

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Московский государственный университет дизайна и технологии»

---

На правах рукописи

**БОБЫЛЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ**

**«Синтез и исследование некоторых свойств продуктов  
гетероциклизации 2,4,6-тригидрокситолуола»**

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель  
кандидат химических наук,  
Кузнецов Д.Н.

МОСКВА – 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b> .....	9
<b>Методы синтеза и некоторые свойства шестичленных бензаннелированных О,N-гетероциклических соединений на основе многоатомных фенолов.</b> .....	10
<b>1.1 Методы синтеза шестичленных бензаннелированных О-гетероциклических соединений на основе многоатомных фенолов</b> .....	11
<i>1.1.1 Методы синтеза 2Н-1- и 4Н-1-бензопиранов и их солей</i> .....	12
<i>1.1.2 Методы синтеза 2Н-1-бензопиран-2-онов (кумаринов)</i> .....	17
<i>1.1.3 Методы синтеза 4Н-1-бензопиран-4-онов (хромонов)</i> .....	28
<i>1.1.4. Методы синтеза 9Н-ксантена и его солей</i> .....	29
<i>1.1.5. Методы синтеза 9Н-ксантен-9-онов</i> .....	30
<b>1.2 Методы синтеза шестичленных бензаннелированных N-гетероциклических соединений на основе многоатомных фенолов</b> .....	32
<i>1.2.1 Методы синтеза акридина</i> .....	32
<i>1.2.2 Методы синтеза акридин-9(10Н)-она</i> .....	34
<b>1.3 Данные физико-химических методов анализа некоторых шестичленных бензаннелированных О-гетероциклических соединений</b> .....	34
<i>1.3.1 Масс-спектрометрия</i> .....	35
<i>1.3.2 ЯМР-спектроскопия</i> .....	42
<i>1.3.3 ИК-спектроскопия</i> .....	47
<i>1.3.4 УФ-спектроскопия</i> .....	48
<b>1.4 Биологически-активные свойства 2Н-1-бензопиран-2-онов</b> .....	50
<b>Заключение</b> .....	56
<b>2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	58
<b>2.1 Исследование реакций гетероциклизаций 2,4,6-тригидрокситолуола (МФГ) и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (КМФГ)</b> .....	59
<i>2.1.1 Синтез и физико-химические свойства 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты</i> .....	60
<i>2.1.2 Исследование реакций конденсации МФГ и КМФГ с β-кетозэфирами (реакция Пехмана)</i> .....	64

2.1.3	Исследование реакций конденсации МФГ и КМФГ с рядом арилзамещенных $\beta$ -оксонитрилов (реакция Губена-Геша).....	73
2.1.4	Исследование реакции конденсации МФГ с салициловым альдегидом ....	77
2.1.5	Исследование реакции конденсации МФГ с изатинами .....	79
<b>2.2</b>	<b>Исследование химических свойств синтезированных соединений.....</b>	<b>81</b>
2.2.1	Исследование реакции ацилирования .....	81
2.2.2	Исследование реакции электрофильного замещения синтезированных соединений.....	83
2.2.2.1	Исследование реакции азосочетания.....	83
2.2.2.2	Исследование реакции бромирования синтезированных соединений ...	87
<b>2.3</b>	<b>Изучение свойств полученных соединений .....</b>	<b>92</b>
2.3.1	Исследование возможности использования синтезированных азосоединений <b>18a-d</b> и <b>19a,b</b> для колорирования текстильных материалов .	92
2.3.2	Спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений	93
<b>2.4</b>	<b>Компьютерный анализ биологических характеристик некоторых синтезированных соединений .....</b>	<b>101</b>
<b>2.5</b>	<b>Исследование биологической активности синтезированных соединений <i>in vitro</i> .....</b>	<b>123</b>
2.5.1	Испытания на противомикробную активность.....	124
2.5.2	Испытания синтезированных соединений на фунгицидную активность .....	127
<b>3.</b>	<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>131</b>
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>161</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>162</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** 2,4,6-Тригидрокситолуол (метилфлороглуцин, МФГ) вследствие своего химического строения является весьма перспективным прекурсором для синтеза органических карбо- и гетероциклических соединений разнообразного строения, обладающих широким спектром перспективных практически важных свойств.

Однако, синтетический потенциал, заключенный в структуре МФГ еще совсем недавно не мог быть эффективно реализован из-за малой доступности и высокой цены МФГ. Достаточно сказать, что за период с 1895 по 2005 гг. было опубликовано менее 100 работ, посвященных методам синтеза (менее 40 работ) и химическим превращениям (менее 60 работ) МФГ, которые не носили выраженного систематического характера.

Положение коренным образом изменилось после разработки в лаборатории № 18 ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» метода синтеза МФГ из 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ, тротил, тол) в ходе работ по решению важной народно-хозяйственной проблемы – квалифицированной утилизации указанного наиболее массового взрывчатого вещества, извлекаемого из снятых с вооружения по различным причинам боеприпасов. МФГ стал коммерчески доступным и привлекательным реагентом. За последние годы появились исследования, цель которых можно определить, как вовлечение МФГ в синтез мономерных и полимерных соединений, обладающих практически важными свойствами. В частности, можно отметить серию работ, выполненных на кафедре органической химии МГУДТ по использованию МФГ в качестве промежуточного продукта в синтезе азокрасителей и азокрасителей.

Однако следует отметить, что среди реализуемых исследований отсутствуют работы, в которых МФГ использовался бы в качестве предшественника в синтезе соединений классов флавоноидов, ксантонов и других конденсированных O,N-гетероциклов, практический потенциал которых в качестве химико-

фармацевтических препаратов, красителей и люминофоров хорошо известен и широко используется.

Таким образом, актуальность представленной работы определяется важностью поиска перспективных путей химической трансформации нового доступного реагента – МФГ, и тем самым расширением количества вариантов решения важнейшей народно-хозяйственной задачи – превращение «демилитаризованного» ТНТ в химические продукты мирного назначения, т.к. утилизация ТНТ методами подрыва или сжигания признана в РФ неприемлемой по экологическим и экономическим соображениям.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической химии МГУДТ в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности, задание № 4.143.2014/К; в рамках г/б темы № 3.11 тематического плана НИР МГУДТ на 2014-2018 годы.

**Цель работы.** Исследование реакции гетероциклизации МФГ и некоторых его функциональных производных с целью разработки методов синтеза полифункциональных O,N-гетероциклических соединений – перспективных в качестве биологически- и сорбционноактивных соединений, красителей, люминофоров.

**Для достижения указанной цели были решены следующие задачи:**

- разработан метод получения и описаны физико-химические характеристики 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (КМФГ);
- исследованы реакции конденсации МФГ и КМФГ с рядом  $\beta$ -кетозэфиров, выявлено влияние типа конденсирующего агента на ход и направление реакции;
- изучены реакции циклоконденсации МФГ и КМФГ с рядом арилзамещенных  $\beta$ -оксонитрилов, выделены и охарактеризованы гидросульфаты 3-арилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диола и продукты их гидролиза – соответствующие полигидрокси-2H-1-бензопиран-2-оны;
- исследованы реакции конденсации МФГ с салициловым альдегидом с образованием 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума гидросульфата;

- исследованы реакции конденсации МФГ с рядом замещенных изатинов с образованием акридин-9-карбоновых кислот;
- изучены некоторые химические свойства синтезированных новых производных 2H-1-бензопиран-2-онов (реакции ацилирования, азосочетания, бромирования), выявлены особенности протекания исследованных реакций и изучены свойства полученных продуктов;
- изучены спектрально-люминесцентные свойства синтезированных гетероциклических соединений и выявлены перспективные области их практического применения;
- проведен компьютерный скрининг биологической активности и токсичности некоторых синтезированных соединений, наиболее перспективные соединения были испытаны на фунгицидную и противомикробную активность *in vitro*.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые на достаточно широком наборе примеров реакции гетероциклизации с разнообразными по строению полифункциональными реагентами показано, что МФГ является высокореакционноспособным субстратом в синтезе шестичленных бензаннелированных O, N-гетероциклических соединений.
2. Установлено, что строение реагента, в частности природа карбонильной группы («алифатическая», «ароматическая», «гетероциклическая») а также условия проведения реакции гетероциклизации определяют региоселективность процесса.
3. Впервые осуществлены реакции МФГ с арилзамещенными  $\beta$ -оксонитрилами, изатином и его производными. Выявлены особенности протекания реакции, выделены и охарактеризованы соответствующие неописанные ранее продукты реакции гетероциклизации.
4. Впервые исследована реакция 5,7-дигидрокси-2H-1-бензопиран-2-она с солями диазония различного строения, описан химизм процесса и найдены условия, позволяющие селективно получать продукты моно- или бис-азосочетания.

5. Найдено, что реакция ацилирования 2-имино-4,8-диметил-2*H*-хромен-5,7-дионов в пиридине сопровождается гидролизом иминиевых солей с образованием 3-арилзамещенных-5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-онов.

#### **Практическая значимость работы:**

1. Разработаны методики получения, выделены и идентифицированы 49, неописанных ранее полифункциональных O,N-гетероциклических соединений.

2. Разработан метод получения 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (КМФГ) и показано, что она является удобным исходным соединением для получения линейки полигидрокси карбоновых кислот ряда бензаннелированных O,N-гетероциклических соединений.

3. Установлено, что азопроизводные, синтезированные на основе 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она, окрашивают образцы ткани из поликапроамида в условиях стандартного крашения дисперсными красителями в цвета желто-коричневой гаммы, обеспечивая высокую устойчивость полученных окрасок к действию физико-химических факторов.

4. Показано, что полученные производные 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-онов обладают интенсивной люминесценцией в области 450-500 нм с квантовым выходом 9 - 40%.

5. Результаты расчетов молекулярных дескрипторов, определяющих потенциальные фармацевтические свойства синтезированных соединений (программа ChemoSoft), определения вероятной способности или неспособности проникновения через гематоэнцефалический барьер, к проникновению через стенки желудочно кишечного тракта, способности к связыванию с белками крови (программа ChemoSoftTM), оценки потенциальной биологической активности (программа PASS) свидетельствуют, что практически все вновь синтезированные соединения могут быть рекомендованы в качестве объектов для проведения испытаний на химико-фармацевтическую активность.

6. В соответствии с результатами испытаний синтезированных соединений на проявление ими фунгицидной активности установлено, что ряд протестированных

соединений представляют интерес в качестве среднеактивных фунгицидов против отдельных видов грибов, развивающихся на текстильных материалах.

**Достоверность результатов проведенных исследований** определяется использованием современных химических и физических методов исследования (ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, термогравиметрический анализ, элементный анализ и др.).

**Личный вклад соискателя.** Основные результаты и положения, выносимые на защиту, получены автором лично. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, самостоятельно проводил экспериментальную работу, интерпретацию аналитических данных, обобщение и обсуждение полученных результатов, формулирование выводов.

**Публикации и апробация результатов работы.** По теме диссертации опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в других изданиях, и 12 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 189 страницах машинописного текста, включая 17 таблиц, 28 рисунков, и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы из 284 наименований.



## **1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

## **Методы синтеза и некоторые свойства шестичленных бензANNELИРОВАННЫХ О,N-гетероциклических соединений на основе многоатомных фенолов.**

Как уже отмечалось выше во введении, 2,4,6-тригидрокситолуол (метилфлороглуоцин, МФГ), несмотря на очевидный синтетический потенциал вплоть до последнего времени оставался малоизученным реагентом вследствие его малой доступности и высокой цены. Эти факторы послужили основанием того, что общее число опубликованных работ к началу 2000-х годов, посвященных изучению химических свойств МФГ и возможностей получения на его основе соединений с практически важными свойствами, составляло менее 70. Например, работы по изучению реакций электрофильного замещения ограничивались примерами реакций бромирования и ацилирования, реакции азосочетания и нитрозирования вообще были не описаны.

Такому интересному направлению химических превращений МФГ как синтезу на его основе неописанных ранее шестичленных О,N-содержащих гетероциклических соединений разнообразными реакциями конденсации было посвящено менее 10 публикаций.

Приступая к подготовке литературного обзора с учетом вышеизложенного, а также направлений планируемых исследований мы приняли решение проанализировать литературные данные по синтезу О,N-содержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе ближайших структурных аналогов МФГ, выявить особенности их реакционной способности, области возможного практического применения образующихся продуктов и т.д.

На основе приведенного анализа были выбраны реагенты для реакций конденсаций с МФГ и определены основные направления исследований, результаты которых позволили бы оценить потенциальные синтетические возможности МФГ и перспективность его как химического реагента, а также вероятные направления эффективного практического использования продуктов реакций.

Анализ научно-технической информации, проведенный по базам: CAS (Chemical Abstracts Servis), доступная через STN (The Scientific and Technical Information Network) и Reaxys [1] подтвердил отсутствие систематических исследований касающихся использования МФГ в синтезе шестичленных O,N-содержащих гетероциклических соединений, в частности 2*H*(4*H*)-1-бензопиранов, 9*H*-ксантенов, 2*H*-1-бензопиран-2-онов, 9*H*-ксантен-9-онов и акридинов. В тоже время имеющиеся данные о свойствах соединений синтетического или природного происхождения, имеющих аналогичное строение показывают перспективность их использования в качестве биологически-активных веществ, сорбционно-активных соединений, модификаторов полимерных материалов.

В приведенном ниже литературном обзоре, нами рассмотрены методы синтеза бензаннелированных шестичленных O,N-гетероциклических соединений, когда в качестве исходного реагента используются многоатомные фенолы с определенным взаимным расположением гидроксильных групп: 1,3-дигидроксибензол (резорцин), 1,3,5-тригидроксибензол (флороглюцин) или их функционально-замещенные аналоги. Также в обзоре приведены данные о физико-химических методах анализа рассматриваемых соединений и о перспективных областях их применения.

### **1.1 Методы синтеза шестичленных бензаннелированных O-гетероциклических соединений на основе многоатомных фенолов**

Родоначальными представителями ненасыщенных кислородсодержащих шестичленных бензаннелированных систем являются: 2*H*-1-бензопираны (2*H*-хромены), 4*H*-1-бензопираны (4*H*-хромены), ксантены (9*H*-ксантены), а также их соли – 1-бензопирилуемы и ксантилуемы (рис.1) [2].

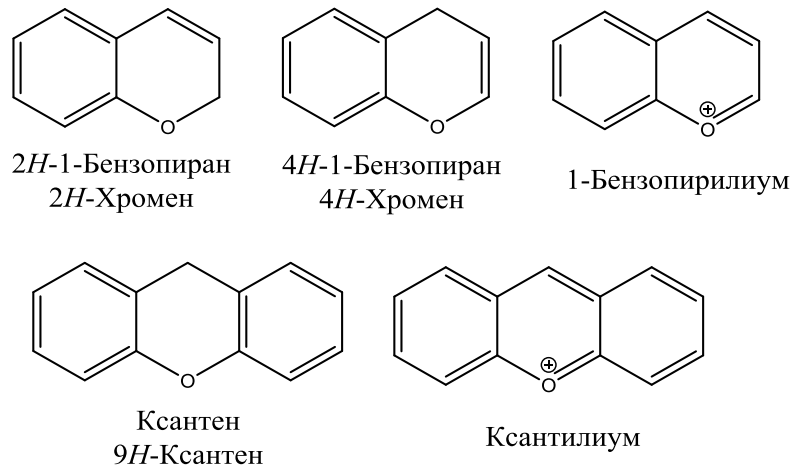


Рис. 1

Важными производными бензопирана и ксантена содержащих карбонильную группу являются: 2H-1-бензопиран-2-оны (кумарины), 4H-1-бензопиран-4-оны (хромоны) и ксантоны (9H-ксантен-9-оны) (рис. 2) [2].

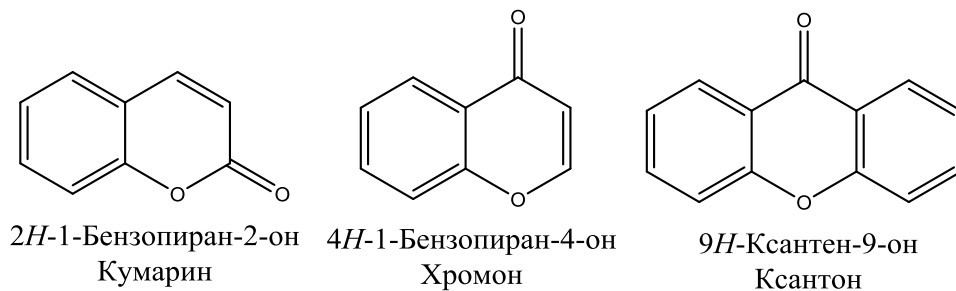


Рис. 2

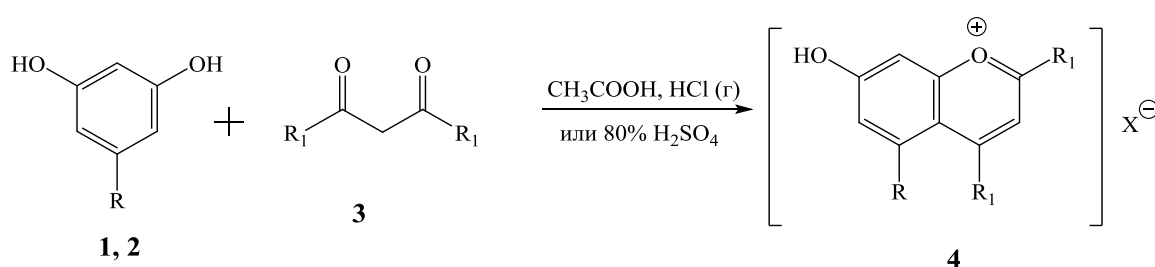
### 1.1.1 Методы синтеза 2H-1- и 4H-1-бензопиранов и их солей

Стандартные способы получения солей 1-бензопирилия основаны на взаимодействии фенолов с функциональными производными 1,3-дикарбонильных соединений. Реакция фенола с дикарбонильными соединениями может приводить к образованию либо катиона 1-бензопирилия, либо 2H-1-бензопиран-2-онов (кумаринов) [2].

Реакция взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с фенолами приводят к хорошим результатам только при использовании многоатомных

фенолов, так как наличие нескольких гидроксильных групп облегчает циклизацию в результате электрофильной атаки по ароматическому циклу. Использование несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений приводит к образованию смеси продуктов реакции, при этом соотношение изомеров зависит от реакционной способности карбонильных групп, потому такой метод пригоден только для получения катионов с идентичными заместителями в положениях 2 и 4 [2, 3].

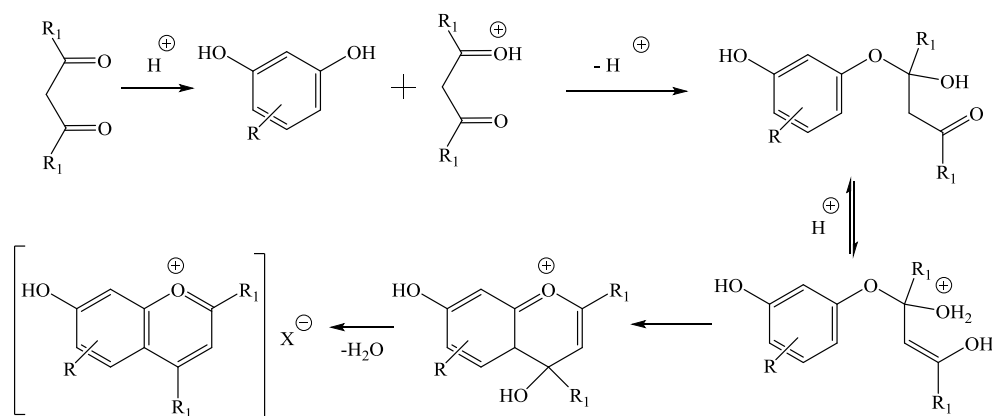
Так при взаимодействии резорцина **1** или флороглюцина **2** с 1,3-диалкил или 1,3-диарил-1,3-дикетонами: пентан-2,4-дионом [4], 3-метилпентан-2,4-дионом [5,6], 1,3-дифенилпропан-1,3-дионом [7] в уксусной кислоте, насыщенной сухим хлороводородом или в 80% серной кислоте с высокими выходами получают соответствующие соли полигидрокси-2,4-алкил(арил)бензопирилюма **4** (схема 1) [8,9].



Где R=H(1), OH(2); R<sub>1</sub>= Alk, Ar; X = Cl; HSO<sub>4</sub>

Схема 1

Предположительно реакция протекает по приведенной ниже схеме (схема 2):



Где X = Cl, HSO<sub>4</sub>

Схема 2

Следует отметить, что в литературе мы нашли единственное сообщение описывающее реакцию взаимодействия МФГ **5** с 1-фенилбутан-1,3-дионом **6** в среде уксусной кислоты насыщенной сухим хлороводородом. В качестве продукта реакции получается соль: 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-фенил-1-бензопирилий хлорид **7** (схема 3) [10].

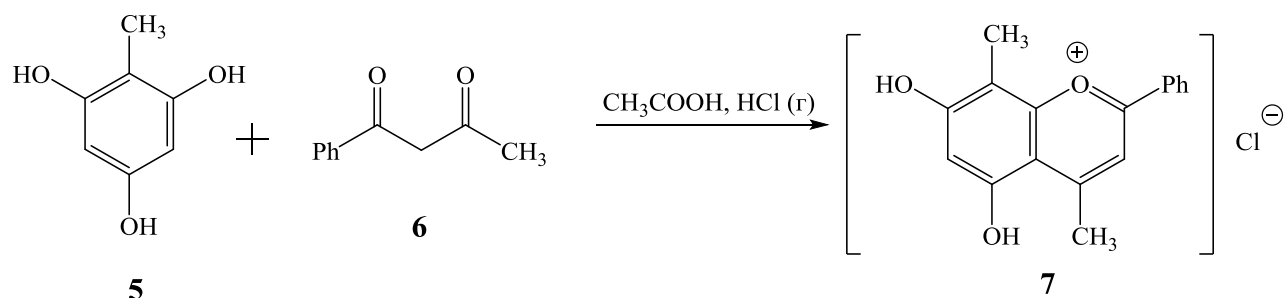
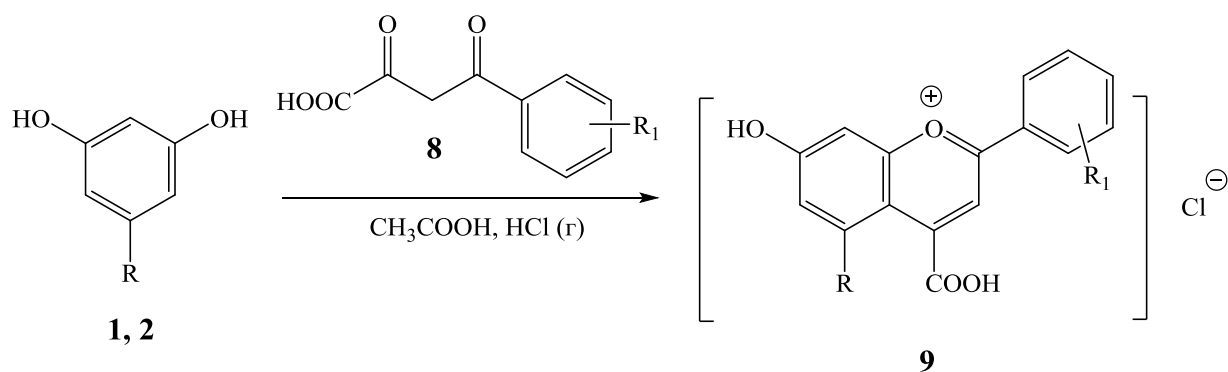


Схема 3

Взаимодействие 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты **8** с многоатомными фенолами **1, 2** в уксусной кислоте, насыщенной сухим хлороводородом позволяет получать 4-карбокси-5,7-дигидрокси-2-арил-1-бензопирилий хлорид **9** (схема 4) [11,12].

