами для конструирования фотоактивных металлокомплексов. Разработанный масштабируемый метод синтеза 2,2-диметилпиранокумарина позволит в дальнейшем получать разнообразные аналоги каланолида А с анти-ВИЧ активностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac	Ацетил
Acr	Акридин
АНС	Акридин гидрохлорид
BDD	Алмазный электрод допированный бором
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Эфират трехфтористого бора
CPA	Хиральная фосфорная кислота
<i>ee</i>	Энантиомерный избыток
4-F-PIDA	4-Фторфенилодид (III) диацетат
HFIP	1,1,1,3,3,3,-гексафторизопропанол
PIDA	Фенилодид (III) диацетат
PIFA	Фенилодид (III) дитрифторацетат
$\text{S}_\text{N}^\text{H}$	Нуклеофильное замещение водорода
Tf_2O	Трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	Трифторуксусная кислота
TFAA	Трифторуксуный ангидрид
TFE	2,2,2-Трифторэтанол
АХЭ	Ацетилхолинэстераза
БХЭ	Бутилхолинэстераза
ДХМ	Дихлорметан
ДХЭ	1,2-Дихлорэтан
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамид
КЭ	Карбоксилэстераза
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chupakhin O.N., Postovskii I.Ya., Shilov V.I., Trofimov V.A. Oxidative condensation of acridine with phenoxides // *Chem. Heterocycl. Compd.* - 1975. – Vol. 11. – P. 714–717.
2. Chupakhin O.N., Shilov V.I., Postovskii I.Ya., Trofimov V.A. Nucleophilic substitution of hydrogen (9-H) in acridinium salts by phenols // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1976. – Vol. 12. – P. 229–234.
3. Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Steglenko D.V., Minkin V.I., Rusinov G.L., Matern A.I. C–H functionalization of azines. Anodic dehydroaromatization of 9-(hetero)aryl-9,10-dihydroacridines // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 77834–77840.
4. Chupakhin O.N., Shchepochkin A.V., Charushin V.N. Atom- and step-economical nucleophilic arylation of azaaromatics via electrochemical oxidative cross C–C coupling reactions // *Green Chem.* – 2017. – Vol. 19. – P. 2931–2935.
5. Corey E.J., Tian Y. Selective 4-Arylation of Pyridines by a Nonmetalloorganic Process // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – P. 5535–5537.
6. Arnott G., Brice H., Clayden J., Blaney E. Electrophile-Induced Dearomatizing Spirocyclization of N-Arylisonicotinamides: A Route to Spirocyclic Piperidines // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10. – P. 3089–3092.
7. Girke W.P.K. Protonated 1,3-diazines: new and effective reagents for aromatic electrophilic substitution reactions // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – Vol. 17. – P. 3537–3540.
8. Girke W.P.K. Elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen mit protonierten 1,3-Diazinen, I. Darstellung und Eigenschaften 4-arylsubstituierter 3,4-Dihydropyrimidin-Derivate // *Chem. Ber.* – 1979. – Vol. 112. – P. 1–15.
9. Girke W.P.K. Elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen mit protonierten 1,3-Diazinen, II. Darstellung und Eigenschaften 4-arylsubstituierter 3,4-Dihydrochinazolin-Derivate // *Chem. Ber.* – 1979. – Vol. 112. – P. 1348–1358.
10. Azev Yu.A., Shorshnev S.V., Golomolzin B.V. Specific features of the reactions of quinazoline and its 4-hydroxy and 4-chloro substituted derivatives with C-nucleophiles // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2899–2903.
11. Azev Yu.A., Golomolzin B.V., Shorshnev S.V. Reactions of quinazoline and its 4-oxo- and 4-chloro-substituted derivatives with nucleophiles // *Pharm. Chem. J.* – 2011. – Vol. 44. – P. 687–690.
12. Bartashevich E.V., Plekhanov P.V., Rusinov G.L., Potemkin V.A., Belik A.V., Chupakhin O.N. Theoretical estimation of the possibility of formation of oxadiazocines in the nucleophilic addition of resorcinol to pyrimidines and synthesis of new azoloannelated benzooxadiazocines // *Russ. Chem. Bull.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1553–1557.