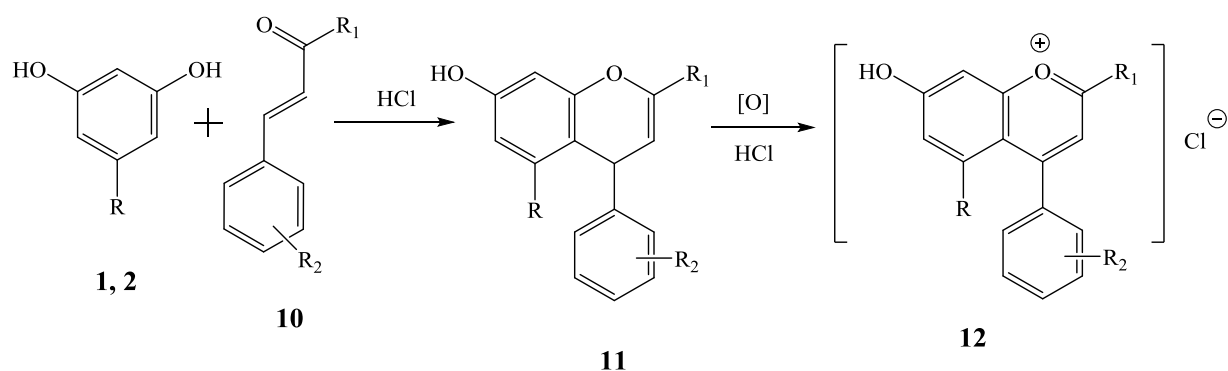


Где  $\text{R}=\text{H}$ (**1**),  $\text{OH}$ (**2**);  $\text{R}_1=\text{H}$ , 4- $\text{OCH}_3$ , 3,4- $\text{OCH}_3$

Схема 4

Для получения несимметрично построенных солей полигидрокси-2,4-арилбензопирилия **12** в качестве карбонильного соединения используют широко доступные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны – халконы **10**. Конденсацию резорцина **1** или

флороглюцина **2** с халконами проводят в среде соляной кислоты с последующим окислением промежуточного образующегося 4Н-1-бензопирана **11**. В качестве окислителей используют хлоранил, хлорид железа (III), йод, оксид фосфора (V) (схема 5) [13-17].



Где R=H(**1**), OH(**2**); R<sub>1</sub>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>2</sub>=H, 4-OCH<sub>3</sub>

Схема 5

При использовании в качестве карбонильных соединений моноарил проп-2-енонов **13** [18], этилового эфира 2-(этоксиметил)-3-оксобутановой кислоты **14** [19], 1-арил-2-инонов **15** [20-22], 3-арил-3-оксопропаналей **16** [10, 23-25] и полигидроксифенолов **1, 2** получают полигидроксипроизводные 2-алкил(арил)-4Н-замещенных катионов бензопирилия **17-20** (схема 6) [26].

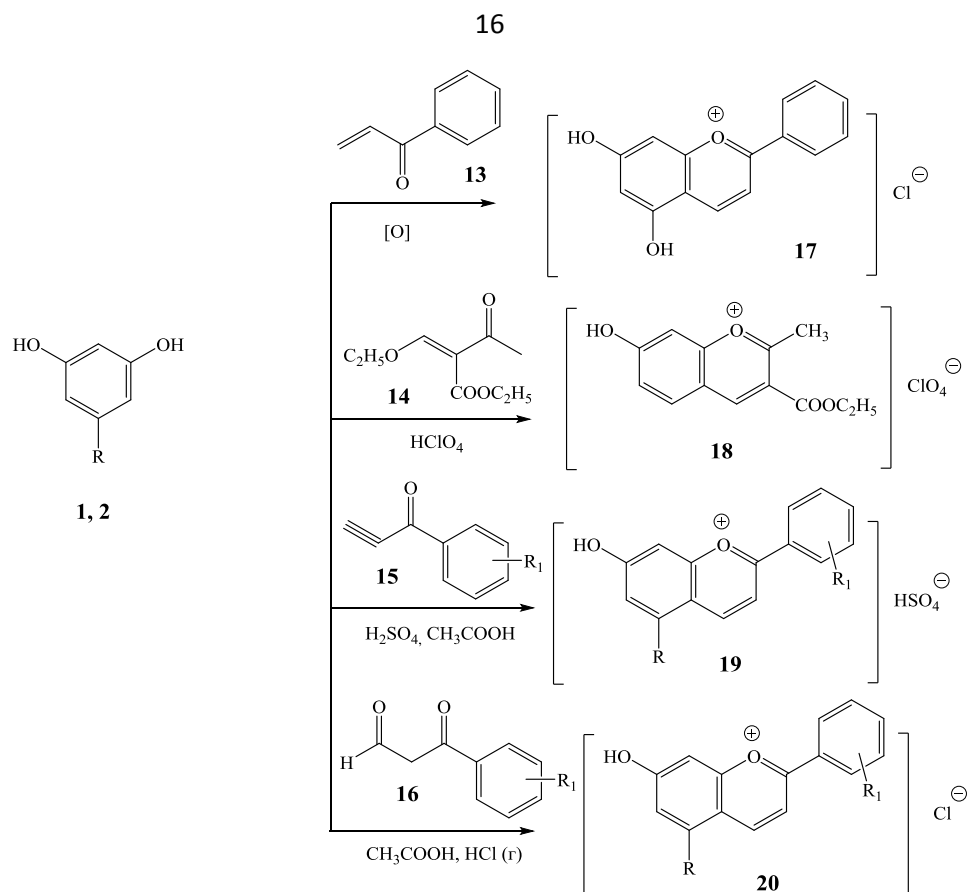
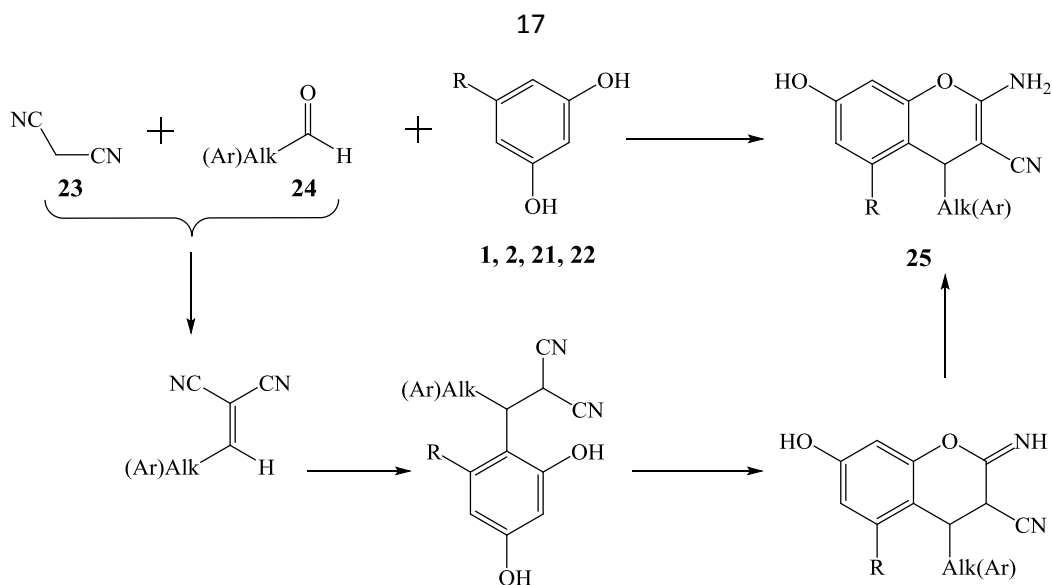


Схема 6

В работах [27-35] описаны методы получения полигидрокси 4-алкил или 4-арил-2-амино-3-циано-4*H*-хромонов **25** трехкомпонентной реакцией взаимодействия многоатомных фенолов **1**, **2**, **21**, **22** с малондинитрилом **23** и функционально-замещенными бензальдегидами **24** в присутствии различных катализаторов: пиперидина [36-39], морфолина [40], хитозана [27,41,42], безводного карбоната натрия или пиперазина в условиях микроволнового облучения [43,44], гидроксида кальция [32], оксида магния [45], 2,2,2-трифторэтанола [46], цетил- или гексадецилтриметиламмоний хлорида [47,48], наночастиц оксидов металлов [45,49-52] и др. (схема 7)





Где R=H(1), OH(2), CH<sub>3</sub>(21), CH<sub>3</sub>CO(22)

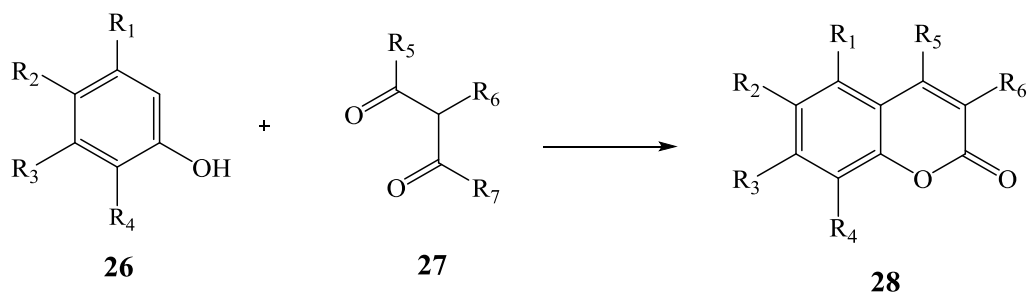
Схема 7

### 1.1.2 Методы синтеза 2H-1-бензопиран-2-онов (кумаринов)

Классическим методом синтеза полигидрокси-2H-1-бензопиран-2-онов является циклоконденсация карбонильных соединений с многоатомными фенолами.

К таким процессам относят реакции Пехмана, Пондорфа, Губена–Геша и многие другие, краткому описанию современных подходов к которым посвящен настоящей раздел [53- 56].

**Синтез Пехмана** – реакция взаимодействия фенолов **26** с эфирами β-кетокислот **27** в присутствии катализаторов (схема 8) [57].



Где R<sub>1</sub>=H, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, OAc, COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COCH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>=H, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OAc, NHCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>= (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O;  
R<sub>4</sub>=H, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, COCH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Br, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>6</sub>= H, CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>= (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>7</sub>= OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Схема 8

Ниже приведена предполагаемая схема реакции (схема 9):

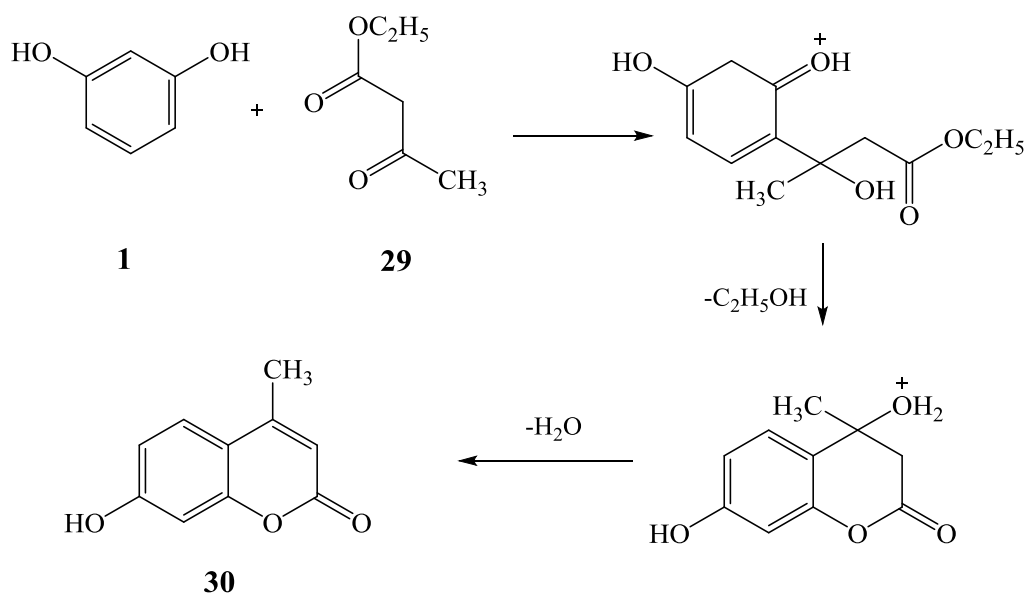


Схема 9

На первой стадии процесса происходит электрофильная атака протонированной карбонильной группой кетона по орто-положению фенола, с последующим замыканием лактамного цикла за счет отщепления молекулы этанола. Ароматизация пиранового цикла происходит за счет отщепления протонированной молекулы воды [58].

Наилучшие результаты получения полигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов по методу Пехмана достигаются при использовании многоатомных фенолов, таких, как: резорцин, пирогаллол, галловая кислота, флороглюцин, 5-метоксирезорцин, 1,2,4-тригидроксибензол, 2-метоксигидрохинон, 2,6-диметоксигидрохинон и др. [56]. В то время как гидрохинон и пирокатехин конденсируется значительно труднее, их активность сравнима с незамещенным фенолом. Присутствие в молекуле полифенолов электроноакцепторного заместителя оказывает влияние на скорость и направление реакции конденсации, за исключением резорцина где влияние заместителей несущественно. По степени дезактивирования реакции конденсации заместители располагаются в следующем ряду:  $\text{CN} > \text{CHO} > \text{SO}_3\text{H} >$

$\text{COCH}_3 > \text{NO}_2 > \text{COOH} > \text{COOCH}_3$ . Как правило, наличие нескольких электроотрицательных групп, делает реакцию конденсации невозможной.

В качестве эфиров  $\beta$ -кетокислот используют: этилацетоацетат [56], этилбензоилацетат [56], этил-4-хлорацетоацетат [59-64], этил-4,4,4-трифторацетоацетат [65-69], этил-2-хлорацетоацетат [70], этилпропаноилацетат [71], и др.

Классическими катализаторами реакции Пехмана являются: концентрированная серная кислота, полифосфорная кислота, трифторуксусная кислота, оксид фосфора (V), хлорид цинка, фтороводород, оксихлорид фосфора, метансульфо кислота, трифторметансульфо кислота, толуолсульфо кислота [56, 72-75]. Однако использование большинства классических катализаторов, в частности концентрированной серной кислоты, в случае несимметричных фенолов в большинстве случаев приводит к образованию изомерной смеси продуктов.

В литературе имеется единственное сообщение о вовлечении в данную реакцию МФГ [76]. Описано, что при действии на МФГ **5** этилового эфира ацетоуксусной кислоты **29** в присутствии серной кислоты получают два изомерных продукта: 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он **31** и 5,7-дигидрокси-4,6-диметилхромен-2-он **32**, очистка и разделение которых проводилась осаждением диметилсульфатом и карбонатом калия из ацетона (схема 10) [76].

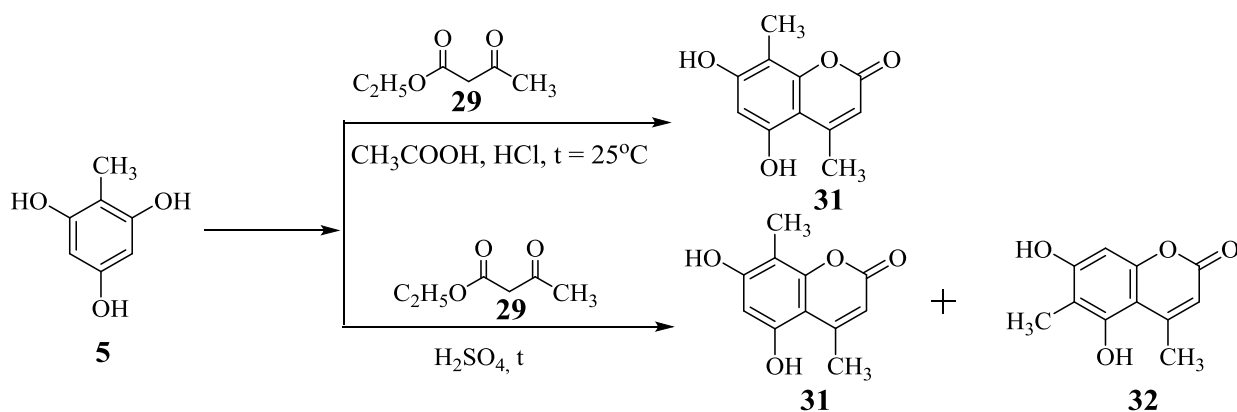


Схема 10

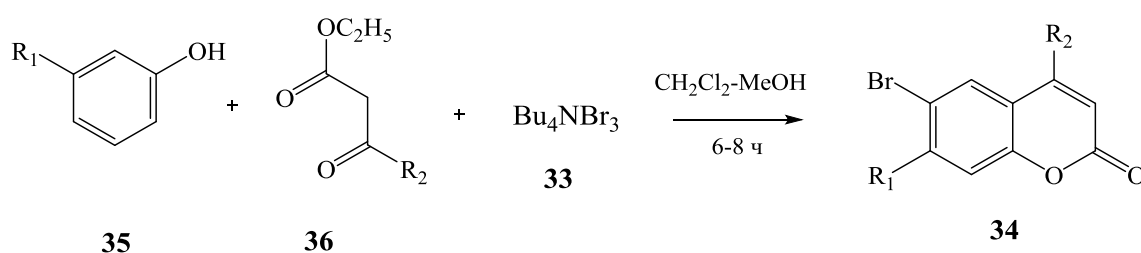
Любопытно отметить, что в этой же работе [76] при конденсации МФГ с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в присутствии уксусной и соляной кислот авторам удаётся региоспецифично получить индивидуальный продукт - 5,7-дигидрокси-4,8- диметилхромен-2-он **31**.

Несмотря на то, что приведённые классические подходы позволяют достаточно эффективно синтезировать различные производные кумарина, они требуют, как правило, применения жёстких условий, стехиометрических количеств сильных кислот, не всегда региоспецифичны и приводят к образованию сложно разделяемых смесей продуктов.

В настоящее время в литературе описано большое количество работ, в которых в качестве катализаторов реакции Пехмана применяются соли различных металлов. Так, например, реакция между флороглюцином **2** и ацетоуксусным эфиром **29** протекает с высокими выходами в присутствии солей и оксидов металлов:  $\text{AlCl}_3$  [77],  $\text{InCl}_3$  [78],  $\text{TiCl}_4$  [68],  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  [59],  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [79],  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  [80],  $\text{CuBr}_2$  [81],  $\text{NbCl}_5$  [82],  $\text{ZrCl}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  [83],  $\text{VCl}_3$  [84],  $\text{ZnO}$  [85],  $\text{FeCl}_3$  [86],  $\text{ZnCl}_2$  [87],  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Mo}_2\text{O}_3$  [88],  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  [89],  $\text{CuPy}_2\text{Cl}_2$  [90],  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  [91].

С целью увеличения выхода целевых продуктов в реакции Пехмана предложено использовать микроволновое излучение [92-96].

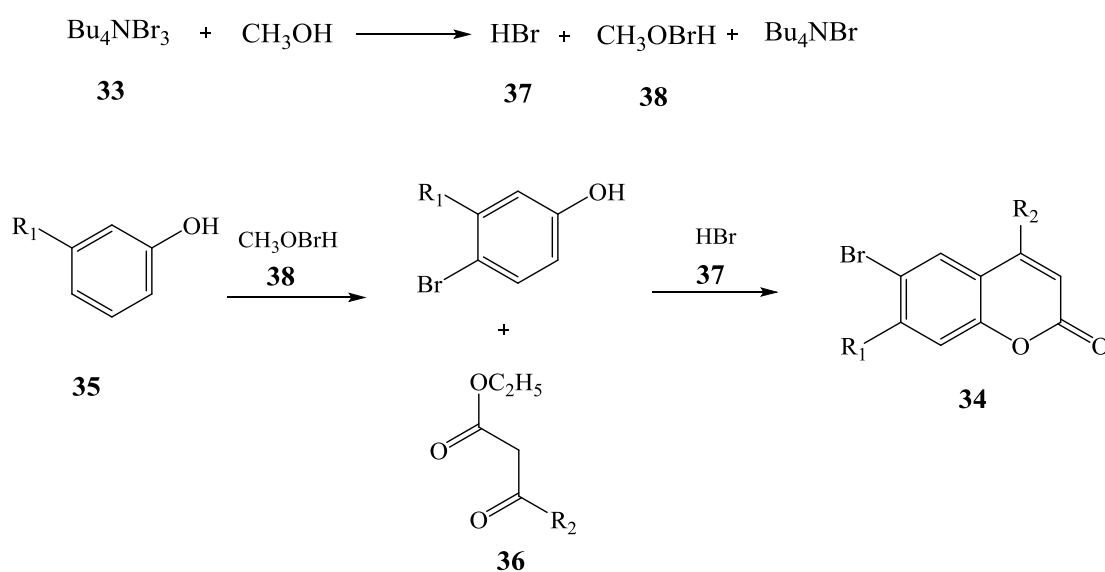
В литературе описан одностадийный способ получения 6-бром-2H-1-бензопиран-2-онов **34**, трехкомпонентной реакцией Пехмана. В качестве реагентов используются эфиры  $\beta$ -кетокислот **36**, фенолы **35** и тетрабутиламмоний трибромид **33** в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$  при комнатной температуре в течении 6 часов (схема 11) [97].



Где  $\text{R}_1 = \text{H}, \text{OH}, \text{OCH}_3$ ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Br}, \text{C}_6\text{H}_5$

Схема 11

Было установлено, что в реакционной массе происходит взаимодействие тетрабутиламмоний трибромида **33** с метанолом в результате которого образуются бромоводород **37** и метилгибробрит **38**. Присутствующий в реакционной массе фенол под действием метилгибробрита бромруется и одновременно вступает в реакцию с эфиром  $\beta$ -кетокислоты **36**. Катализатором реакции Пехмана в рассматриваемых условиях является обязующийся в ходе реакции бромоводород (схема 12).



Где  $\text{R}_1 = \text{H}, \text{OH}, \text{OCH}_3$ ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Br}, \text{C}_6\text{H}_5$

Схема 12

Одним из эффективных способов синтеза 4-гидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов является конденсация резорцина **1** с малоновой кислотой **39** в присутствии безводных оксихлорида фосфора и хлорида цинка при температуре 60-70° С (схема 13) [98].

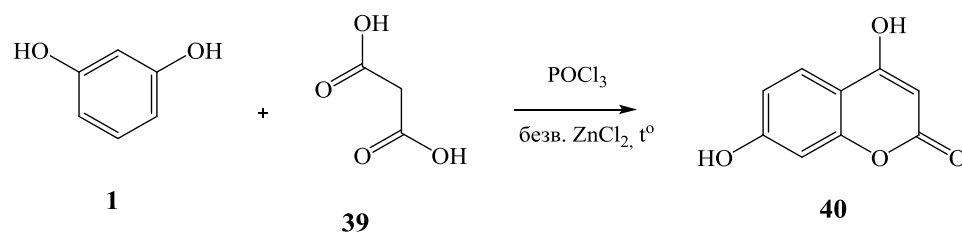


Схема 13

Механизм приведенной выше реакции можно представить схемой (схема 14):

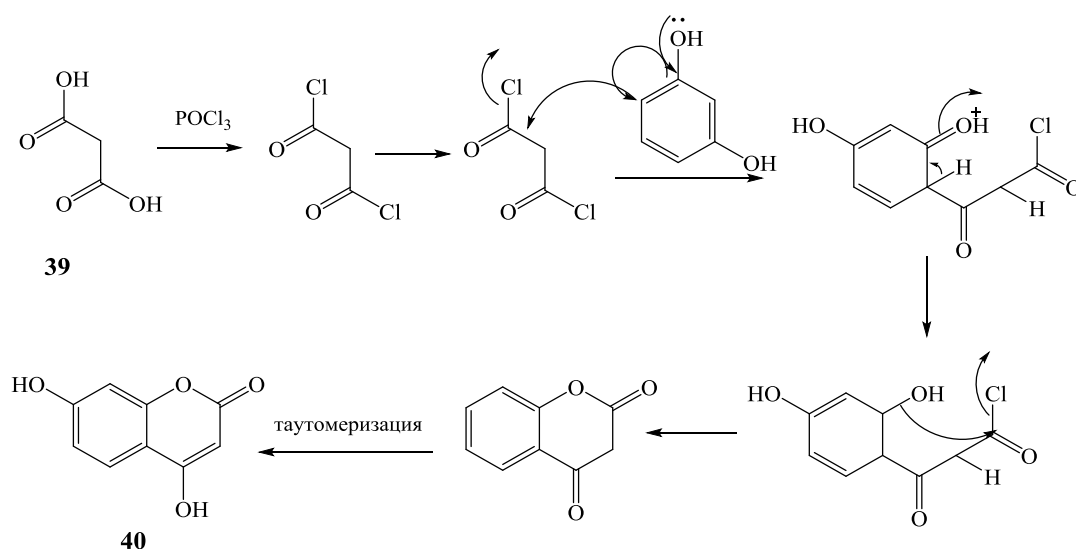


Схема 14

В качестве катализатора вышеописанного процесса может быть также использован эфират трехфтористого бора при  $90^\circ\text{C}$  (схема 15) [99].

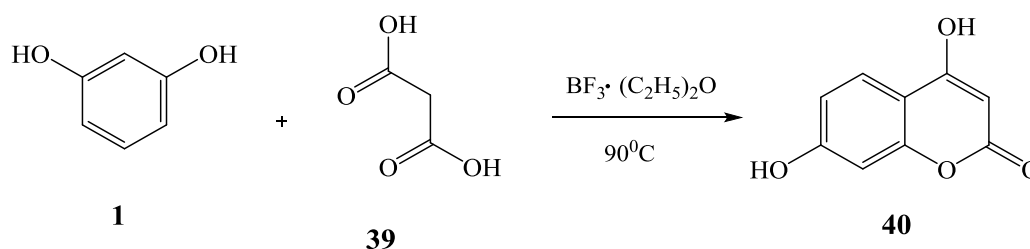
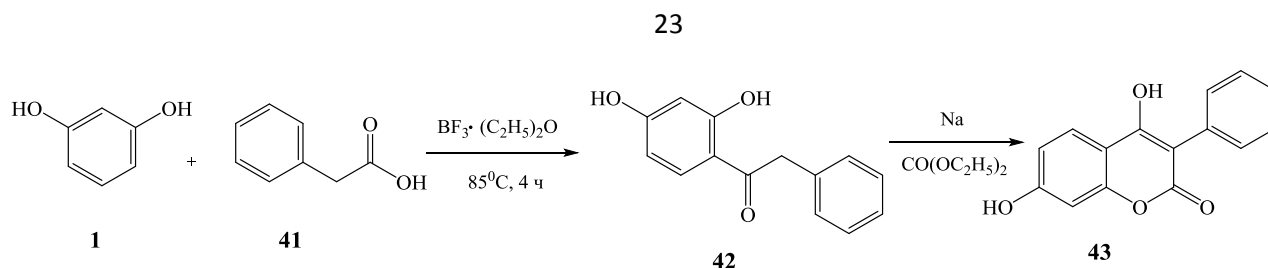


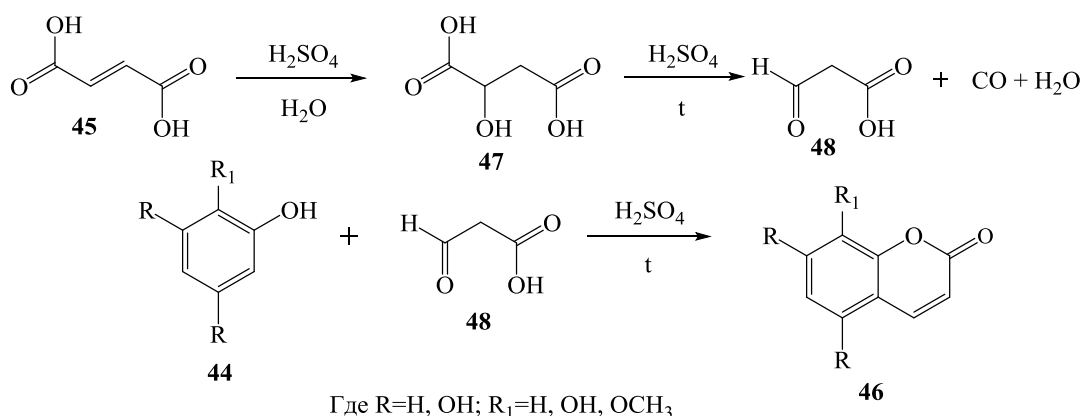
Схема 15

Синтез 3-фенилзамещенных 4-гидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов **43** может быть осуществлен конденсацией резорцина **1** с фенилуксусной кислотой **41** в две стадии. На первой стадии в присутствии эфирата трехфтористого бора при температуре  $85^\circ\text{C}$  в течение 4 часов происходит С-ацилирование бензольного кольца резорцина с образованием 1-(2,4-дигидроксифенил)-2-фенилэтанона **42**. На второй стадии под действием натрия и диэтилкарбоната происходит образование 4,7-дигидрокси-3-фенил-2*H*-1-бензопиран-2-она **43** (схема 16) [100].



**Синтез Пондорфа** – реакция взаимодействия фенолов с непредельными алифатическими или ароматическими карбоновыми кислотами в присутствии кислотных катализаторов.

В случае малеиновой или фумаровой кислот синтез Пондорфа приводит к образованию незамещенных по пирановому кольцу 2*H*-1-бензопиран-2-онов, и является частным случаем реакции Пехмана. Так при взаимодействии многоатомных фенолов **44** с малеиновой кислотой **45** в среде концентрированной серной кислоты при 150-160°C образуются полигидроксикумарины **46**. Показано что данная реакция протекает через стадии образования сначала яблочной **47**, а затем и формилуксусной кислот **48**, генерируемых *in situ* из малеиновой кислоты в условиях кислой среды (схема 17) [101].



В ряде работ показано, что в качестве исходного реагента можно применять непосредственно яблочную кислоту [102, 103].

В работе [104], описано получение дигидроксibenзопиран-2-онов реакцией конденсации МФГ **5** с яблочной кислотой **47** в концентрированной серной кислоте в течение 10 минут при 115°C, при этом образуется смесь двух изомеров: 5,7-дигидрокси-6-метилхромен-2-она **50** и 5,7-дигидрокси-8-метилхромен-2-она **49** в соотношении 1 : 10 (схема 18).

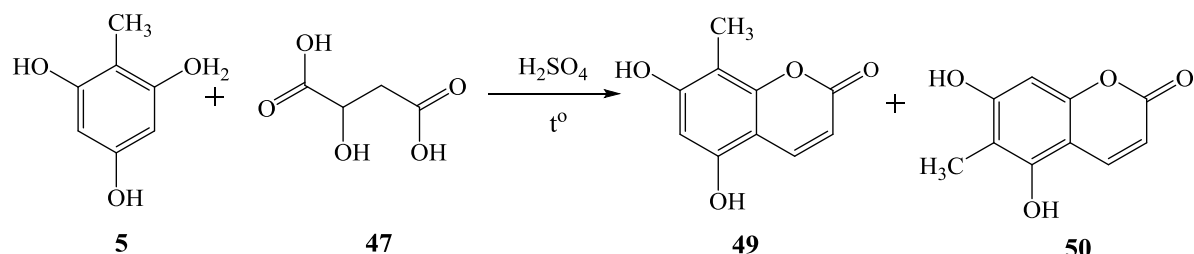
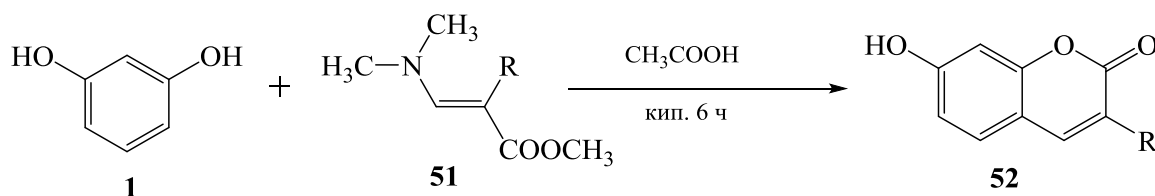


Схема 18

Авторами [105-107] предложен способ получения 3-замещенных-2*H*-1-бензопиран-2-онов **52** со свободным 4-положением реакцией конденсации резорцина **1** с 3-диалкиламиноакрилатами **51** в среде уксусной кислоты (схема 19).

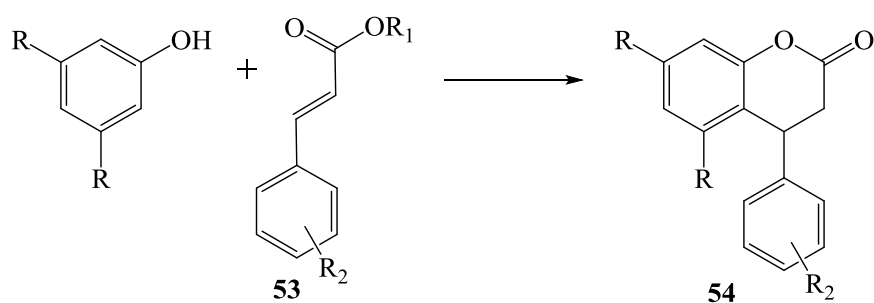


Где R=NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCOOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Схема 19

Использование производных коричной кислоты или ее эфиров **53** приводит к получению 4-фенилзамещенных производных 3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-онов **54** (схема 20) [101, 108-111].



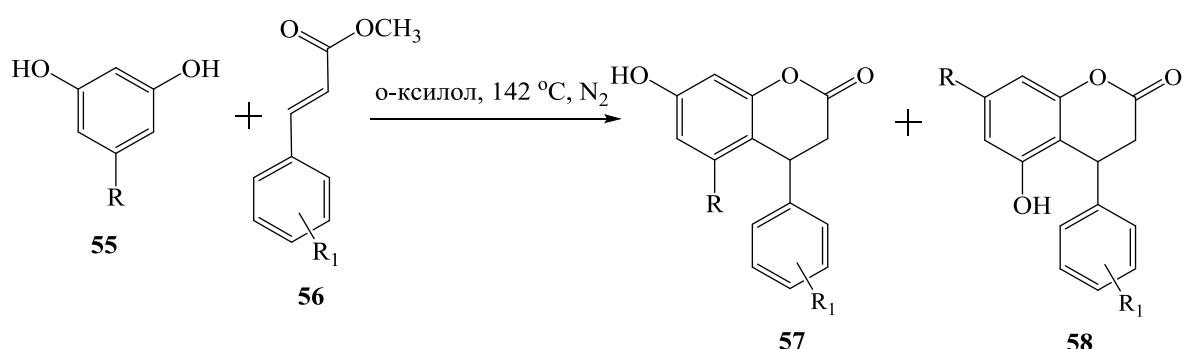


Где R=H, OH; R<sub>1</sub>=H, CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>, OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>

Схема 20

Реакцию конденсации проводят в среде серной [111], полифосфорной [112] или трифторуксусной кислот [54], следует отметить, что применение концентрированной серной кислоты снижает выход целевого соединения в связи с протеканием побочных процессов сульфирования [111]. В работе [111] предложено проводить реакцию конденсации в среде сухого хлороводорода. Реакцию также можно проводить и в отсутствие сильных протонных кислот, например в кипящем о-ксилоле [109] или в присутствии безводного хлорида алюминия (III) [113], или монтмориллонита К-10 [114].

Как и следует ожидать, в случае несимметричных полифенолов **55** их реакция с метилциннаматами **56** приводит к образованию смеси изомерных продуктов **57**, **58** (схема 21) [109].

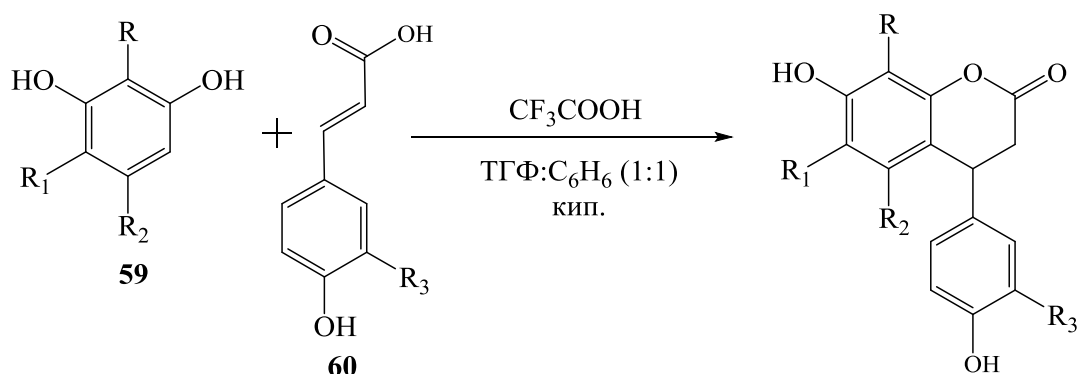


Где R=H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Схема 21

В работе [110] было показано, что реакцию конденсации между несимметричными полифенолами **59** и кислотами **60** можно провести

региоспецифично в системе трифторуксусная кислота – ацетат натрия – растворитель (тетрагидрофуран:бензол 1:1) при кипячении (схема 22).



Где: R = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = H, Cl, Br; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, H, OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = H, OCH<sub>3</sub>

Схема 22

Образующиеся по вышеприведенным схемам 3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-оны могут быть превращены с высокими выходами в соответствующие 2*H*-1-бензопиран-2-оны. Так, например, под действием различных дегидрирующих реагентов 4-фенил-7-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-он **61**, превращается в 4-фенилкумарины **62,63** (схема 23) [101, 115].

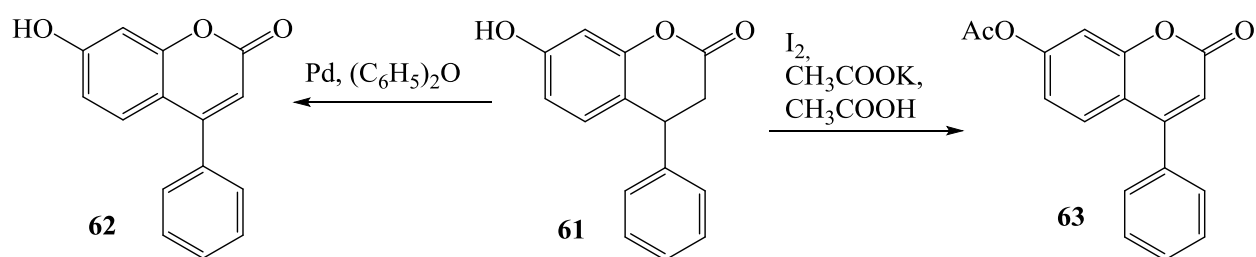


Схема 23

В работе [116] описан способ получения целевых 3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-онов взаимодействием резорцина **1** или его производных с нитрилом коричной кислоты **64** в присутствии ZnCl<sub>2</sub> или AlCl<sub>3</sub> в среде соляной кислоты. Дегидрирование до целевого 4-фенилкумарина **62** осуществлялось 10% Pd на активированном угле при нагревании в дифениловом эфире (схема 24).

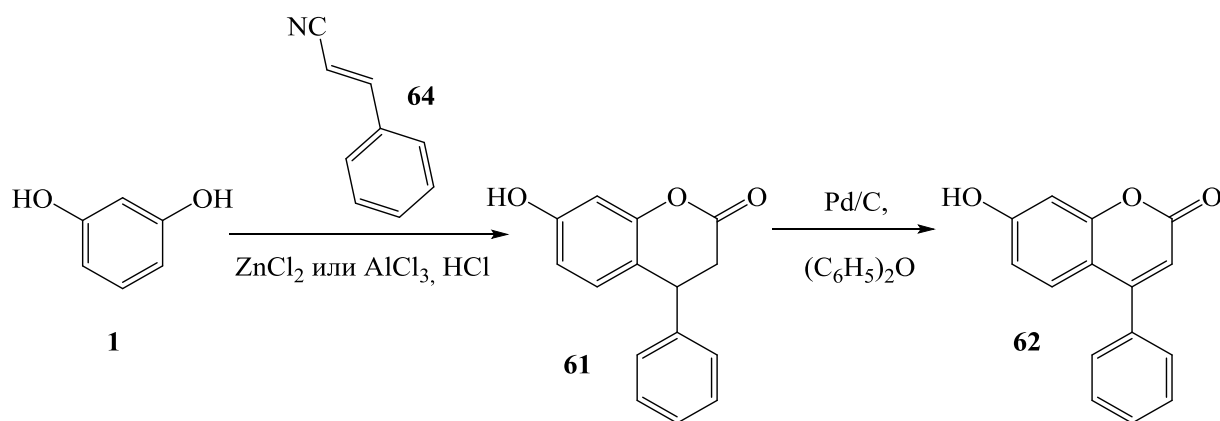
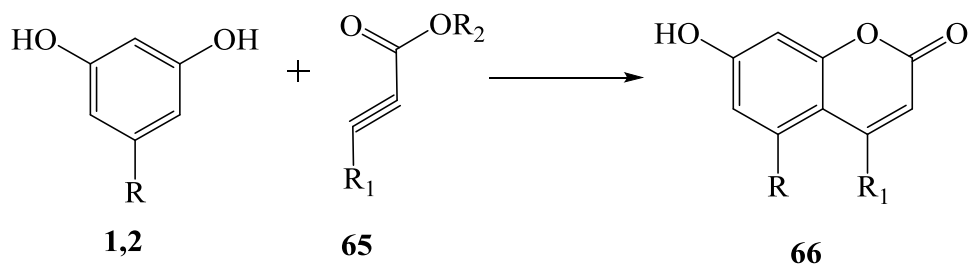


Схема 24

Еще одним эффективным методом синтеза функционально замещенных 2H-1-бензопиран-2-онов **66** является алкенилирование полифенолов **1,2** пропионовыми кислотами или их эфирами **65** в присутствии различных катализаторов (схема 25).



Где:  $\text{R} = \text{H}$ (**1**),  $\text{OH}$ (**2**);  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$

Схема 25

В качестве катализаторов реакции конденсации эфиров фенилпропионовой кислоты с полифенолами применяют безводный хлорид цинка (II) [117], серную кислоту [118], пентаоксид фосфора и трифторуксусную кислоту [119, 120].

В случае фенилпропионовой кислоты в качестве катализаторов конденсации используют полифосфорную кислоту [112, 121-128], эфират трифторидабора в  $\text{HCl}$  или  $\text{HBr}$  [129], пентаоксид фосфора в метансульфоновой кислоте [130].

В работах [131-133] описано использование каталитических количеств палладия (0) и ацетата натрия в растворе органических кислот для осуществления вышеописанной реакции.

**Синтез Губена–Геша** - реакция взаимодействия многоатомных фенолов с  $\beta$ -оксонитрилами **67** в присутствии конденсирующих агентов с образованием гидрохлоридов иминокумаринов **68** с последующим гидролизом до кумаринов **69** (схема 26) [55, 134-137].

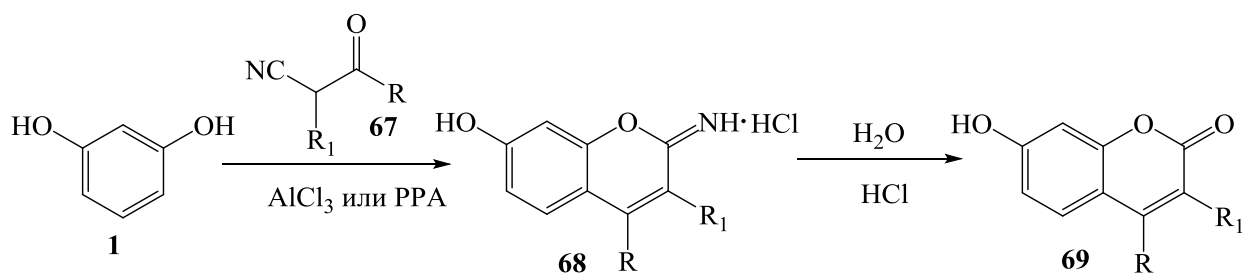


Схема 26

Следует отметить, что сведения о реакции  $\beta$ -оксонитрилов с многоатомными фенолами в литературе практически отсутствуют. В частности синтез Губена–Геша с МФГ вообще не был описан.

### 1.1.3 Методы синтеза 4H-1-бензопиран-4-онов (хромонов)

Об использовании многоатомных фенолов для получения 4H-1-бензопиран-4-онов в литературе имеется всего одна работа.

В работе [138] конденсация фенолов **70,71** с малоновой кислотой **39** или малононитрилом **72** катализируемая трифторуксусной кислотой при 18 часовом кипячении приводит к получению 2-арил-4H-1-бензопиран-4-онов **73** и **74** (схема 27).