13. Rusinov V.L., Pilicheva T.L., Myasnikov A.V., Klyuev N.A., Chupakhin O.N. Direct introduction of azoloazine residues into resorcinol // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1986. – Vol. 22. – P. 928–928.

14. Rusinov V.L., Tumashov A.A., Pilicheva T.L., Kryakunov M.V., Chupakhin O.N. Nitroazines. 10. Addition of polyatomic phenols to 6-nitroazolo[1,5-*a*]pyrimidines // Chem. Heterocycl. Compd. – 1989. – Vol. 25. – P. 673–677.
15. Gorbunov E.B., Rusinov G.L., Ulomskii E.N., El'tsov O.S., Rusinov V.L., Kartsev V.G., Charushin V.N., Khalymbadzha I.A., Chupakhin O.N. Direct modification of quercetin by 6-nitroazolo[1,5-*a*]pyrimidines // Chem. Nat. Compd. – 2016. – Vol. 52. – P. 708–710.
16. Gorbunov E.B., Rusinov G.L., Ulomsky E.N., Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. C–H functionalization of triazolo[*a*]-annulated 8-azapurines // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 2303–2305.
17. Verbitskiy E.V., Kvashnin Yu.A., Slepukhin P.A., Kuchin A.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushina V.N. Reactions of pyrazinium salts with phenols: from σ^H -adducts to S_N^H products and transformations into benzo[*b*]furans // Russ. Chem. Bull. – 2011. – Vol. 60. – P. 919–928.
18. Azev Yu.A., Oparina E.D., Golomolzin B.V., Ermakova O.S., Bakulev V.S. A simple means of preparing quinoxaline derivatives: direct introduction of C-nucleophiles into the quinoxaline nucleus by substituting a hydrogen atom // Pharm. Chem. J. – 2013. – Vol. 47. – P. 172–175.
19. Azev Yu.A., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Gibor A.M., Baranov V.I., Ermakova O.S., Bakulev V.A. New Opportunities for the Synthesis of Quinoxaline-Substituted Heterocyclic and Aryl Moieties // Pharm. Chem. J. – 2013. – Vol. 47. – P. 498–502.
20. Azev Yu.A., Ermakova O.S., Berseneva V.S., Bakulev V.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Synthesis of fluoroquinoxalin-2(1*H*)-one derivatives containing substituents in the pyrazine and benzene fragments // Russ. J. Org. Chem. 2017. – Vol. 53. – P. 90–95.
21. Azev Yu.A., Koptyaeva O.S., Tsmokalyuk A.N., Pospelova T.A., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Zil'berberg N.V., Kungurov N.V., Chupakhin O.N. Synthesis of Natural and Biologically Active Quinoxaline Analogs // Chem. Nat. Compd. – 2019. – Vol. 55. – P. 513–519.
22. Azev Yu.A., Ermakova O.S., Gibor A.M., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Chupakhin O.N. New Synthetic Potential of Pteridine Derivatives: Direct Substitution of H in 1,3-Dimethylumazine During Reaction with C-Nucleophiles // Chem. Nat. Compd. – 2016. – Vol. 52. – P. 373–375.
23. Rusinov G.L., Beresnev D.G., Chupakhin O.N. Direct arylation and hetarylation of some 1,2,4-triazine derivatives // Russ. J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 34. – P. 423–427.
24. Bartashevich E.V., Potemkin V.A., Beresnev D.G., Rusinov G.L., Chupakhin O.N. Theoretical study of the formation of benzofurotriazines by reaction of 3-substituted 1,2,4-triazines and fused azolo[1,2,4]triazines with Resorcinol // Russ. J. Gen. Chem. – 2003. – Vol. 73. – P. 816–820.
25. Kozhevnikov D.N., Kataeva N.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Chloromethyl-, dichloromethyl-, and trichloromethyl-1,2,4-triazines and their 4-oxides: method for the synthesis and tele-substitution reactions with C-nucleophiles // Russ. Chem. Bull. – 2004. – Vol. 53. – P. 1295–1300.

26. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Prokhorov A.M., Ustinova M.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G., König B. Consecutive nucleophilic substitution and aza Diels–Alder reaction — an efficient strategy to functionalized 2,2'-bipyridines // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 869–872.
27. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Beresnev D.G., Neunhoeffer H. Reactions of 1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones with phenols and aromatic amines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1997. – Vol. 34. – P. 573–578.
28. Seebach D. Methods of reactivity umpolung // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1979. – Vol. 18. – P. 239–258.
29. Dohi T., Kita Y. Hypervalent iodine-induced oxidative couplings (new metal-free coupling advances and their applications in natural product syntheses) // *Hypervalent Iodine Chemistry* / ed. Wirth T., 2016. – Vol. 373. – P. 1–23.
30. Kita Y., Dohi T. Pioneering metal-free oxidative coupling strategy of aromatic compounds using hypervalent iodine reagents // *Chem. Rec.* – 2015. – Vol. 15. – P. 886–906.
31. Kita Y., Dohi T., Morimoto K. Hypervalent iodine induced metal-free C–H cross couplings to biaryls // *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* – 2011. – Vol. 69. – P. 1241–1250.
32. Dohi T., Kita Y. Metal-free oxidative biaryl coupling by hypervalent iodine reagents // *Curr. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 20. – P. 580–615.
33. Hsu D.-S., Rao P.D., Liao C.-C. Short and efficient route to substituted linear triquinanes from 2-methoxyphenols // *Chem. Commun.* – 1998. – P. 1795–1796.
34. Mitchell A.S., Russell R.A. Oxidations of substituted phenols with hypervalent iodine: Applications to the phthalide annulation route to anthraquinones // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34. – P. 545–548.
35. Hsieh M.-F., Rao P.D., Liao C.-C. Diels–Alder and Michael addition reactions of indoles with masked *o*-benzoquinones: synthesis of highly functionalized hydrocarbazoles and 3-arylindoles // *Chem. Commun.* – 1999. – P. 1441–1442.
36. Chittimalla S.K., Bandi C., Putturu S., Kuppusamy R., Boellaard K.C., Tan D.C.A., Lum D.M.J. Access to 3-arylindoles through a tandem one-pot protocol involving dearomatization, a regioselective Michael addition reaction, and rearomatization // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 2565–2575.
37. Chittimalla S.K., Bandi C., Gadi V.K., Gunturu S.R. Facile synthesis of 2-arylindoles through Plancher-type rearrangement of 3-alkyl-3-arylidolenines // *Synlett.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1994–1999.
38. Sharma S., Parumala S.K.R., Peddinti R.K. Lewis acid-mediated site-selective synthesis of oxygenated biaryls from methoxyphenols and electron-rich arenes // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 9367–9383.
39. Reddy Parumala S.K., Peddinti R.K. Reversal of polarity in masked *o*-benzoquinones: rapid access to unsymmetrical oxygenated biaryls // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15. – P. 3546–3549.
40. Ye Y., Wang H., Fan R. *meta*-Selective substitution of phenols with indoles *via* one-pot oxidative dearomatization–Michael addition–aromatization // *Synlett.* – 2011. – P. 923–926.

41. Ye Y., Fan R. Silver-catalyzed synthesis of 4-substituted benzofurans via a cascade oxidative coupling-annulation protocol // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47. – P. 5626–5628.
42. Jean A., Cantat J., Bérard D., Bouchu D., Canesi S. Novel method of aromatic coupling between N-aryl methanesulfonamide and thiophene derivatives // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9. – P. 2553–2556.
43. Dohi T., Kamitanaka T., Watanabe S., Hu Y., Washimi N., Kita Y. Efficient synthesis of oxygenated terphenyls and other oligomers: sequential arylation reactions through phenol oxidation–rearomatization // *Chem. – Eur. J.* – 2012. – Vol. 18. – P. 13614–13618.
44. Morimoto K., Sakamoto K., Ohnishi Y., Miyamoto T., Ito M., Dohi T., Kita Y. Metal-free oxidative para cross-coupling of phenols // *Chem. – Eur. J.* – 2013. – Vol. 19. – P. 8726–8731.
45. Moreno I., Tellitu I., Martín R.S., Domínguez E. A New entrance to the preparation of phenanthrene and phenanthrenoid heterocycles // *Synlett.* – 2001. – P. 1161–1163.