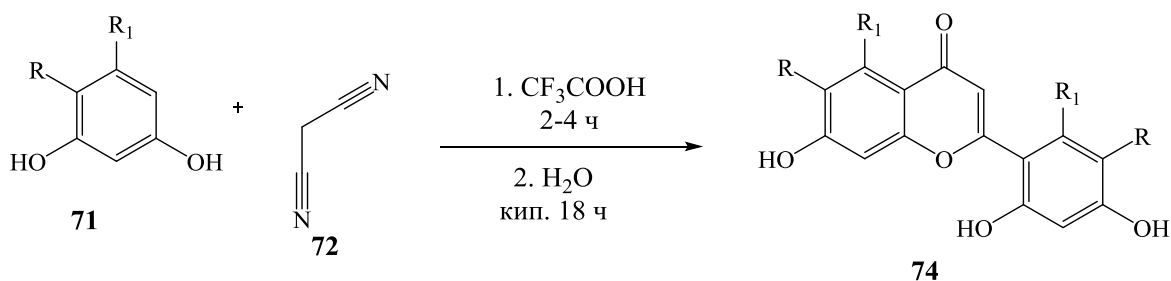
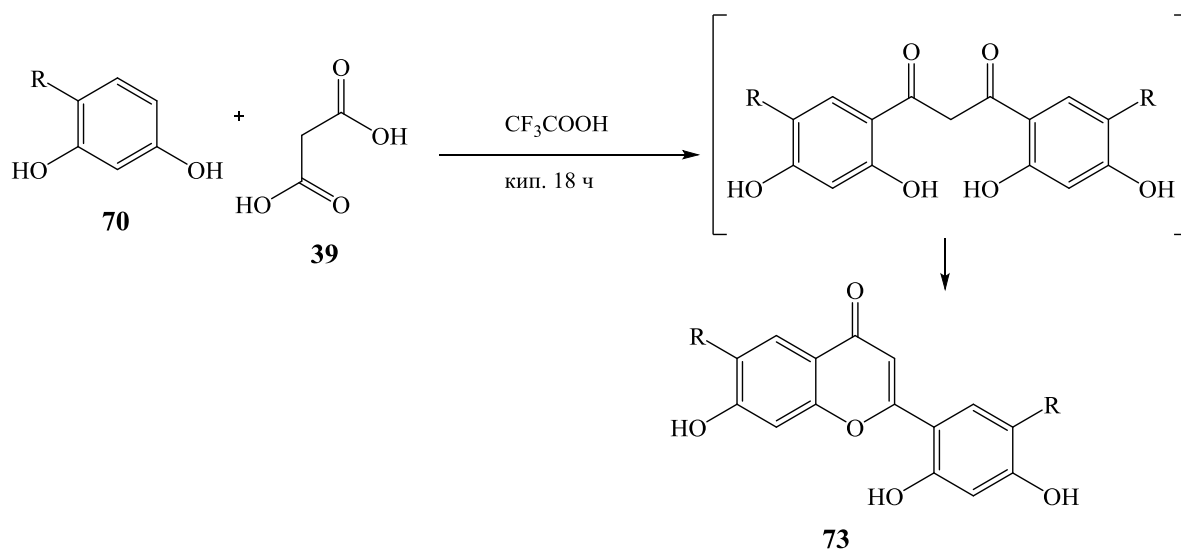


Схема 27

#### 1.1.4. Методы синтеза 9H-ксантена и его солей

Как известно из литературы продуктами конденсации альдегидов с полифенолами в присутствии конденсирующих агентов являются дибензо[*b,e*]пираны (ксантены), которые могут существовать, в присутствии сильных анионов (гидросульфатов, хлоридов, перхлоратов), в виде стабильных катионов ксантилия [139-142].

Так, например, при кипячении 2-метоксигидрохинона **75** с ароматическим альдегидом **76** и малоновой кислотой **77** в уксусной кислоте в течение 48 часов приводит к 2,7-дигидрокси-3,6-диметокси-10-арилдибензо[*b,e*]пирилиюм перхлорату **78** (схема 28) [143].

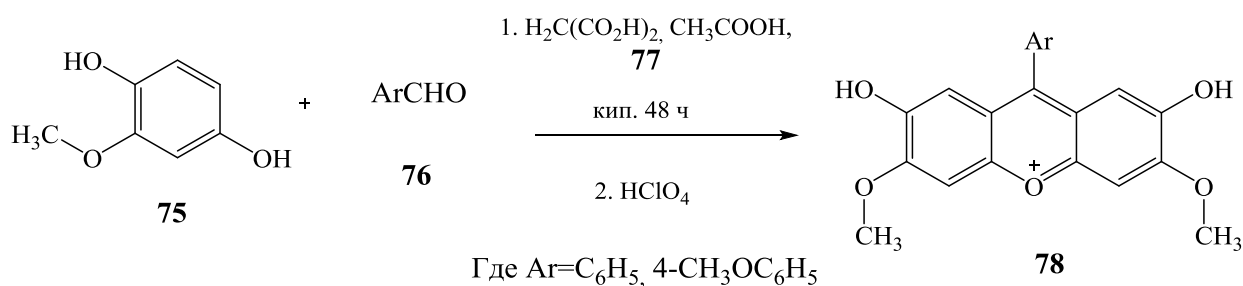


Схема 28

Взаимодействие многоатомных фенолов **2,5** с салициловым альдегидом **79** в среде ледяной уксусной и концентрированной серной кислот в течение 17 часов при комнатной температуре приводит к образованию 1,3-дигидрокси-2-метилдибензо[*b,e*]пирилиум гидросульфату **80** (схема 29) [144].

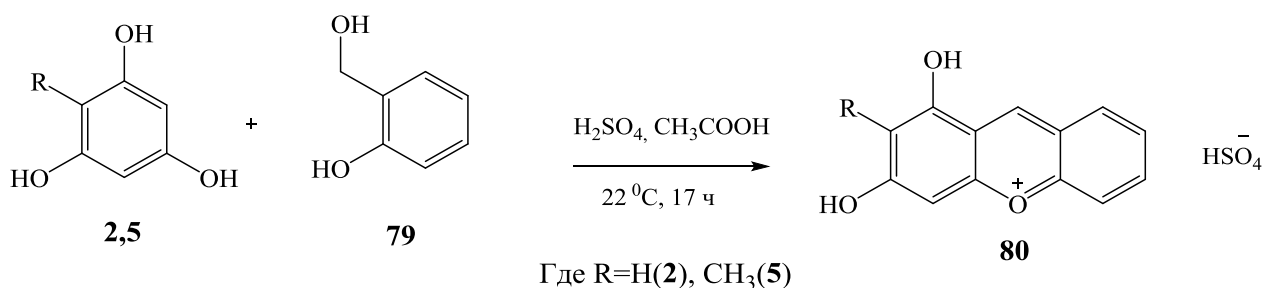


Схема 29

При использовании МФГ **5** в качестве исходного реагента в выше описанной реакции, как и следовало бы ожидать исходя из его строения может образовываться изомерный продукт. Однако авторами цитируемой статьи, по каким-то причинам не рассматривается региоспецифичность реакции, и никаких данных, подтверждающих именно эту структуру кроме данных ИК-спектроскопии в статье не приведено.

### 1.1.5. Методы синтеза 9H-ксантен-9-онов

Самым распространенным и удобным способом получения гидроксильированных производных 9H-ксантен-9-онов **83** является термическая

конденсация этил 2-гидроксibenзоатов **81** с многоатомными фенолами **82** в присутствии конденсирующего агента. С активированными фенолами такими как флороглюцин и пирогаллол реакция в дифениловом эфире протекает за 1,5-2 часа, при этом выходы продуктов реакции не превышают 60% [145-148]. В случае гидрохинона и пирокатехина в аналогичных условиях выход реакции составляет в среднем 10% (схема 30) [149].

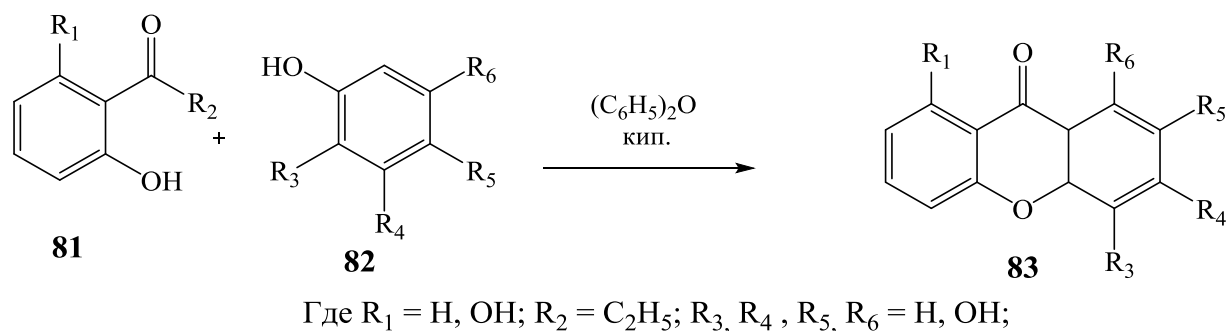


Схема 30

Предлагается в качестве конденсирующих агентов реакции конденсации флороглюцина **2** и 2-гидроксibenзойной кислоты **84** использовать безводный хлорид цинка и свежеперегнанный оксихлоридфосфора, выход реакции составляет 55 % (схема 31) [150-152].

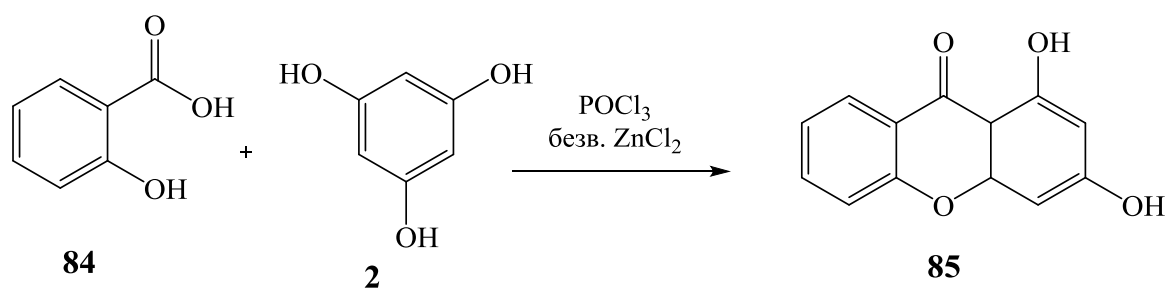


Схема 31

## 1.2 Методы синтеза шестичленных бензаннелированных N-гетероциклических соединений на основе многоатомных фенолов

### 1.2.1 Методы синтеза акридина

Использование в качестве исходных реагентов многоатомных фенолов в реакциях Ниментовского и Пфизингера позволяет получать с высокими выходами гидроксилсодержащие производные акридина.

По реакции Ниментовского взаимодействие 2-аминобензальдегида **86** с флороглюцином **2** при комнатной температуре и pH=8 с выходом 90% приводит к получению акридин-1,3-диола **87** (схема 32) [153,154].

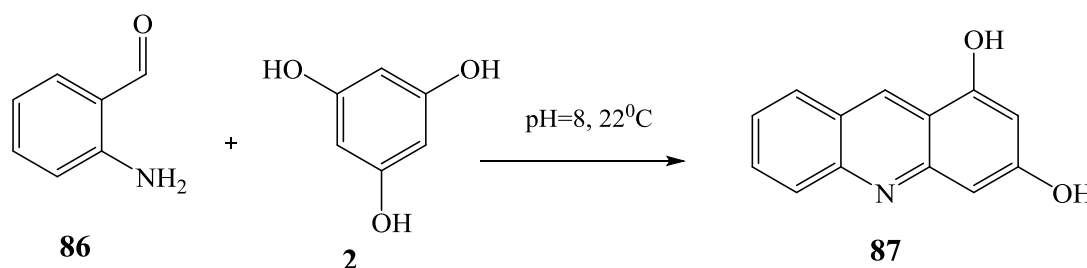


Схема 32

При сплавлении 2-аминобензальдегида **86** с флороглюцином **2** в присутствии гидроксида натрия с выходом 60% удается получить полиядерный гидроксиакридин **88** (схема 33) [155].

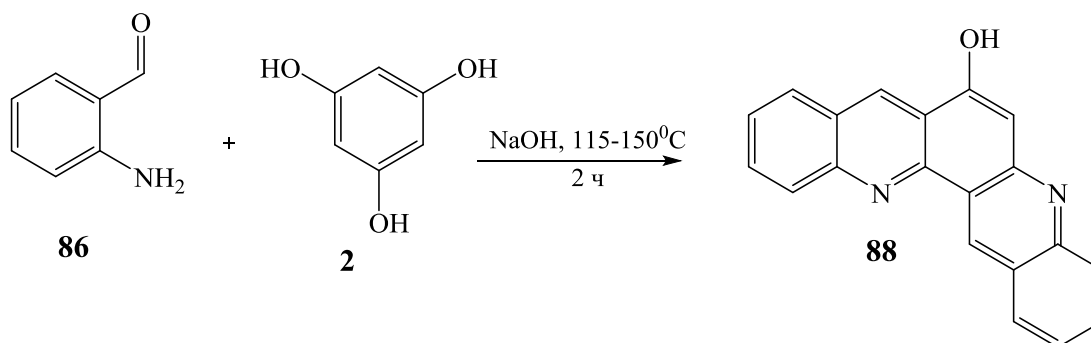
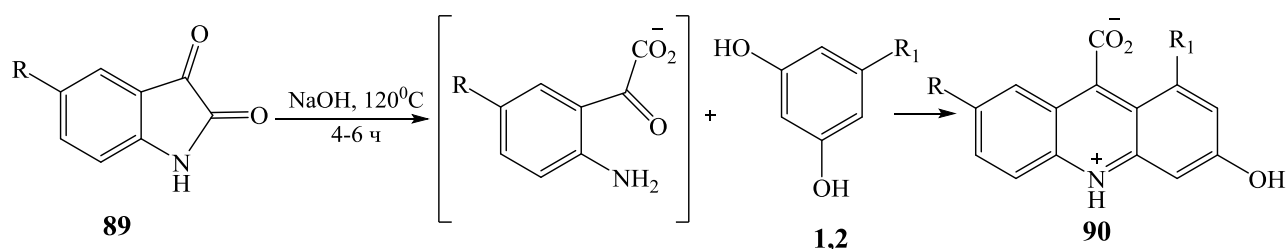


Схема 33



Одним из наиболее распространенных способов получения гидроксированных производных акридин-9-карбоновых кислот является реакция Пфицингира. Суть этой реакции заключается во взаимодействии изатина или его функциональных производных с многоатомными фенолами в присутствии водных растворов щелочей [155-158].

Так реакция взаимодействия производных изатина **89** с резорцином **1** и флороглюцином **2** при 80 °С приводит к получению функционально замещенных 1,3-дигидроксиакридин-9-карбоновых кислот **90**, которые как показано в работе авторов [159] существуют в виде цвиттер-иона, что обуславливает плохую растворимость в воде и как следствие затрудняет их идентификацию (схема 34).



Где R = H; NO<sub>2</sub>; Br. R<sub>1</sub> = H(1); OH(2)

Схема 34

Следует отметить, что реакция с резорцином протекает при более высокой температуре, фенол, пирокатехин и 2-метоксифенол в реакцию с изатином не вступают [155].

Проведение реакции в сильно щелочных условиях часто сопровождается побочной реакцией нуклеофильного замещения атомов галогена на гидроксигруппы или нитрогрупп на алкоксидные [160,161]. Во избежание побочных процессов реакцию конденсации целесообразно проводить в кислых условиях.

Использование МФГ в реакции с изатинами по методу Пфицингира до сих пор не изучалось.

### 1.2.2 Методы синтеза акридин-9(10H)-она

Гидроксилсодержащие акридин-9(10H)-оны с хорошим выходом можно получить реакцией конденсации 2-аминоарилкарбоновых кислот с полигидроксилированными аренами такими, как резорцин или флороглюцин.

В единственно найденной нами работе [162] с целью получения противоопухолевых препаратов была осуществлена конденсация 3-амино-2-нафтойной кислоты **91**, с флороглюцином **2** в слабокислой среде с получением 1,3-дигидрокси-4а,12а-дигидробензо[*b*]акридин-12(5H)-она **92** (схема 35).

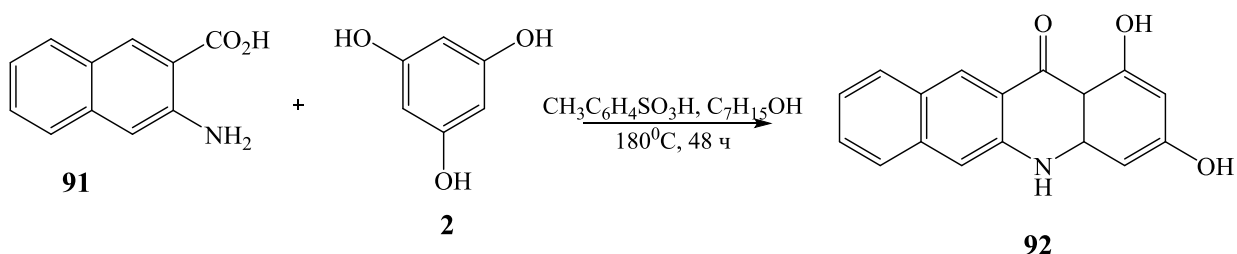


Схема 35

### 1.3 Данные физико-химических методов анализа некоторых шестичленными бензаннелированными O-гетероциклическими соединениями

В ходе выполнения работы мы столкнулись с тем фактом, что для однозначного установления структуры синтезированных и выделенных из реакционных смесей соединений требуется использовать комплекс современных физико-химических методов анализа.

Это связано с одной стороны с большим разнообразием образующихся структур, а с другой с возможностью образования структурных изомеров продуктов реакции, причем образование изомеров очень чувствительно к условиям проведения реакции.

В связи с изложенным мы сочли целесообразным в какой-то мере систематизировать имеющиеся в литературе данные по основным спектральным методам, используемым для доказательства структур соединений – близких структурных аналогов соединений, образующихся в соответствии с предполагаемыми схемами реакций в нашей экспериментальной работе, с тем, чтобы использовать их для интерпретации полученных данных.

Следует отметить, что в литературе отсутствуют какие-либо спектральные данные описанных O-гетероциклических соединений полученных на основе МФГ. В связи, с чем представленный материал вкупе с полученными нами спектральными данными сможет служить достаточно информативным справочно-вспомогательным материалом для специалистов, работающих в области полигидроксibenзаннелированных O-гетероциклических соединений.

### 1.3.1 Масс-спектрометрия

В масс-спектрах солей 2H-1- и 4H-1-бензопиранов обычно присутствует пик стабильного молекулярного иона, образующийся за счет отщепления C<sub>2</sub>-заместителя пиранового кольца, а также малоинтенсивный сигнал [M<sup>+</sup>- 28], образуемый за счет отщепления молекулы CO (схема 36) [163].

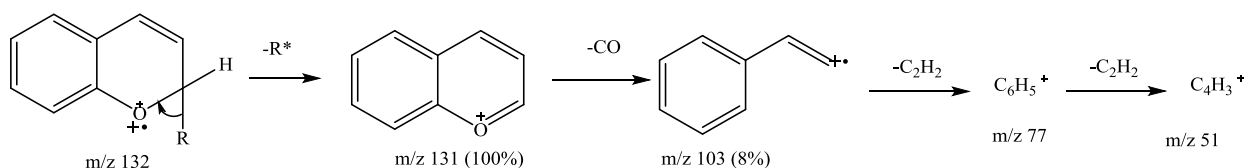


Схема 36

Фрагментация 2-фенил-1-бензопириум хлорида **93** может протекать как по пути А через расщепление связи C(4)-C(4a), так и по пути Б реализуемого через стадию элиминирования (схема 37) [164].

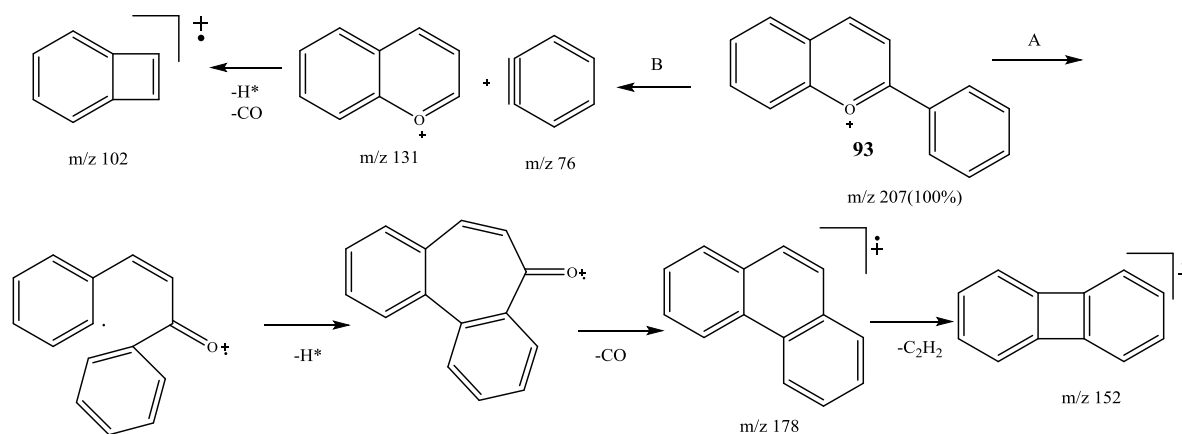


Схема 37

Работы по идентификации природных и синтетических 2H-1-бензопиран-2-онов показали перспективность применения масс-спектрометрии для установления их строения. Под действием электронного удара для 2H-1-бензопиран-2-онов характерен специфичный распад, на который влияет число, природа и положение заместителей [165-167].

В масс-спектре незамещенного кумарина **94** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  146. На первом этапе распада молекулярного иона происходит выброс лактонной карбонильной группы (пик  $m/z$  118) и превращение в ион бензофурана который, теряет вторую группу  $CO$  (пик  $m/z$  90) и далее атом водорода (пик  $m/z$  89), или сразу  $CNO$ -группу превращаясь в винилциклопента-1,3-диенильный ион-радикал. Пятый пик с  $m/z$  63, обусловленный распадом ароматического ядра, диагностического значения не имеет (схема 38) [168-176].