46. Moreno I., Tellitu I., Domínguez E., SanMartín R. A Simple route to new phenanthro- and phenanthroid-fused thiazoles by a PIFA-mediated (hetero)biaryl coupling reaction // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 2002. – P. 2126–2135.
47. Krasniqi B., Dehaen W. Synthesis of 1,2,3-triazolo-fused allocolchicine analogs via intramolecular oxidative biaryl coupling // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – P. 5002–5005.
48. Gu Y., Wang D. Direct C-3 arylation of N-acetylindoles with anisoles using phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2004–2006.
49. Kita Y., Morimoto K., Ito M., Ogawa C., Goto A., Dohi T. Metal-free oxidative cross-coupling of unfunctionalized aromatic compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 1668–1669.
50. Morimoto K., Ohnishi Y., Koseki D., Nakamura A., Dohi T., Kita Y. Stabilized pyrrolyl iodonium salts and metal-free oxidative cross-coupling // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 8947–8951.
51. Morimoto K., Kamitanaka T., Dohi T., Kita Y. Metal-free oxidative cross-coupling of pyrroles with electron-rich arenes using recyclable hypervalent iodine(iii) reagent // *Heterocycles.* – 2018. – Vol. 97. – P. 632–645.
52. Dohi T., Ito M., Yamaoka N., Morimoto K., Fujioka H., Kita Y. Unusual *ipso* substitution of diaryliodonium bromides initiated by a single-electron-transfer oxidizing process // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – P. 3334–3337.
53. Caramenti P., Nandi R.K., Waser J. Metal-free oxidative cross coupling of indoles with electron-rich (hetero)arenes // *Chem. – Eur. J.* – 2018. – Vol. 24. – P. 10049–10053.
54. Waldvogel S.R., Lips S., Selt M., Riehl B., Kampf C.J. Electrochemical arylation reaction // *Chem. Rev.* – 2018. – Vol. 118. – P. 6706–6765.

55. Wiebe A., Gieshoff T., Möhle S., Rodrigo E., Zirbes M., Waldvogel S.R. Electrifying organic synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57. – P. 5594–5619.
56. Chupakhin O.N., Shchepochkin A.V., Charushin V.N. Chapter one - application of electrochemical oxidative methods in the C(sp²)H functionalization of heterocyclic compounds // *Advances in Heterocyclic Chemistry* / ed. Scriven E.F.V., Ramsden C.A. – 2020. – Vol. 131. – P. 1–47.
57. Malkowsky I.M., Griesbach U., Pütter H., Waldvogel S.R. Unexpected highly chemoselective anodic *ortho*-coupling reaction of 2,4-dimethylphenol on boron-doped diamond electrodes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 2006. – P. 4569–4572.
58. Kirste A., Schnakenburg G., Stecker F., Fischer A., Waldvogel S.R. Anodic phenol-arene cross-coupling reaction on boron-doped diamond electrodes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – P. 971–975.
59. Kirste A., Schnakenburg G., Waldvogel S.R. Anodic coupling of guaiacol derivatives on boron-doped diamond electrodes // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 3126–3129.
60. Kirste A., Elsler B., Schnakenburg G., Waldvogel S.R. Efficient anodic and direct phenol-arene C,C cross-coupling: the benign role of water or methanol // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – P. 3571–3576.
61. Kashiwagi T., Elsler B., Waldvogel S.R., Fuchigami T., Atobe M. Reaction condition screening by using electrochemical microreactor: application to anodic phenol-arene C,C cross-coupling reaction in high acceptor number media // *J. Electrochem. Soc.* 2013. – Vol. 160. – P. G3058–G3061.
62. Elsler B., Schollmeyer D., Waldvogel S.R. Synthesis of iodobiaryls and dibenzofurans by direct coupling at BDD anodes // *Faraday Discuss.* – 2014. – Vol. 172. – P. 413–420.
63. Elsler B., Schollmeyer D., Dyballa K.M., Franke R., Waldvogel S.R. Metal- and reagent-free highly selective anodic cross-coupling reaction of phenols // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – Vol. 53. – P. 5210–5213.
64. Elsler B., Wiebe A., Schollmeyer D., Dyballa K.M., Franke R., Waldvogel S.R. Source of selectivity in oxidative cross-coupling of aryls by solvent effect of 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol // *Chem. – Eur. J.* – 2015. – Vol. 21. – P. 12321–12325.
65. Kirste A., Nieger M., Malkowsky I.M., Stecker F., Fischer A., Waldvogel S.R. *ortho*-Selective phenol-coupling reaction by anodic treatment on boron-doped diamond electrode using fluorinated alcohols // *Chem. – Eur. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 2273–2277.
66. Wiebe A., Lips S., Schollmeyer D., Franke R., Waldvogel S.R. Single and twofold metal- and reagent-free anodic C–C cross-coupling of phenols with thiophenes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – Vol. 56. – P. 14727–14731.
67. Lips S., Schollmeyer D., Franke R., Waldvogel S.R. Regioselective metal- and reagent-free arylation of benzothiophenes by dehydrogenative electrosynthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57. – P. 13325–13329.

68. Lips S., Frontana-Urbe B.A., Dörr M., Schollmeyer D., Franke R., Waldvogel S.R. Metal- and reagent-free anodic C–C cross-coupling of phenols with benzofurans leading to a furan metathesis // *Chem. – Eur. J.* – 2018. – Vol. 24. – P. 6057–6061.
69. Zhang H.-H., Wang C.-S., Li C., Mei G.-J., Li Y., Shi F. Design and enantioselective construction of axially chiral naphthyl-indole skeletons // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – Vol. 56. – P. 116–121.
70. Lu D.-L., Chen Y.-H., Xiang S.-H., Yu P., Tan B., Li S. Atroposelective construction of arylindoles by chiral phosphoric acid-catalyzed cross-coupling of indoles and quinones // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – P. 6000–6004.
71. An D., Miao X., Ling X., Chen X., Rao W. DBSA-Catalyzed Regioselective dehydrative Friedel-Crafts arylation of CF₃-containing 3-indolyl(2-thiophenyl)methanols with 2-substituted indoles in water // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – Vol. 362. – P. 1514–1524.
72. Li B., Lan J., Wu D., You J. Rhodium(III)-catalyzed *ortho*-heteroarylation of phenols through internal oxidative C-H activation: rapid screening of single-molecular white-light-emitting materials // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – Vol. 54. – P. 14008–14012.
73. Wu Q., Chen Y., Yan D., Zhang M., Lu Y., Sun W.-Y., Zhao J. Unified synthesis of mono/bis-arylated phenols via RhIII-catalyzed dehydrogenative coupling // *Chem. Sci.* – 2016. – Vol. 8. – P. 169–173.
74. Wu Y., Li W., Jiang L., Zhang L., Lan J., You J. Rhodium-catalyzed *ortho*-heteroarylation of phenols: directing group-enabled switching of the electronic bias for heteroaromatic coupling partner // *Chem. Sci.* – 2018. – Vol. 9. – P. 6878–6882.
75. Zhang L., Zhu L., Zhang Y., Yang Y., Wu Y., Ma W., Lan Y., You J. Experimental and theoretical studies on Ru(II)-catalyzed oxidative C–H/C–H coupling of phenols with aromatic amides using air as oxidant: scope, synthetic applications, and mechanistic insights // *ACS Catal.* – 2018. – Vol. 8. – P. 8324–8335.
76. Ma T., Liu L., Xue H., Li L., Han C., Wang L., Chen Z., Liu G. Chemical library and structure–activity relationships of 11-demethyl-12-oxo calanolide A analogues as anti-HIV-1 agents // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1432–1446.
77. Zheng P., Somersan-Karakaya S., Lu S., Roberts J., Pingle M., Warriar T., Little D., Guo X., Brickner S.J., Nathan C.F., Gold B., Liu G. Synthetic calanolides with bactericidal activity against replicating and nonreplicating mycobacterium tuberculosis // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57. – P. 3755–3772.
78. Bayer V., Pastor R., Cambon A. Synthèse et étude spectrale de F-alkyl-4 coumarines // *J. Fluor. Chem.* 1982. – Vol. 20. – P. 187–202.