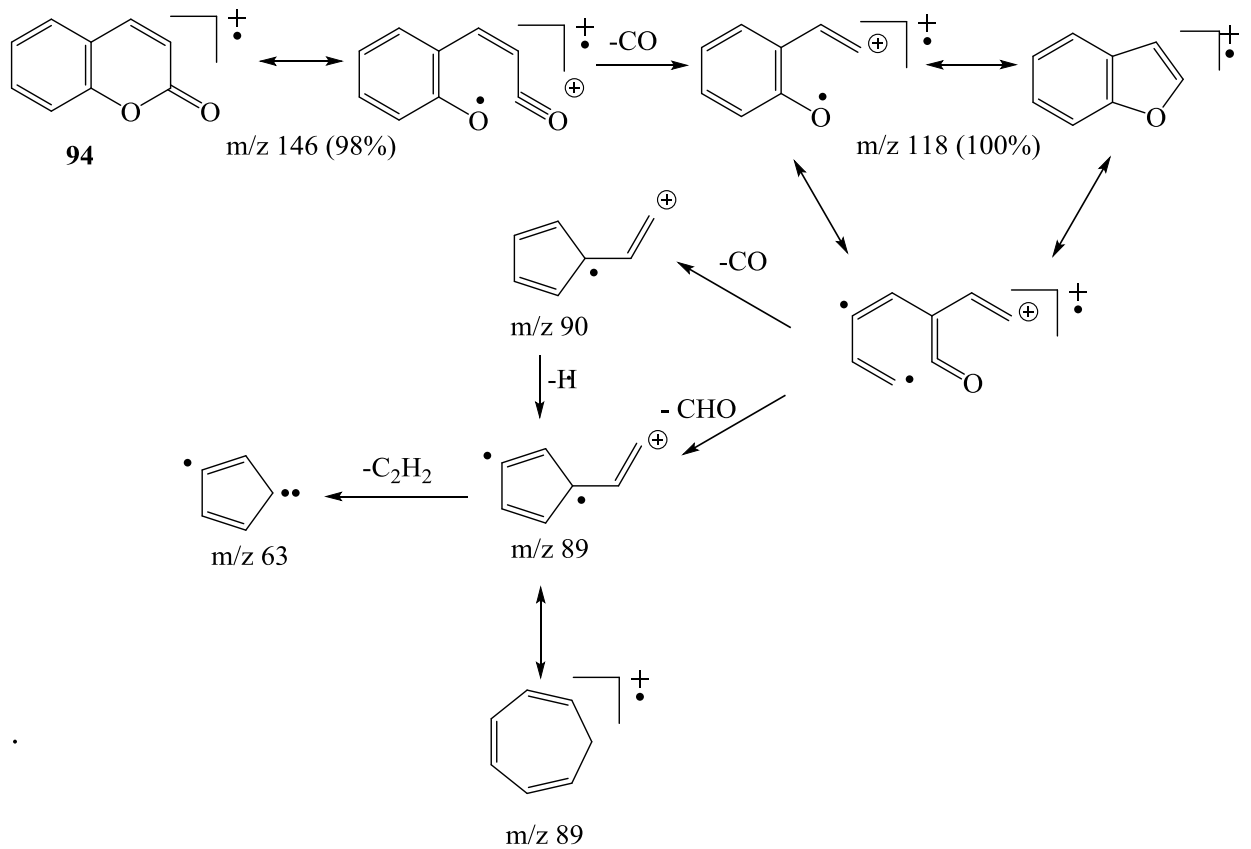


Схема 38

Распад алкилзамещенных 2H-1-бензопиран-2-онов протекает аналогично распаду незамещенных кумаринов, с образованием алкилзамещенных бензофуран-ионов.

Так в спектре 4-метилкумарина **95** наблюдается несколько характерных фрагментов. Значительный пик с  $m/z$  132 соответствующий ожидаемому фрагменту **96** образующегося за счет выброса молекулы CO, а также интенсивный пик фрагмента **97** с  $m/z$  131 возникающий при отщеплении атома водорода от алкильного заместителя (схема 39) [177].

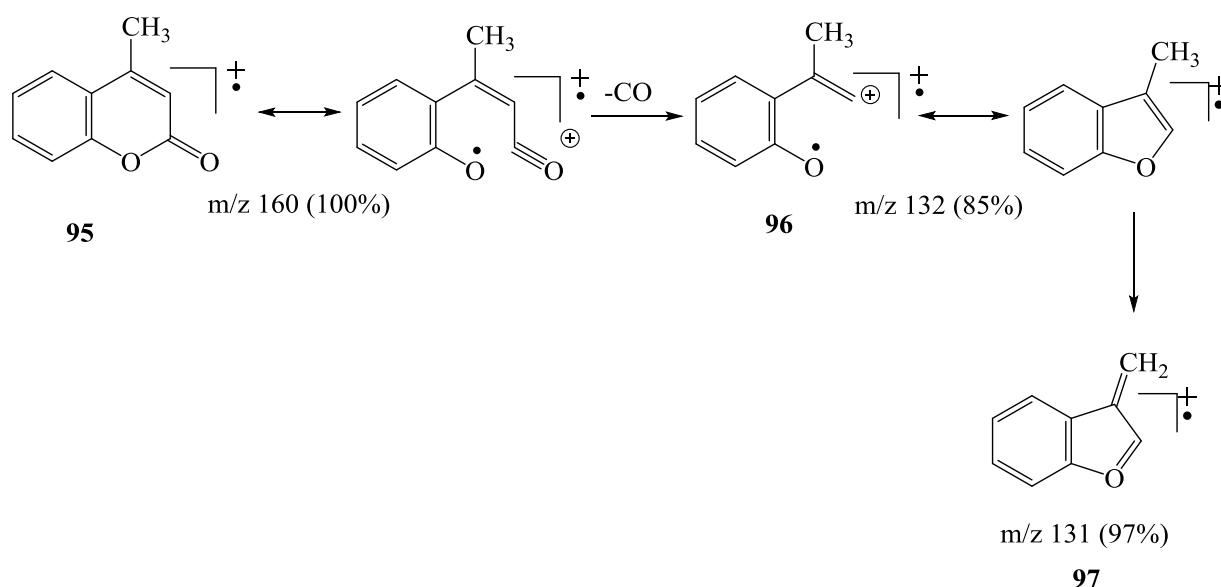


Схема 39

Наличие алкильных заместителей в арильном кольце 2*H*-1-бензопиран-2-онов существенно не изменяет картину массового распада, как это показано в случае 6-метилкумарина **98** (схема 40).

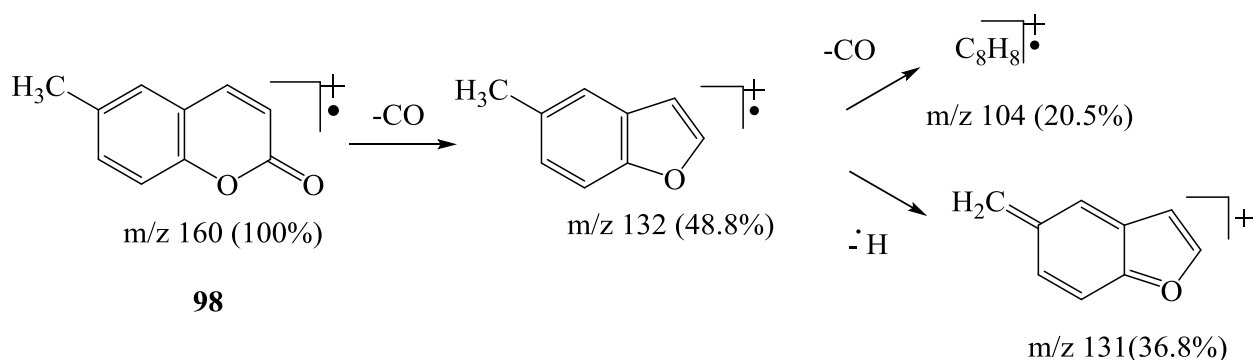


Схема 40

В случае длинных алкильных заместителей, на первой стадии распада наблюдается потеря части боковой цепи в виде стабильных радикалов с образованием тропилиевого иона, как это, например, происходит в молекуле 8-изопентенил-7-метоксикумарина **99** (схема 41) [178].

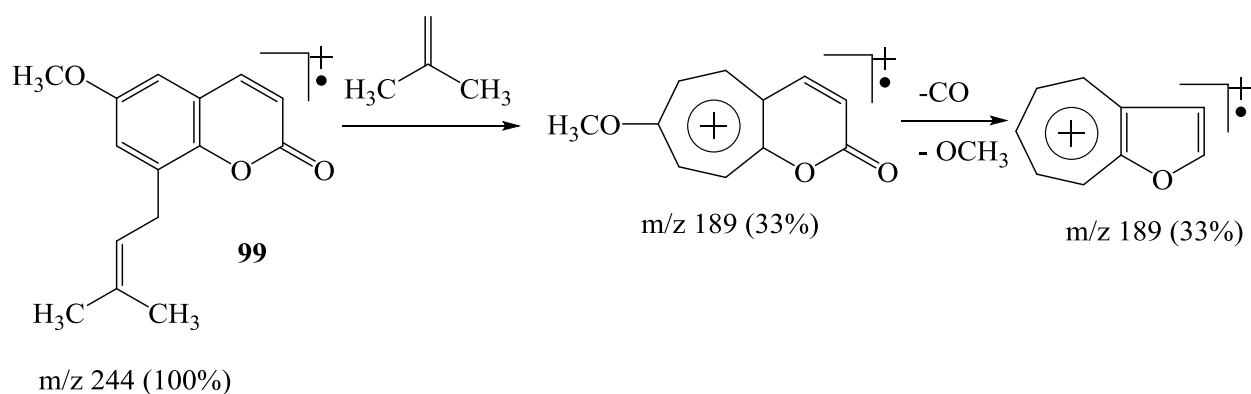


Схема 41

В масс-спектре 4-фенилкумарина **100** наблюдается образование флуоренил катиона **101** с  $m/z$  165 (схема 42) [179].

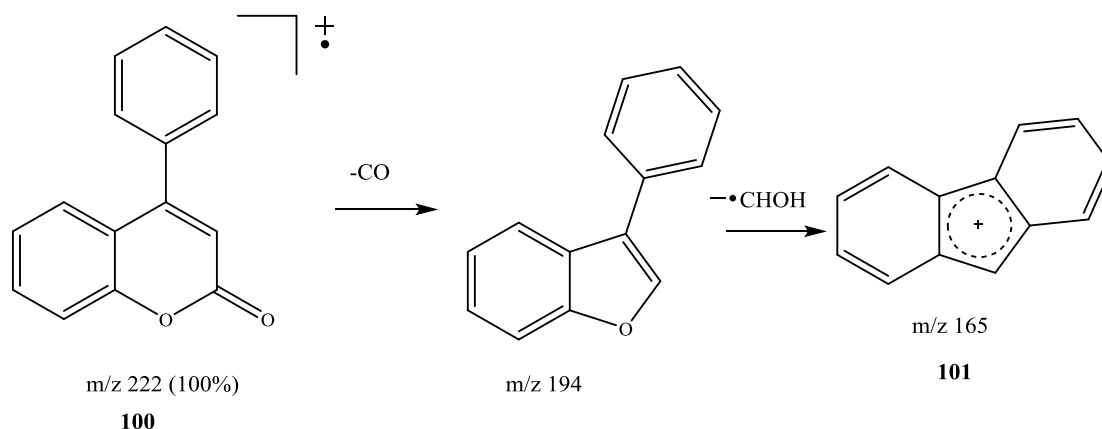


Схема 42

В масс-спектре хлорзамещенных кумаринов также наблюдается двукратный выброс группы CO и атомов хлора (табл. 1).

Таблица 1

Значения $m/z$ пиков основных ионов в масс-спектрах галогенпроизводных кумарина. В скобках приведены значения ( $I/I_{max}$ ) 100%, где $I_{max}$ -максимальная интенсивность в спектре						
Соединение	M+	M-CO	M-2CO	M-Hal	M-Hal-CO	M-2CO-Hal
3-хлоркумарин	$\frac{180}{182}$ (75)	$\frac{152}{154}$ (43)	$\frac{124}{126}$ (18)	145 (8)	117 (6)	89(100)
4-хлоркумарин	$\frac{180}{182}$ (99)	$\frac{152}{154}$ (44)	$\frac{124}{126}$ (15)	145 (10)	117(10)	89(100)
3,4-дихлоркумарин	$\frac{214}{216}$ (83)	$\frac{186}{188}$ (47)	$\frac{158}{160}$ (23)	-	-	$\frac{123}{125}$ (100)
3-бромкумарин	$\frac{180}{182}$ (75)	$\frac{196}{198}$ (22)	-	145 (40)	117 (8)	89 (100)

Следует отметить, что в спектрах всех галогенпроизводных кумаринов имеет место и второй путь распада: выброс атома галогена из молекулярного иона с последующим двухкратным выбросом CO (табл. 1).

В спектре распада 3-бромкумарина происходит выброс молекулы CO, затем атома брома и вновь молекулы CO. Так же наблюдается и второй путь распада: выброс атома брома из молекулярного иона с последующим двукратным выбросом CO [180].

Масс-спектры гидроксикумаринов, отличаются лишь увеличением кратности выброса CO-группы (табл. 2). Как и для самого кумарина, на втором этапе распада, наряду с выбросом молекулы CO имеет место удаление CHO-группы или CO + H, как например это показано в случае 7-гидроксикумарина **102** (схема 43).

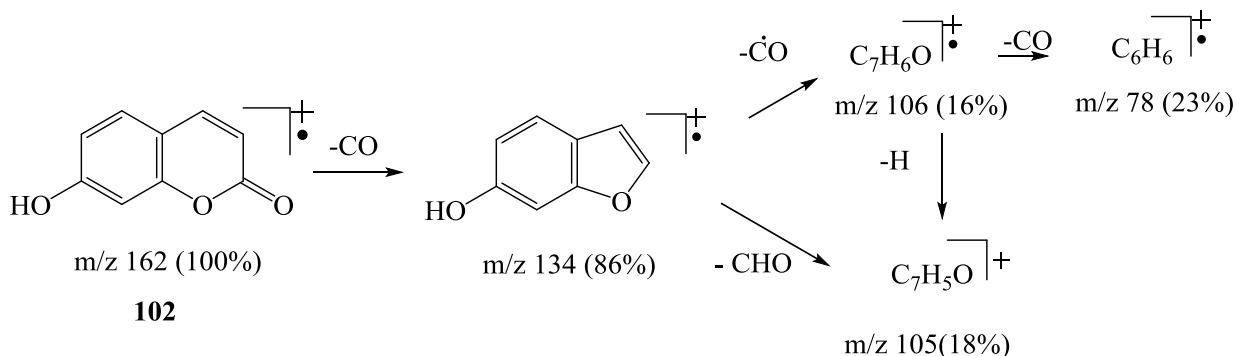


Схема 43

У 4-гидроксиксикумарина **103** наблюдается распад, отличный от других гидроксикумаринов. Под электронным ударом молекулярный ион 4-гидроксикумарина таутомерно превращается в ион 2,4-хромандиона **104**, который затем распадается по типу ретро-диеновой реакции с элиминированием молекулы кетена и образованием ион-радикала **105** с  $m/z$  120, далее происходит выброс молекулы CO (схема 44) [166,181].



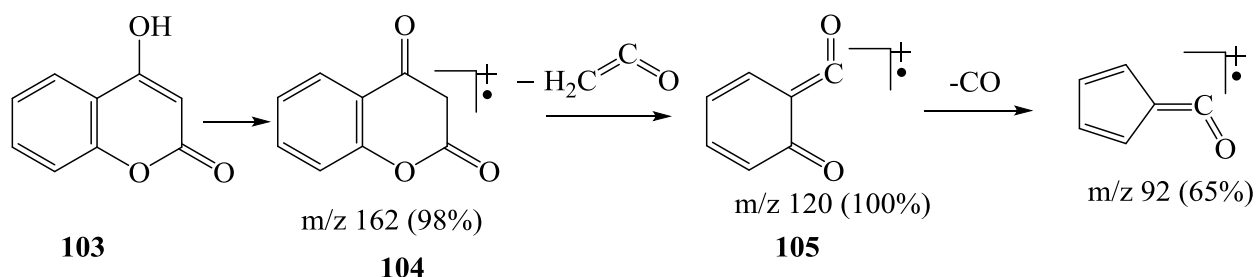


Схема 44

Таблица 2

Значения $m/z$ и ( $I/I_{max}$ ) 100% пиков ионов, связанных с элиминированием CO-группы в масс-спектрах оксикумаринов						
Соединение	M+	M-CO	M-2CO	M-2CO-H	M-3CO	M-4CO
4-гидроксикумарин	162 (86)	134(3)	106(1)	105(5)	78(3)	-
6-гидроксикумарин	162(100)	134(69)	106(6)	105(5)	78(18)	-
7-гидроксикумарин	162(100)	134(86)	106(16)	105(18)	78(20)	-
6,7-дигидроксикумарин	178(100)	150(75)	122(3)	121(3)	94(8)	66(6)

В 5,7-диметоксикумарине **106**, наблюдается сначала выброс CO с образованием фрагмента с  $m/z$  178. Далее происходит элиминирование метильной группы и образование фрагмента с  $m/z$  163. Последующий выброс CO дает фрагмент с  $m/z$  135 (схема 45).

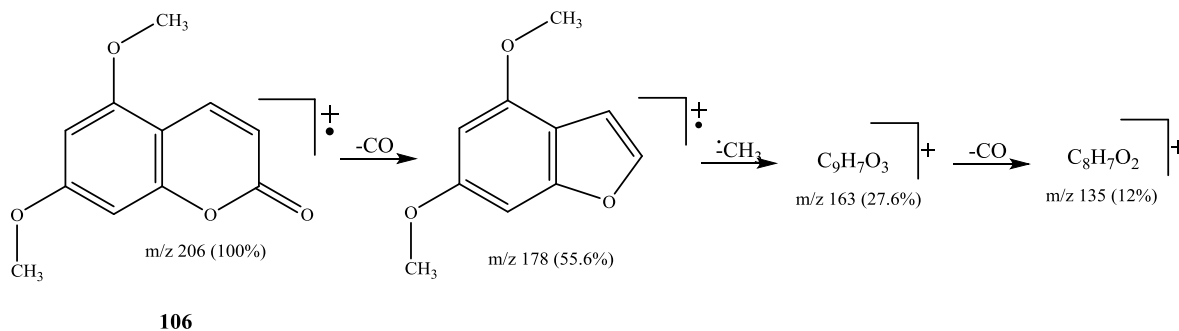


Схема 45

В масс-спектре 4*H*-1-бензопиран-4-она **107** по мимо пика молекулярного иона  $m/z$  146 наблюдаются пики фрагментарных ионов с  $m/z$  118 образующийся за счет выброса молекулы CO с образованием бензофурана **108**, с  $m/z$  120 являющиеся следствием ретро-диенового распада молекулярного иона с элиминированием молекулы этилена и молекул CO (пики  $m/z$  92 и 64) (схема 46) [182].

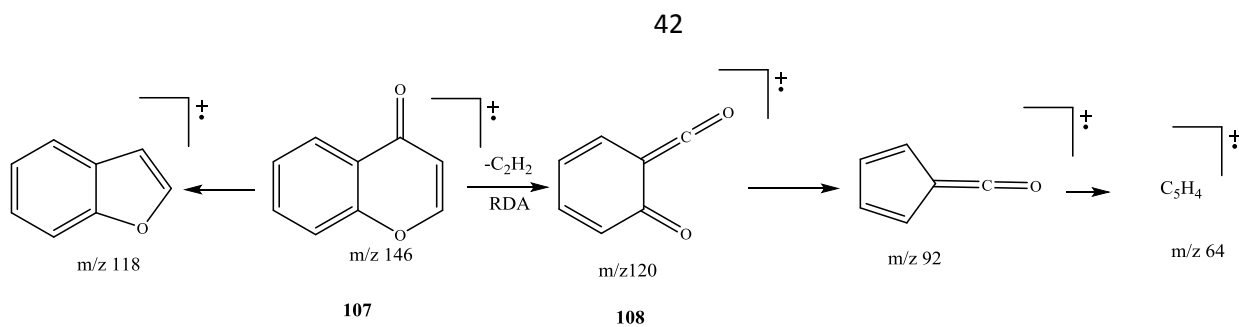


Схема 46

Наличие заместителей в пирановом кольце хромонов изменяют ход фрагментации, и в большинстве случаев фрагментация начинается с элиминирования заместителей [183].

В работах [178, 184] рассмотрены фрагментации функционально замещенных 9*H*-ксантен-2-онов. Показано что в масс-спектре ксантона **109** наблюдается основной пик достаточно стабильного молекулярного иона с  $m/z$  196, а также как и следовало ожидать пик с  $m/z$  168 с отщеплением молекулы CO (схема 47).

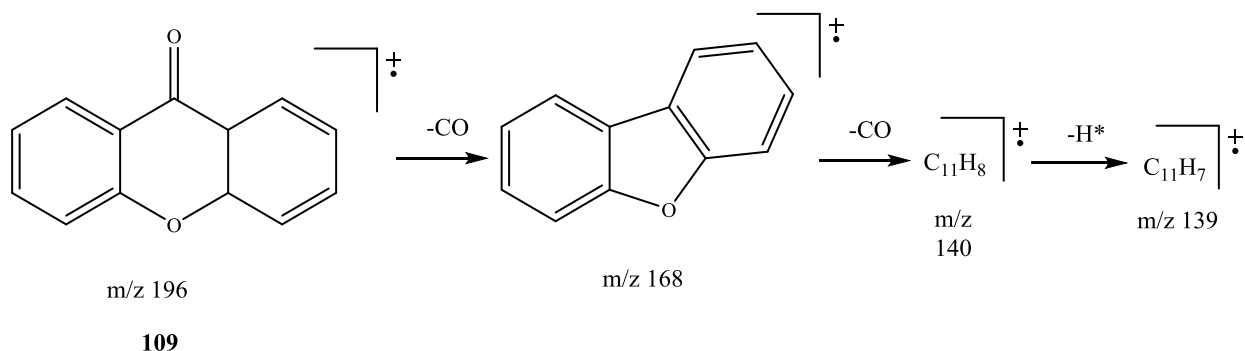


Схема 47

### 1.3.2 ЯМР-спектроскопия

В настоящее время синтезировано достаточно большое количество полифункциональных 2*H*-1-бензопиран-2-онов, и строение практически всех охарактеризованы ЯМР-спектроскопией [185-195]. В настоящем разделе рассмотрены лишь некоторые особенности спектров ЯМР.

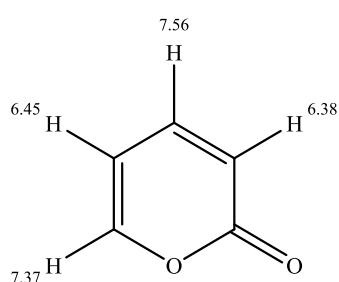
**ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопия.** Химические сдвиги протонов Н-3 и Н-4 в незамещенном кумарине аналогичны сдвигам в пиран-2-оне и практически не

изменяются при введении заместителей в ароматическое кольцо. Введение в пирановое кольцо в положение 4 заместителей незначительно смещает химический сдвиг протона Н-3 в сильное поле, в среднем на 0.1-0.3 м.д.

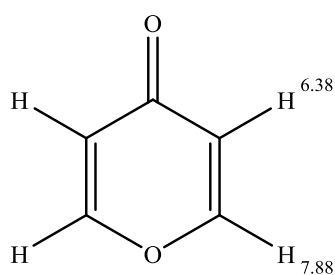
Сигнал протона Н-3, как правило, находится в более сильном поле, чем для Н-4, что позволяет различать изомерные 3- и 4-замещенные производные кумарина.

Синглет трех протонов метильной группы пиранового кольца как правило лежит в области 2,35-2,54 м.д. и незначительно изменяется при введении гидроксильных групп в арильный фрагмент. Химический сдвиг протонов метильной группы ароматического кольца находится в области 2,15-2,54 м.д.

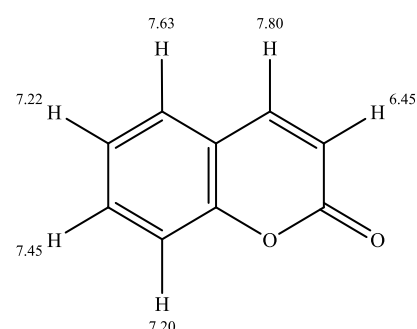
Сигналы протонов ОН-групп появляются в виде уширенных сигналов в слабом поле в области 10.00-10.50 м.д. (рис. 3).



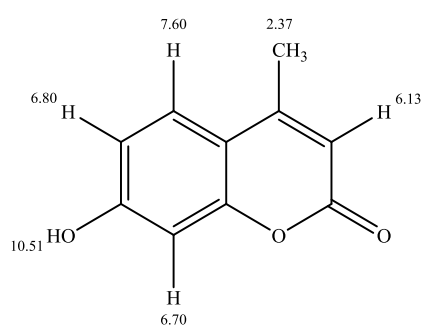
$J_{3,4} 9.4; J_{4,5} 6.3; J_{5,6} 5.0$  (CDCl<sub>3</sub>)



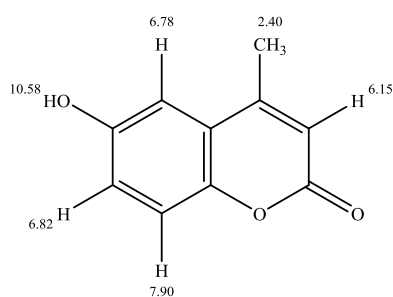
$J_{2,3} 5.96; J_{3,5} 2.68$  (CDCl<sub>3</sub>)



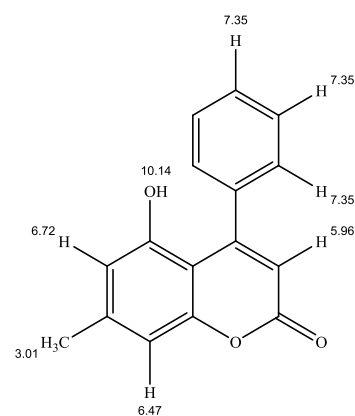
$J_{3,4} 9.8; J_{5,6} 8.5$  (CDCl<sub>3</sub>)



$J_{3,4} 1.2; J_{5,6} 8.8; J_{6,8} 2.4$  (DMSO-d<sub>6</sub>)



$J_{7,8} 9$  (DMSO-d<sub>6</sub>)



(DMSO-d<sub>6</sub>)

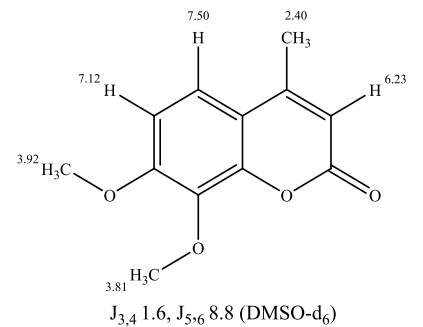
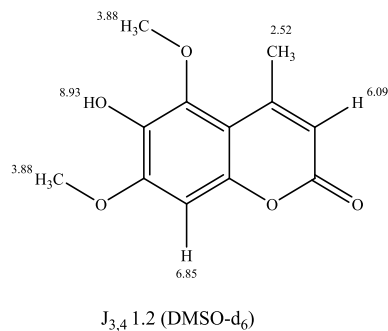
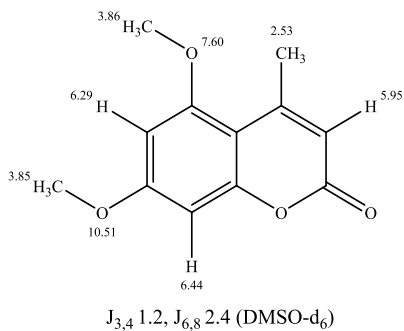
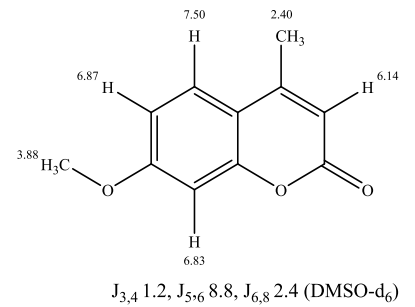
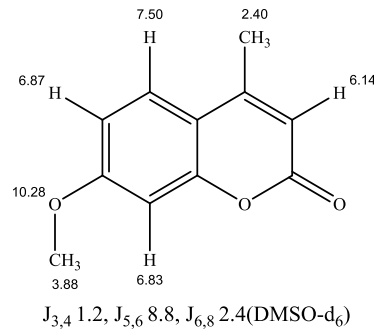
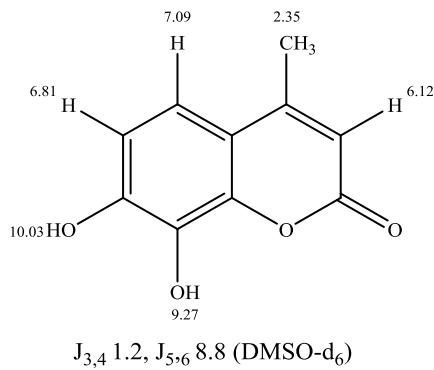
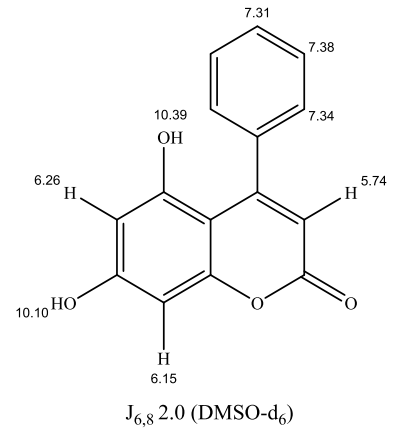
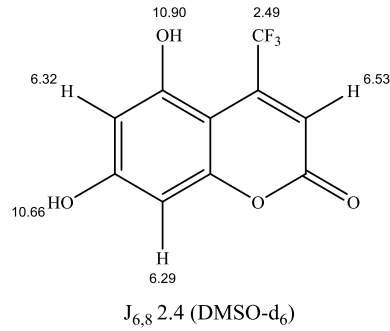
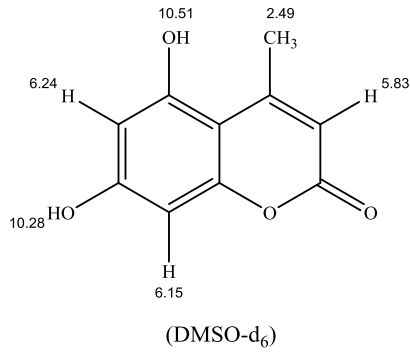
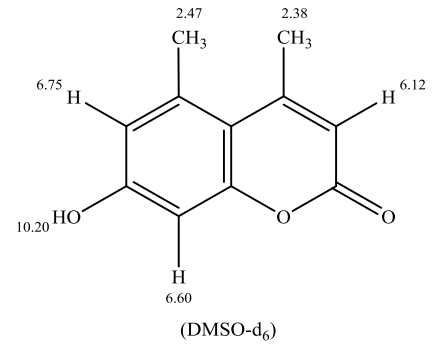
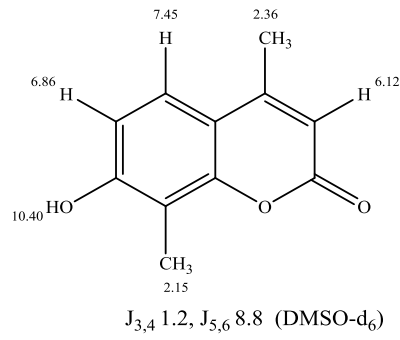
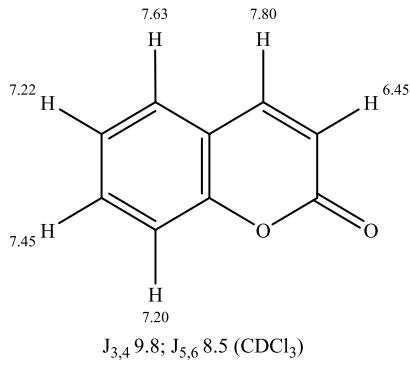
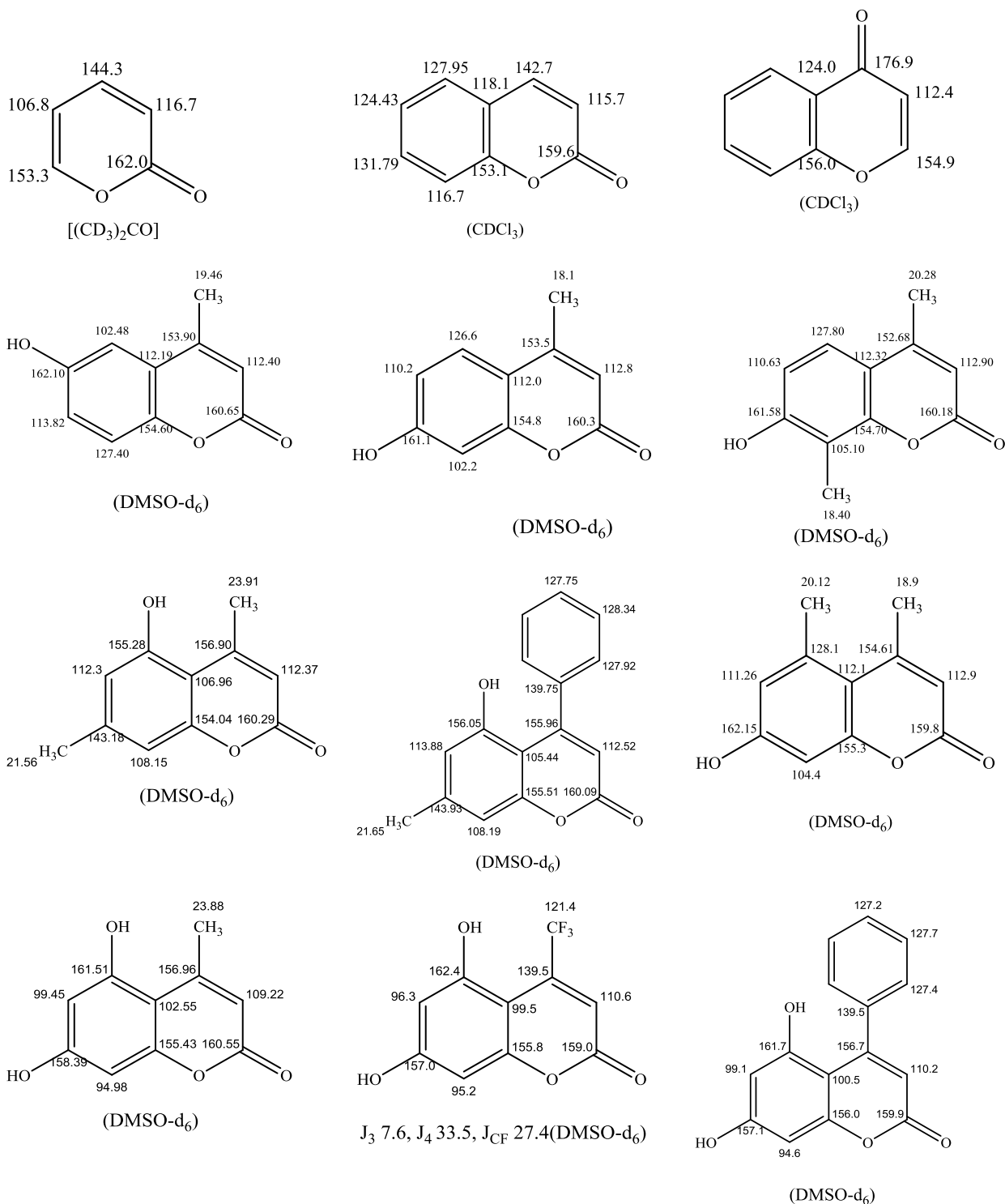


Рис. 3

**ЯМР<sup>13</sup>С-спектроскопия.** Химические сдвиги для С-2, С-3 и С-4 атомов углерода в кумарине близки к соответствующим таковым в пиран-2-оне. Ведение гидроксигруппы или метоксигруппы в бензольное ядро кумарина смещают сигнал

замещенных атомов углерода в  $^{13}\text{C}$ -спектрах, в сторону слабого поля примерно на 30 м.д., и одновременно вызывают сдвиги для атомов углерода в орто- и пара-положении к замещенному атому углерода в сильное поле.

Разница в химических сдвигах карбонильного атома углерода в *2H*-1-бензопиран-2-оне и *4H*-1-бензопиран-4-оне позволяет их структурно идентифицировать (рис.4).



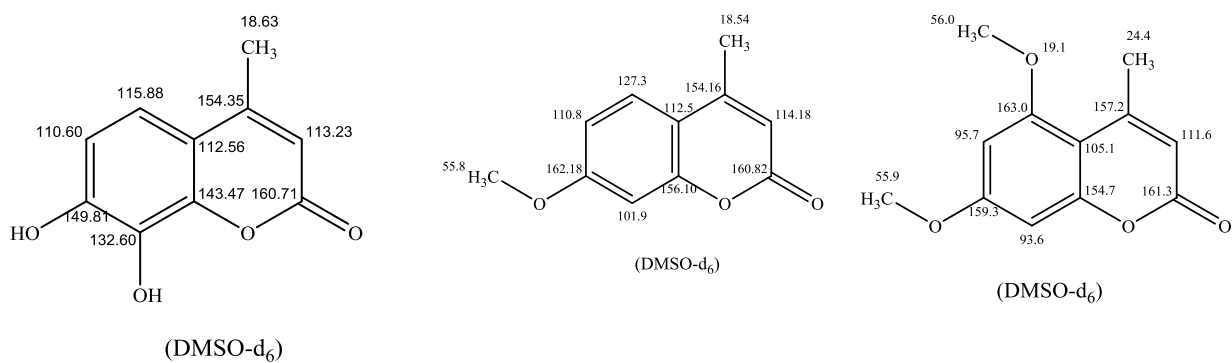


Рис. 4

**ЯМР  $^{17}\text{O}$ -спектроскопия.** Сигнал кольцевого атома кислорода в пиран-2-оне находится при 245,6 м.д., и практически незначительно смещается при введении заместителей. Карбонильный атом кислорода имеет сигнал при 333,3 м.д. и существенно сдвигается в сильное поле при гидрировании пиранового кольца и бензанелировании (рис. 5).

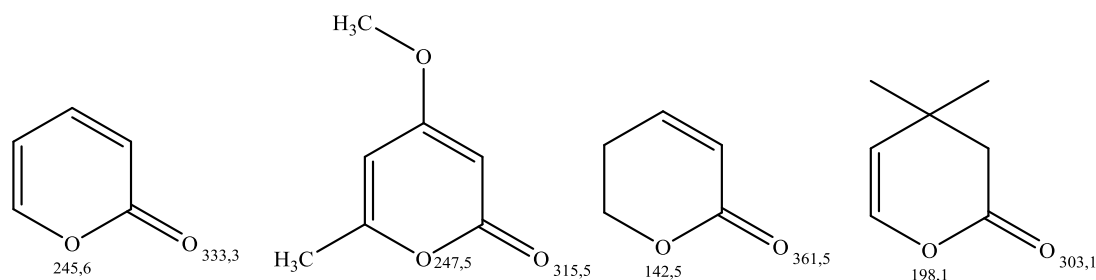


Рис. 5

Бензанелирование также вызывает сдвиг сигнала кольцевого атома кислорода в сильное поле, который в 2*H*-1-бензопиран-2-оне поглощает при 217,6 м.д. и введение заместителей в бенольное кольцо незначительно влияет на смещение (рис. 6).

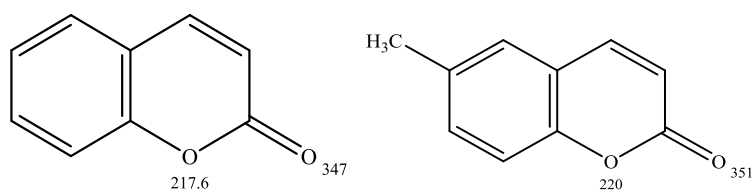


Рис. 6

Сигнал кольцевого атома кислорода в пиран-4-оновой системы резонирует в более сильном поле (174,2 м.д) в отличие от его пиран-2-онового изомера. Атом кислорода карбонильной группы в меньшей степени вступает в сопряжение с кольцевым атомом кислорода и как следствие резонирует в более слабом поле при 463,6 м.д. (рис. 7).

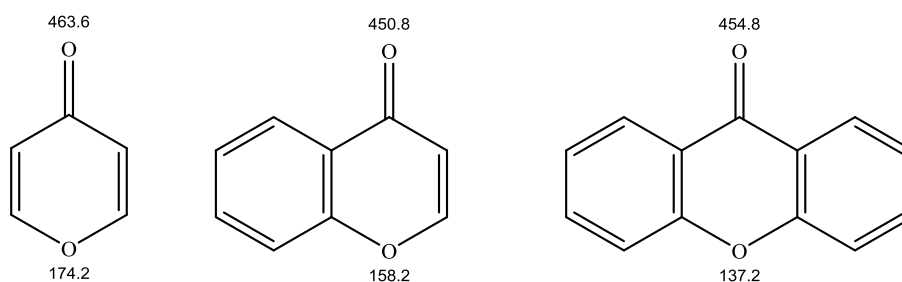


Рис. 7

Бензанелирование пиран-4-онового кольца приводит к сдвигу сигнала гетероатомного кислорода в слабое поле примерно на 20 м.д.(схема 1.52).

Как видно из приведенных выше данных спектроскопия ЯМР $^{17}\text{O}$  в значительной степени позволяет отличить бензопиран-2-оны (кумарины) от бензопиран-4-онов (хромонов).

### 1.3.3 ИК-спектроскопия

В ИК-спектрах пиран-2(4)-онов присутствует интенсивная полоса поглощения ответственная за валентные колебания  $\nu(\text{C}=\text{O})$  группы. Сигнал колебаний группы  $\text{C}=\text{O}$  для пиран-2-онов проявляется при  $1725\text{ см}^{-1}$ , для пиран-4-онов при  $1660\text{ см}^{-1}$ . В спектре также присутствуют полосы валентных колебаний  $\text{C}=\text{C}$  связей в области  $1667\text{-}1540\text{ см}^{-1}$  [185].

Для 2*H*-1-бензопиран-2-онов в ИК-спектрах наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонильной группы, положение которой зависит от заместителей и находится в области  $1740\text{-}1670\text{ см}^{-1}$ , а также характеристичные

полосы поглощения  $1600\text{ см}^{-1}$ ,  $1270\text{-}1210\text{ см}^{-1}$  и  $1145\text{-}1065\text{ см}^{-1}$  относящиеся к колебаниям  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}-\text{O}$  связей соответственно [185, 190, 196].

Положение полосы поглощения карбонильной группы в 4*H*-1-бензопиран-4-оне находится при  $1650\text{ см}^{-1}$  [185].

#### 1.3.4 УФ-спектроскопия

Спектрально-люминесцентные свойства бензаннелированных О-гетероциклических соединений, исследованы достаточно детально в связи с широким их применением в качестве люминесцентных красителей.

В настоящем разделе мы не ставили целью дать исчерпывающий обзор спектрально-люминесцентных свойств всех известных О-гетероциклических соединений, остановимся лишь на спектральных свойствах 2*H*-1-бензопиран-2-онов (кумаринов).

В электронных спектрах поглощения (ЭСП) 2*H*-1-бензопиран-2-онов присутствуют две характеристичных полосы поглощения  $274\text{ нм}$  ( $\log \epsilon 4.03$ ) и  $311\text{ нм}$  ( $\log \epsilon 3.72$ ), которые отнесены к бензольному и пирановому кольцу соответственно и обусловлены  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходами. Положение полос поглощения кумаринов позволяет отличать их от изомерных им хромонов, в ЭСП которых, как правило, имеются максимумы поглощения в области  $240\text{-}250\text{ нм}$  ( $\log \epsilon 3.8$ ) [197,198].

Введение в структуру кумарина алкильных заместителей не приводит к значительным сдвигам полос поглощения [198].

В ЭСП 7-кислородсодержащих кумаринов имеются максимальные полосы поглощения при  $217$  и  $315 - 330\text{ нм}$  ( $\log \epsilon \sim 4.2$ ) со слабыми пиками или плечами при  $240$  и  $255\text{ нм}$  ( $\log \epsilon \sim 3.5$ ). ЭСП 7-гидроксикумарина, 7-метоксикумарина и 7- $\beta$ -D-гликозилкумарина практически идентичны.

5,7- и 7,8-Дикислородсодержащие кумарины имеют очень похожие спектры и напоминают ЭСП 7-кислородсодержащих кумаринов, за исключением того, что  $\lambda_{\max}$  от  $250$  до  $270\text{ нм}$  немного более интенсивны ( $\log \epsilon$  от  $3,8$  до  $3,9$ ). 6,7-



Дикислородсодержащие кумарины можно легко отличить от 5,7- или 7,8-изомеров, поскольку две интенсивные полосы находятся при  $\sim 230$  и  $340 - 350$  нм, а две другие полосы почти той же интенсивности ( $\log \epsilon$  3,7 - 3,8) появляются при  $\sim 260$  и  $\sim 300$  нм.

Спектры 6,7,8-трикислородсодержащих кумаринов, с их  $\lambda_{\max}$  при 335 - 350 нм, больше напоминают 6,7- чем 7,8-дикислородсодержащие кумарины. С другой стороны, спектры 5,6,7-трикислородсодержащих кумаринов, с их  $\lambda_{\max}$  при 325 - 330 нм, более сходны с 5,7- чем с 6,7-дикислородсодержащими кумаринами [199-201].

Для 5- и 7-гидроксикумаринов характерен внутримолекулярный перенос заряда за счет промотирования электрона с электронодонорных гидроксильных групп на карбонильную группу через сопряженную  $\pi$ -электронную систему ( $\text{ПЗ}_{\text{ОН}}^{\text{CO}}$ ). В случае 6- и 8-гидроксикумаринов такое явление невозможно (схема 48).