79. Sharghi H., Jokar M. Al₂O₃/MeSO₃H (AMA) as a novel heterogeneous system for synthesis of coumarins under mild conditions // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71. – P. 2721.
80. Krzeszewski M., Vakuliuk O., Gryko D.T. Color-tunable fluorescent dyes based on benzo[*c*]coumarin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 5631–5644.
81. Ban K., Duffy S., Khakham Y., Avery V.M., Hughes A., Montagnat O., Katneni K., Ryan E., Baell J.B. 3-Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 6024–6029.

82. Lalezari I., Shafiee A., Yalpani M. Mechanism of base catalysed cyclization of substituted glyoxal aldoxime semicarbazones // *Tetrahedron Lett.* – 1969. – Vol. 10. – P. 3059–3060.
83. Saraswathi T.V., Srinivasan V.R. Syntheses and spectral characteristics of 6-mono-, 3,6-di- and 3,5,6-trisubstituted-1,2,4-triazines // *Tetrahedron.* – 1977. – Vol. 33. – P. 1043–1051.
84. Salgado A., Varela C., Collazo A.M.G., Pevarello P. Differentiation between [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine regioisomers by ^1H - ^{15}N HMBC experiments // *Magn. Reson. Chem.* – 2010. – Vol. 48. – P. 614–622.
85. Stanovnik B., Tišler M., Polanc S., Kovačič-Bratina V., Špicer-Smolnik B. Aza-transfer reactions between some heterocyclic hydrazino compounds and benzenediazonium tetrafluoroborate or 3-diazoindazole // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – Vol. 17. – P. 3193–3196.
86. Aoki K., Obata T., Yamazaki Y., Mori Y., Hirokawa H., Koseki J., Hattori T., Niitsu K., Takeda S., Aburada M., Miyamoto K. Potent platelet-derived growth factor- β receptor (PDGF- β R) inhibitors: synthesis and structure–activity relationships of 7-[3-(cyclohexylmethyl)ureido]-3-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylquinoxalin-2(1*H*)-one derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55. – P. 255–267.
87. Shahin M.I., Abou El Ella D.A., Ismail N.S.M., Abouzid K.A.M. Design, synthesis and biological evaluation of type-II VEGFR-2 inhibitors based on quinoxaline scaffold // *Bioorganic Chem.* – 2014. – Vol. 56. – P. 16–26.
88. Albert A., Brown D.J., Cheeseman G. 812. Pteridine studies. Part III. The solubility and the stability to hydrolysis of pteridines // *J. Chem. Soc. Resumed.* – 1952. – P. 4219–4232.
89. Katritzky A.R., He H.-Y., Suzuki K. N-Acylbenzotriazoles: Neutral acylating reagents for the preparation of primary, secondary, and tertiary amides // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65. – P. 8210–8213.
90. Liu J., Zhang C., Wang H., Zhang L., Jiang Z., Zhang J., Liu Z., Chen H. Incorporation of nitric oxide donor into 1,3-dioxyxanthenes leads to synergistic anticancer activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 151. – P. 158–172.
91. Commandeur C., Florent J.-C., Rousselle P., Bertounesque E. Easy access to pyranoacridines, pyranoxanthenes, and arylchromenes through a domino reaction // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1447–1451.
92. Tang B.-C., Wang M., Ma J.-T., Wang Z.-X., Wu Y.-D., Wu A.-X. Palladium-acid co-catalyzed cleavage of alkynoates to construct dibenzo[*c,h*]xanthene derivatives // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – Vol. 360. – P. 4023–4028.
93. Pinto E., Afonso C., Duarte S., Vale-Silva L., Costa E., Sousa E., Pinto M. Antifungal activity of xanthenes: evaluation of their effect on ergosterol biosynthesis by high-performance liquid chromatography // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2011. – Vol. 77. – P. 212–222.

94. McGarry L.W., Detty M.R. Synthesis of highly functionalized flavones and chromones using cycloacylation reactions and C-3 functionalization. A total synthesis of hormothamnione // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 4349–4356.
95. Maryasin B.A., Shavyrin A.S., Finet J.-P., Fedorov A.Yu. Use of 2-(methoxycarbonyl)phenyllead triacetate in lactone synthesis // *Russ. Chem. Bull.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1612–1616.