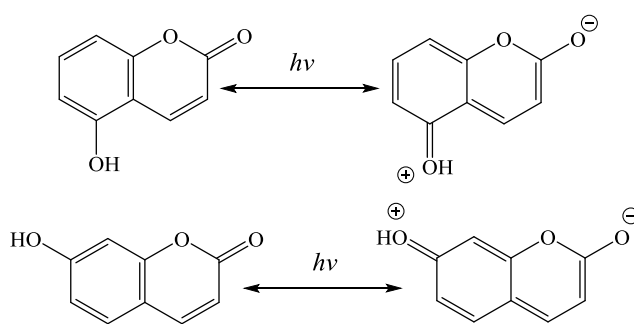


Схема 48

Доказательством этого является заметные батохромные сдвиги  $\lambda_{\max}$  4-, 5- и 7-гидроксикумаринов при регистрации ЭСП в щелочной среде, так для 7-гидроксикумарина, длинноволновая полоса сдвигается с 325 нм ( $\log \epsilon$  4.15) до 372 нм ( $\log \epsilon$  4.23). В то время как в случае 6- и 8-гидроксикумаринов, батохромные сдвиги также встречаются, но с одновременным падением интенсивности из длинноволнового диапазона. Таким образом, на данном явлении основано аналитическое распознавание 6- и 7-гидроксикумаринов.

Использование комплексообразования с солями алюминия позволяет аналитически отличать 5,7-дигидроксикумарин от 6,7- и 7,8-дигидроксикумаринов, для которых комплексообразование приводит к заметному батохромному смещению в случае 7,8-дигидроксикумарина это смещение составляет 10 нм, в случае 6,7-дигидроксикумарина 28-30 нм [202].

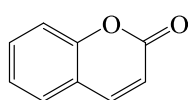
### 1.4 Биологически-активные свойства 2H-1-бензопиран-2-онов

Гидроксипроизводные 2H-1-бензопиран-2-она широко распространены в природе и содержатся в 30 семействах растений, из которых наиболее важными являются рутовые (*Rutaceae*), зонтичные (*Umbelliferae*), клузиевые (*Clusiaceae*), жимолостные (*Caprifoliaceae*), маслиновые (*Oleaceae*), никтагиновые (*Nyctaginaceae*).

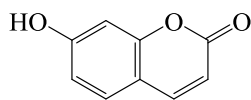
Анализ литературы показывает, что природные гидроксикумарины и их синтетические аналоги представляют значительный интерес, поскольку проявляют широкий спектр фармакологических свойств (отдельные примеры см. табл. 3) [203].

Таблица 3

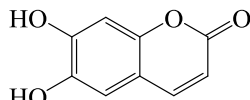
№ соединения	Название	Нахождение в природе	Фармакологическая активность	Ссылка
94	Кумарин	Семена <i>Dipteryx odorata</i> , белый клевер, жасминник и в других 66 видах растений.	Противовоспалительная	[204,205]
102	Умбеллиферон	Кора волчегонника лавролистного, в продуктах сухой перегонки смол некоторых растений семейства <i>Umbelliferae</i> .	Противотуберкулезная активность в отношении <i>Mycobacterium tuberculosis H37Rv</i>	[206]
110	Эскулетин	Кора конского каштана	Противовоспалительная, Противоопухолевая, Антиоксидантная	[207]
111	Острутин	<i>Imperatoria ostruthium</i>	Антибактериальная	[208]
112	Остол		Фунгицидная Антиоксидантная Противоопухолевая	[209]
113	Фраксин	Встречается в некоторых видах ясеня в свободном состоянии или в виде гликозида.	Противоопухолевая, Антиоксидантная	[210]
114	Фраксидин		Атигипергликемическая	[211]
115	Трупин	<i>Tamarix troupii</i>	Антибактериальная, обезболивающая, противоопухолевая	[212]



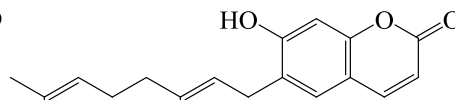
94



102



110



111

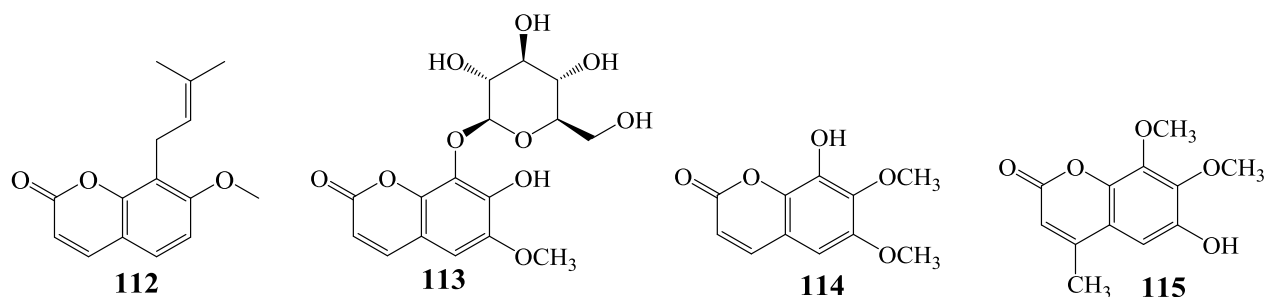


Рис. 8

Поскольку совершенно очевидно, что формат и объем настоящего обзора не позволяет в полной мере отразить весь объем имеющийся в литературе информации касающейся биологически-активных свойств O,N-гетероциклических соединений мы остановили свой выбор только на наиболее важных и интересных на наш взгляд фармакологических свойствах гидроксипроизводных 2*H*-1-бензопиран-2-онов.

Незамещенный кумарин в организме под действием цитохром Р450 подвергается метаболизму в результате, которого в организме появляются различные метаболиты, которые с одной стороны могут вызывать токсические реакции в организме, а с другой оказывать определенный фармакологический эффект. Так, например, при окислительном декарбоксилировании кумарина образуется о-гидроксифенилацетальдегид и о-гидроксифенилуксусная кислота, которые образуют устойчивые комплексные соединения с тяжелыми металлами в организме человека приводя к токсическим эффектам (рис.9) [213, 214].

Однако образующийся в ходе метаболизма 7-гидроксикумарин наоборот обладает выраженным антиопухолевым и иммуномодулирующим свойством. Таким образом, не выясненный положительный эффект использования незамещенных кумаринов заставляют ученых вести поиски их менее токсичных аналогов.

В работе [214] показано, что 4-метилкумарины в ходе метаболизма не подвергаются окислительному декарбоксилированию и, следовательно, нетоксичны.

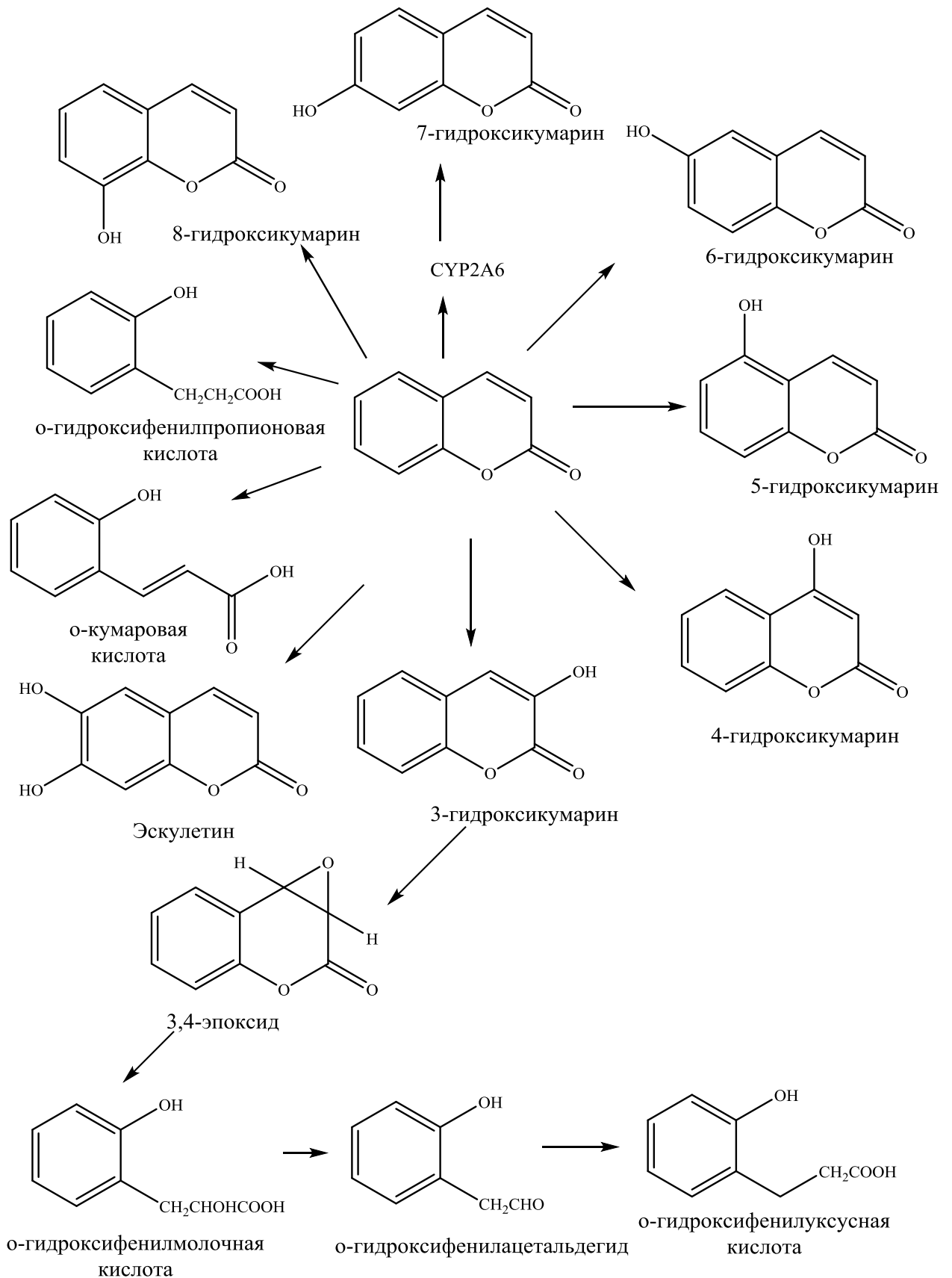


Рис. 9 Пути всевозможных биотрансформаций кумарина в организме человека

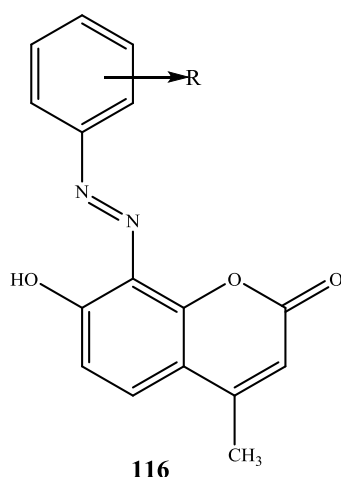
В условиях нормального аэробного метаболического процесса в организме человека образуются свободные радикалы, а также активные формы кислорода, которые могут оказывать токсическое воздействие на весь организм, приводя не только к преждевременному старению, но также являются основными причинами онкологических и других хронических заболеваний [216].

Многочисленные исследования показали, что природные гидроксипроизводные 2*H*-1-бензопиран-2-онов оказывают выраженный антиоксидантный эффект. Так эскулетин **110** задерживает старение и уменьшает перекисное окисление липидов, защищает гепатомные клетки человека линии HepG2 от перекисного окислительного повреждения [217,218]. Умбеллиферон **102** за счет своего антиоксидантного действия предотвращает развитие инфаркта миокарда [219].

Было обнаружено, что антиоксидантную активность проявляют только 2*H*-1-бензопиран-2-оны содержащие гидроксильные группы, при этом наиболее важным фактором является их количество и положение в кумарине. Наиболее эффективными антиоксидантами являются дигидроксикумарины содержащие гидроксильные группы в положениях 7,8- или 6,7. Среди моногидроксикумаринов наибольшую антиоксидантную активность проявляют кумарины, содержащие гидроксильные группы в 6 или 8 положении, 4, 5 или 7-гидроксипроизводные проявляют очень низкую активность. Также показано, что О-ацилирование снижает антиоксидантную активность гидроксикумаринов [220-224].

Гидроксипроизводные 2*H*-1-бензопиран-2-онов проявляют заметный антимикробный эффект в отношении грамотрицательных, грамположительных бактерий и патогенных грибов, который как предполагается, может быть связан со способностью комплексно связываться с микробной липидной мембраной [225-228].

В работе [229] было показано, что 8-арилазо-7-гидрокси-4-метилкумарины **116** проявляют высокую активность в отношении *S. aureus*, *E.coli*, *P. Aeruginosa* (рис. 10).



Где R=4-SO<sub>3</sub>H, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

Рис. 10

Соединения **117**, **118** выделенные из дерева *Marila pluricostata* как показали исследования способны подавлять репликацию ВИЧ-1 в клетках линии Jurkat, и рассматриваются в качестве перспективных противовирусных препаратов в дополнительных терапевтических подходах в лечении СПИДа (рис. 11) [230].

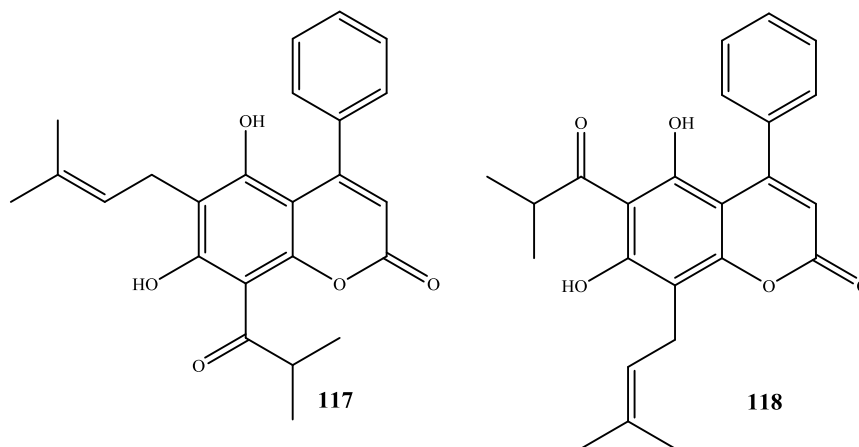


Рис. 11

В ряде работ сообщается, что 7-гидроксикумарин и его производные проявляет жаропонижающие, противовоспалительные и обезволивающие свойства, которые как считают авторы, могут быть связаны либо с селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) либо интерлейкина-6 (IL-6) и представляется перспективным веществом для разработки новых лекарственных

средств, а именно селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (коксибов), которые не оказывают негативного воздействия на ЖКТ при их употреблении [231,232].

Анализ литературы выявил значительное количество работ описывающие антипролиферативные и противоопухолевые свойства гидроксипроизводных кумарина, например, 7-гидроксикумарин, ингибирует пролиферацию ряда злокачественных клеточных линий человека в условии *in vitro* [233-236] и оказывает активность против несколько типов опухолей у животных [237,238]. 7-Гидроксикумарин был также испытан в клинических условиях в лечении рака простаты, злокачественной меланомы и метастатического почечно-клеточной карциномы [239-241].

В работе [242] показано, что природные кумарины, **119**, **120**, **121** выделенные из папоротника *Cyclosorus interruptus* обладают ярко выраженным цитотоксическим эффектом в отношении клеточной линии рака ротовой полости (рис. 12).

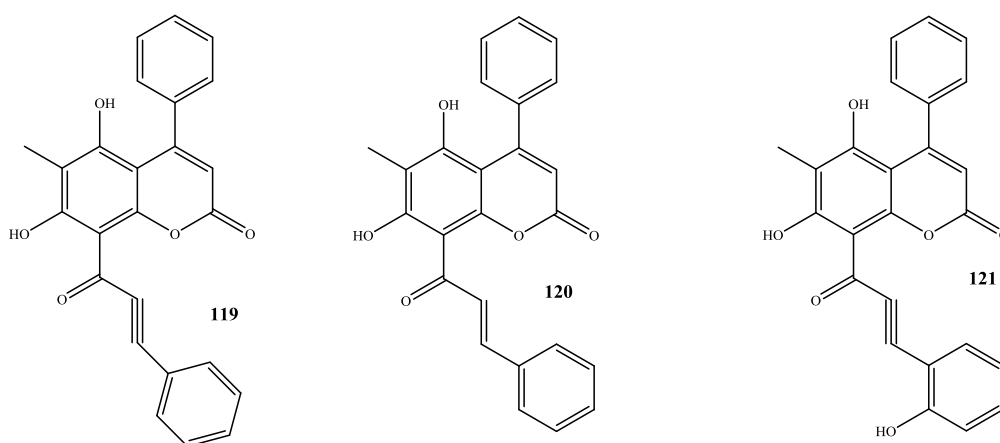


Рис. 12

В условиях *in vitro* для серии природных и полусинтетических производных кумарина была установлена взаимосвязь структура-цитотоксичность на линии опухолевых клеток легкого человека GLC<sub>4</sub> и линии колоректального рака человека COLO 320. Наличие в молекуле кумарина двух гидроксильных групп в положениях 6,7 или 6,8 приводит к увеличению цитотоксичности. Замена гидроксильных групп

на метокси-группы приводит к снижению активности. Кроме того, 5-формил-6-гидроксизамещенные кумарины оказались сильнодействующими цитотоксическими соединениями [243].

Исследования, выполненные на злокачественных раковых меланоцитах кожи человека, показали, что природа и положения функциональных групп в молекуле кумарина существенно влияет на их цитотоксичность. При этом 6-нитро-7-гидроксикумарин и 3, 6, 8-нитро-7-гидроксикумарин проявляют выраженный цитотоксический эффект, позволяющий рассматривать их в качестве потенциальных химиотерапевтических препаратов [244].

### **Заключение**

Анализ вышеприведенного материала убедительно подчеркивает тот факт, что объем и разнообразие имеющихся в литературе теоретических и экспериментальных фактов по избранной теме заведомо обрекает попытку их достаточно полной систематизации на определенную неполноту, односторонность и т.д.

Поэтому автор при сборе, изучении, анализе и систематизации имеющегося литературного материала ставил перед собой несколько конкретных, довольно узких задач.

Во-первых, метилфлороглуцин следует рассматривать как по сути неописанный химический реагент с неизученными физико-химическими свойствами. В силу того, что МФГ стал доступным в коммерческом и технологическом отношениях химическим соединением и имеет перспективу стать востребованным многотоннажным полифункциональным ароматическим органическим полупродуктом целесообразно и закономерно как можно подробнее изучить возможности его химической трансформации, в продукты, которые по своей структуре и свойствам будут востребованы различными отраслями народного хозяйства.



Во-вторых, поскольку до настоящего времени по химическим превращениям МФГ опубликовано менее 50 разрозненных по времени и направлению исследовательских работ, поиск возможных перспективных направлений трансформации МФГ следует проводить, анализируя данные по превращениям его близких структурных аналогов – полигидроксифенолов (флороглюцин, резорцин и т.п.).

В-третьих, анализ литературных данных по синтезу и свойствам шестичленных бензаннелированных O,N-гетероциклических соединений показал, что для описания структурного и пространственного строения вновь полученных соединений этого ряда необходимо хорошо ориентироваться в базе данных по физико-химическим методам идентификации их аналогов.

В-четвертых, среди обильного материала по практически важным свойствам шестичленных полигидроксибензаннелированных O,N-содержащих гетероциклов следует определить первоочередные направления испытаний вновь синтезированных, 49 ранее неописанных соединений.

## **2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

## 2.1 Исследование реакций гетероциклизаций МФГ и КМФГ<sup>1</sup>

В соответствии с целью и задачами исследования на первом этапе работы было проведено изучение возможностей синтеза на основе МФГ **1** новых полифункциональных O,N-гетероциклических соединений, строение которых позволяет использовать их в качестве исходных соединений (прекурсоров) для получения эффективных химико-фармацевтических препаратов, сорбционно-активных соединений для модификации волокнистых материалов с целью получения изделий с защитными свойствами, красителей, в том числе с флуоресцентными свойствами и др.

В качестве субстрата в реакции гетероциклизации помимо МФГ **1** было принято решение в отдельных случаях изучить его функциональное производное – 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойную кислоту (КМФГ) **2**.

Выбор последнего субстрата, обусловлен тем, что в случае успеха реакций циклоконденсации ожидалось получение серии гетероциклических кислот, для которых можно прогнозировать проявление интересных биологических, сорбционных и т.п. свойств, т.к. они содержат в структуре сочетание гидроксильной и карбоксильной групп аналогичное салициловой кислоте.

В качестве реагентов были выбраны  $\beta$ -кетоефиры, арилзамещенные  $\beta$ -оксонитрилы, салициловый альдегид, изатин и его производные.

При выборе реагентов мы исходили из того, что с большинством из них реакция МФГ ранее изучена не была, а в двух случаях имелось лишь по одному сообщению, датируемых началом XX века и структура полученных соединений была доказана с помощью методов, имеющихся у химиков-синтетиков на тот период.

В тоже время для изучения как хода самой реакции циклоконденсации, так и химических и биологических свойств продуктов реакции требовалось

---

<sup>1</sup> В разделе «Обсуждение результатов» принята собственная нумерация соединений, схем, рисунков и таблиц

установление точной структуры образующихся соединений с использованием современных методов физико-химического анализа.

### 2.1.1 Синтез и физико-химические свойства 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты

До начала наших исследований, карбоксилирование МФГ было описано в одной работе немецких химиков, опубликованной в 1904г [245]. Авторы для доказательства строения полученного соединения приводят только данные элементного анализа, из которых нельзя сделать однозначного вывода о структуре полученного продукта.

Реакция карбоксилирования МФГ осуществлена нами при условиях отличных от описанных в указанной работе.

Мы проводили реакцию действием на МФГ **1** гидрокарбонатом натрия, в течение двух часов при температуре 40 °С и соотношении реагентов МФГ ÷ NaHCO<sub>3</sub> = 1÷5. Выход 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** составил в этих условиях 70-72%. Также было показано, что при варьировании температуры и избытка гидрокарбоната, выход целевого продукта увеличить не удастся, так же не удалось получение продукта бисзамещения (схема 1).

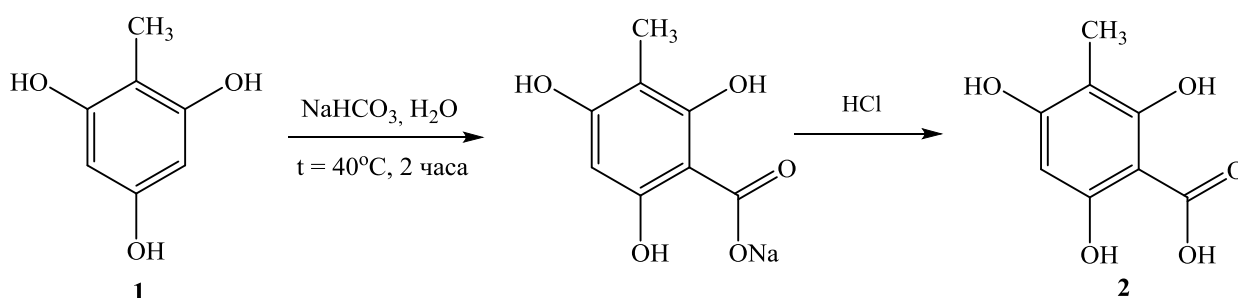


Схема 1

Состав и строение КМФГ **2** подтвержден данными элементного анализа, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии, масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , имеются синглет трех протонов метильной группы 1,86 м.д., синглетный сигнал (5,9 м.д.), который отнесен к протону бензольного кольца, сигналы протонов ОН-групп 8,74 м.д. (с, 2Н, ОН-2+ОН-6) и 8.62 м.д. (с, 1Н, ОН-4), а также уширенный синглет протона карбоксильной группы 10,2 м.д.

В масс-спектре 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  (%) 184 (80)  $[\text{M}]^+$ , а также пики фрагментных ионов 166 (90)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ , 138 (100)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$ , что соответствует следующей схеме распада:

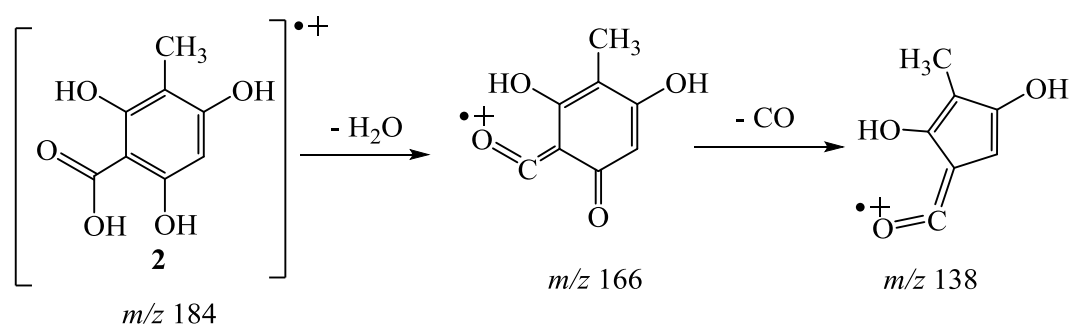


Схема 2

Поскольку в соответствии с планом исследования предполагалось использование КМФГ **2** в различных химических превращениях мы обратили, прежде всего, внимание на ее термическую устойчивость, т.к. известно, что о-гидроксикарбоновые кислоты легко подвергаются реакции декарбоксилирования.

Нами установлено, что в кристаллическом состоянии кислота **2** устойчива и может храниться неограниченное время. Однако в растворе этанола кислота **2** самопроизвольно декарбоксилируется. Уже через 24 часа хранения этанольного раствора при комнатной температуре по результатам ВЭЖХ вместо одного характерного для кислоты **2** пика, наблюдаются два пика: один соответствует кислоте **2**, а второй – МФГ. Указанное превращение подтверждается динамическими спектрами ЯМР $^1\text{H}$  раствора кислоты **2** в ДМСО- $d_6$  регистрируемыми в течение пяти суток хранения (рис. 1). Кипячение этанольного

раствора кислоты **2** в течение двух часов приводит к полному ее декарбоксилированию до МФГ.

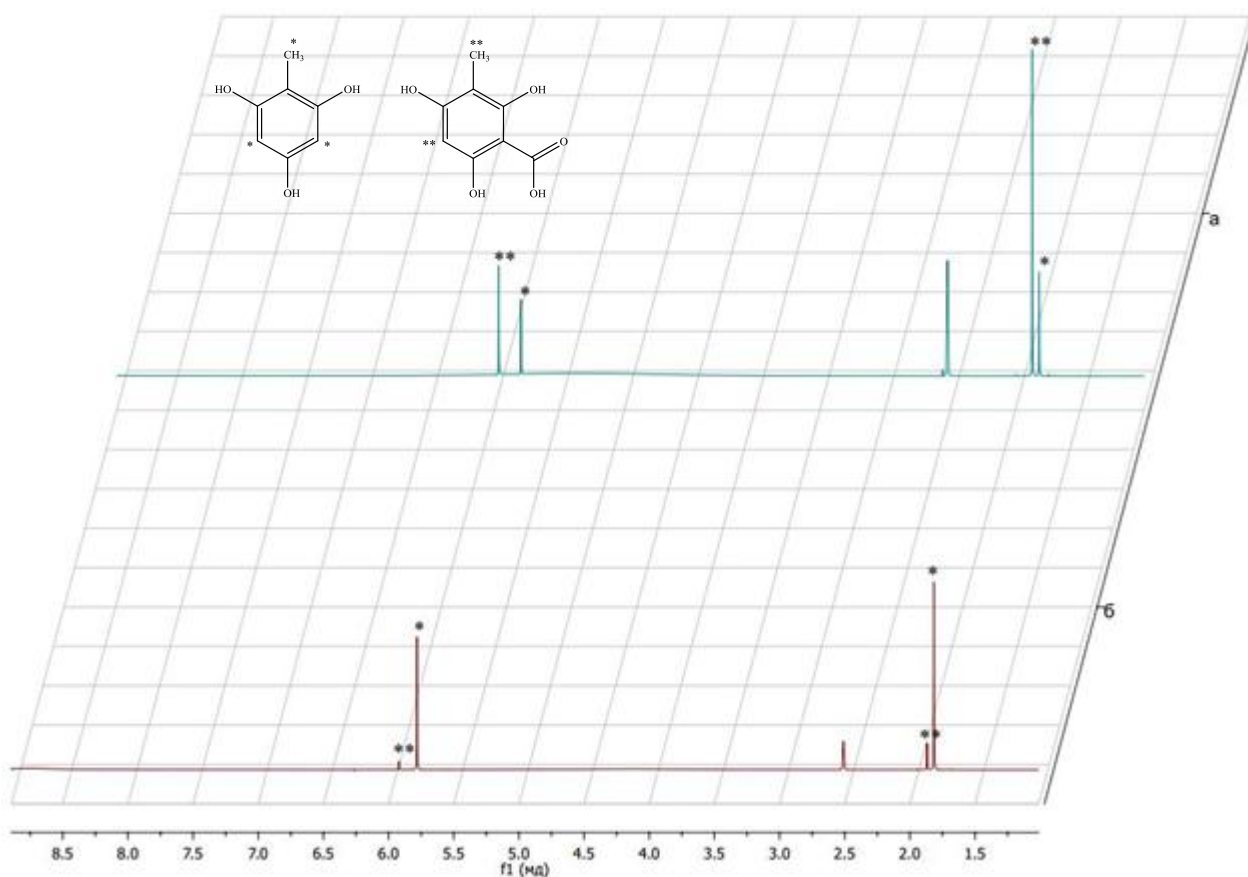


Рис. 1. Спектры ЯМР<sup>1</sup>H раствора кислоты **2** в ДМСО-d<sub>6</sub> зарегистрированные через сутки (а) и через 5 суток хранения (б).

Для определения термической устойчивости кислоты **2** в кристаллическом состоянии проведено термогравиметрическое исследование в интервале температур 20-500 °С.

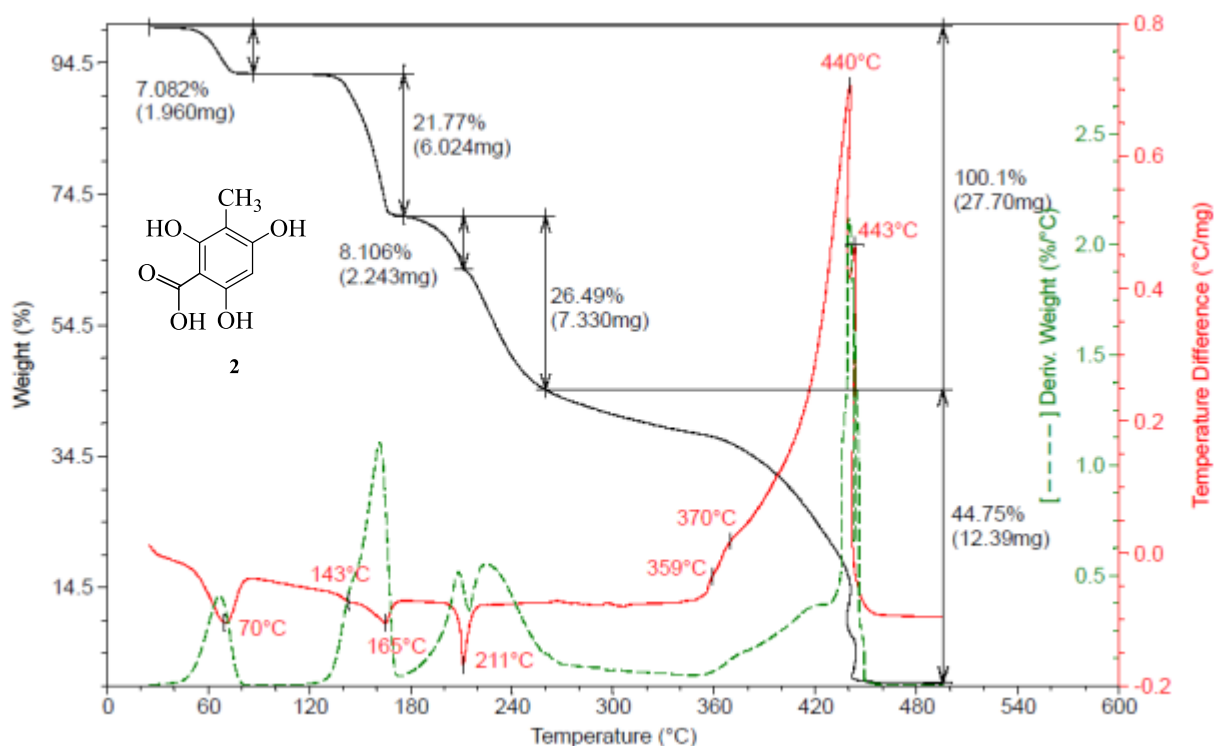


Рис. 2. Термогравиграмма 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2**.

Анализ убыли массы по термогравиметрической кривой позволил установить, что соединение **2** существует в виде моногидрата (рис.2). Удаление кристаллизационной воды происходит при температуре 70 °С и сопровождается эндо-эффектами. Убыль массы составляет 7,08% (теоретически 8,90%). Декарбоксилирование происходит при 143 °С и сопровождается потерей массы в размере 21,77% (теоретически 21,78%).

Частичная возгонка соединения **2** и последующее выгорание органической массы происходит в интервале температур 165 - 370° С и сопровождается рядом экзо-эффектов. К 450°С наблюдается полный перевод соединения в газообразные продукты (суммарная убыль массы 100%) (рис.2).

Полученные результаты в совокупности с приведенными выше данными физико-химических методов анализа дают основание усомниться, что авторы работы [245] имели дело действительно с чистой КМФГ, т.к. по их данным КМФГ перекристаллизовывается без разложения из этанола и имеет  $T_{пл} = 177$  °С.

### 2.1.2 Исследование реакций конденсации МФГ и КМФГ с $\beta$ -кетозэфирами (реакция Пехмана)

Приступая к изучению реакции конденсации, мы обнаружили, что в литературе имеется единственное сообщение об исследовании реакции МФГ **1** с ацетоуксусным эфиром **3a** в присутствии различных конденсирующих реагентов (схема 3). Причём использование концентрированной серной кислоты приводит к образованию смеси двух изомерных продуктов **4** и **4a**, а пропускание тока сухого HCl через смесь реагентов в ледяной AcOH за 15 минут при комнатной температуре приводит к одному из двух возможных изомеров, которому авторы на основании данных элементного анализа и некоторых химических превращений приписали структуру **4** [76].

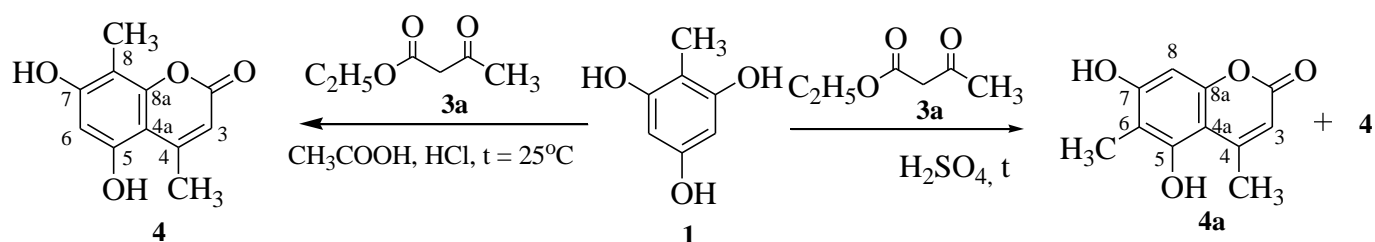


Схема 3

Мы исследовали реакцию конденсации МФГ **1** с ацетоуксусным эфиром **3a**, этилбензоилацетатом **3б** и этил-4,4,4-трифторацетоацетатом **3в** и установили, что в присутствии концентрированной серной кислоты в качестве конденсирующего агента  $\beta$ -кетозэфиры **3б,в** образуют смеси вероятно изомерных продуктов в соотношении близком к 1:1, которые нами не выделялись и не идентифицировались (на рис. 3 в качестве примера приведен спектр ЯМР<sup>1</sup>H продуктов конденсации МФГ и этилбензоилацетата **3б** в среде серной кислоты).



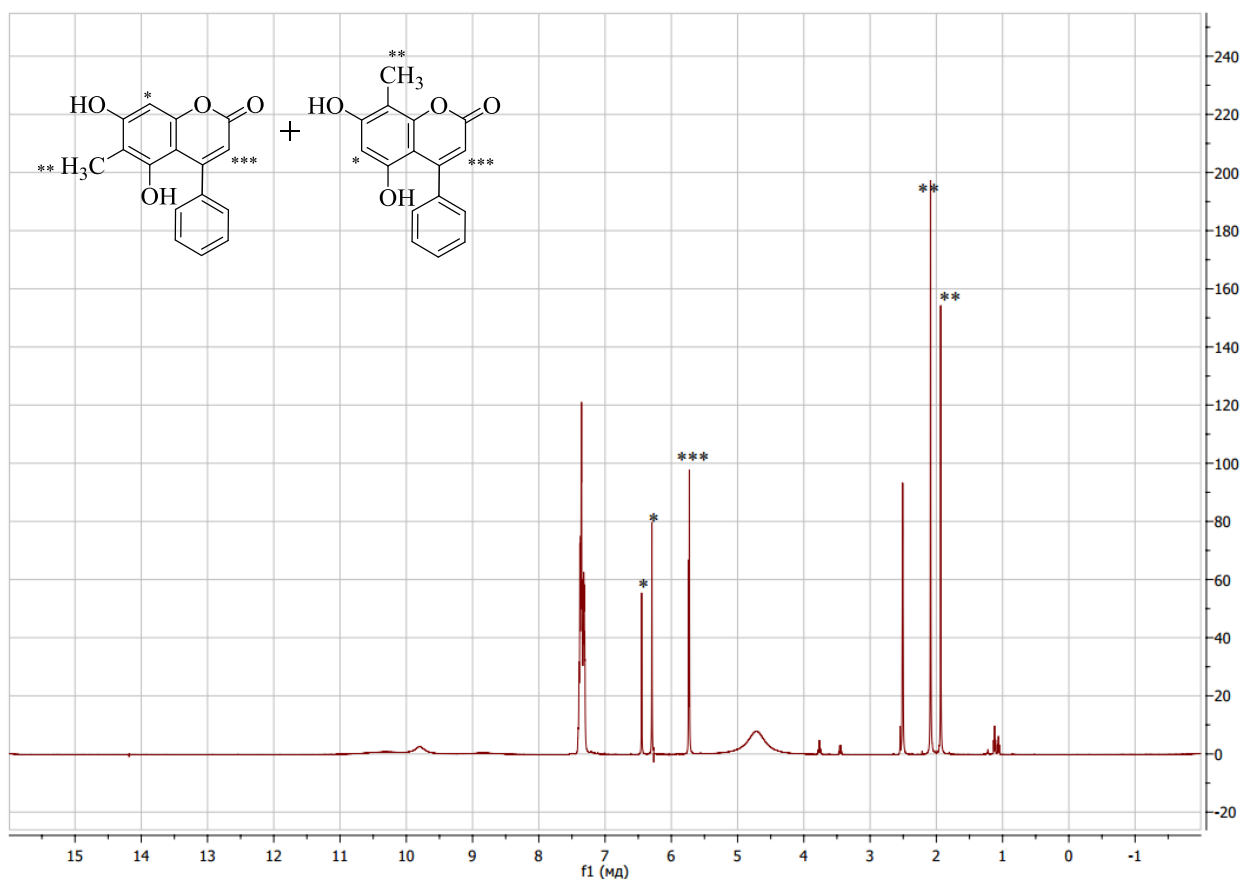


Рис. 3. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H продуктов конденсации МФГ и этилбензоилацетата **3б** в среде серной кислоты.

При использовании в качестве конденсирующего агента ледяной АсОН насыщенной сухим НСl из всех изученных β-кетэфиров **3а-в** в реакцию вступает только ацетоуксусный эфир **3а**, причем как отмечалось авторами вышеупомянутой работы использованная методика позволяет региоселективно получать один продукт.

Поскольку в соответствии с планом работы предполагалось изучение химических свойств продукта конденсации и проведение физико-химических и биологических испытаний полученных соединений мы провели детальное изучение строения продукта конденсации современными физико-химическими методами. Синтез был проведен нами по методике, обеспечивающей получение только одного изомера.

Для подтверждения структуры выделенного изомера были записаны спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $\{^1\text{H } ^1\text{H}\}$  NOESY в  $\text{DMCO-d}_6$ . Однако NOESY-спектр оказался неинформативным, атомы 6-H и 8- $\text{CH}_3$  в спектре давали кросс-пики как с протонами 5-ОН так и 7-ОН групп, таким образом, не давая возможность отличить 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он **4** от его 4,6-диметилизомера **4a**. Вероятно, этот эффект обусловлен внутримолекулярным или межмолекулярным обменом.

Задача решалась с помощью  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии с селективной развязкой от протонов. Сначала были отнесены ЯМР  $^{13}\text{C}$  от 4- $\text{CH}_3$  (кв.д.)  $\delta_{\text{C}}$  23.7 м.д., 8- $\text{CH}_3$  (кв.д.)  $\delta_{\text{C}}$  7.8 м.д., С-6 (д.)  $\delta_{\text{C}}$  98.6 м.д., С-3 (д.кв.)  $\delta_{\text{C}}$  108.4 м.д. и С-2 (д.)  $\delta_{\text{C}}$  160.3 м.д. Некоторую сложность составило отнесение двух сигналов в районе 102 м.д. вследствие малого отличия в химических сдвигах (0.1 м.д.). Развязывание от протонов 8- $\text{CH}_3$  превращает сигнал при 102.0 м.д. в дублет дублетов (рис. 4), второй сигнал, при 102.1 м.д., остается неизменным, следовательно, при 102.0 м.д. находится сигнал атома углерода С-8, который взаимодействует с атомами водорода Н-6 и 7-ОН, а соседний сигнал при 102.1 м.д. принадлежит С-4а и имеет КССВ с протонами 4- $\text{CH}_3$ , Н-6, Н-3 и 5-ОН.

В слабом поле, в области 150-170 м.д. остаются четыре неотнесенных пика. Уширенный квартет при 154.0 м.д. (рис. 4), который является ключевым в установлении структуры, получается, от взаимодействия с протонами 8- $\text{CH}_3$  группы. Компоненты сигнала существенно уменьшают свою ширину линий только при развязывании как от протонов 5-ОН так и от протонов 7-ОН групп, что свидетельствует об одинаковом количестве химических связей между взаимодействующими атомом  $^{13}\text{C}$  и гидроксильными группами и указывает на углерод С-8а. В случае с 4,6-диметилизомера **4a** этот сигнал должен иметь форму дублета.

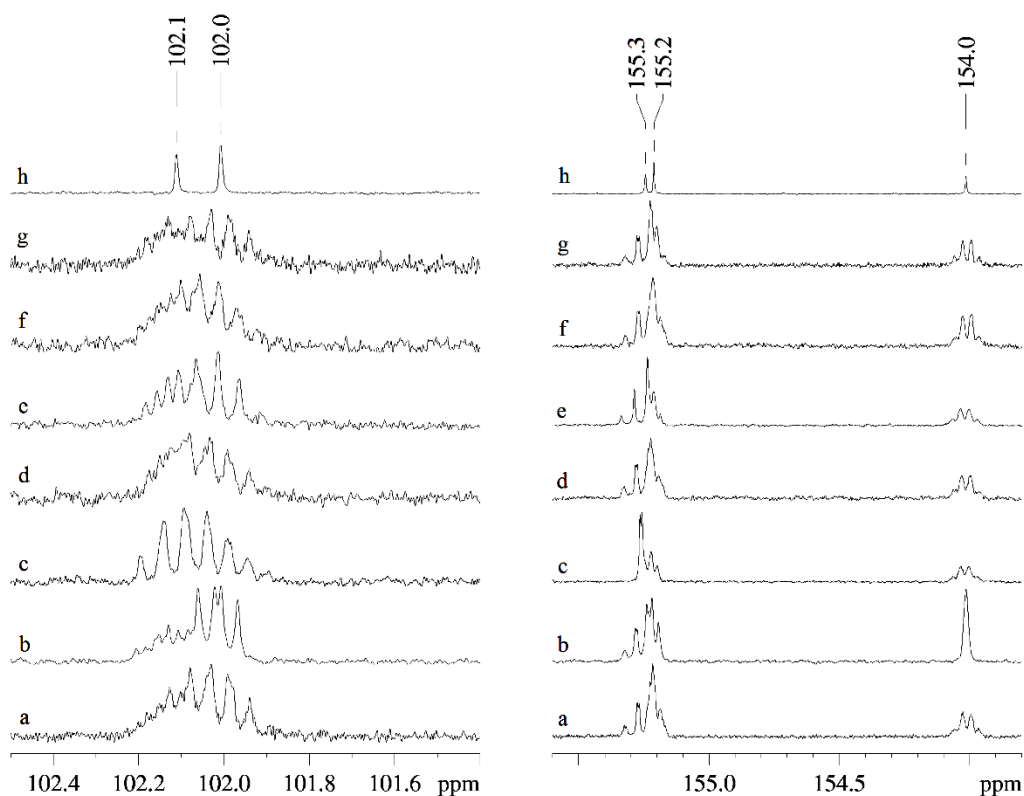


Рис. 4 – Фрагмент спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **4**.

- а – без развязки, б – селективная развязка от 8- $\text{CH}_3$ ,  
 с – селективная развязка от 4- $\text{CH}_3$ , д – селективная развязка от Н-3,  
 е – селективная развязка от Н-6, ф – селективная развязка от 7-ОН,  
 г – селективная развязка от 5-ОН, h – широкополосная развязка от протонов.

Еще одну трудность составило отнесение сигналов в районе 155 м.д. Разница в химических сдвигах между сигналами составила 0.04 м.д. Форма сигналов становится более ясной при развязывании от 4- $\text{CH}_3$ . Один из сигналов проявляется как триплет — сигнал С-5, а второй превращается в дублет — сигнал С-4. Следует отметить, что  $^4\text{J}(\text{C-4}/\text{H-6})$  равна 0.9 Гц, а  $\text{KCCB } ^2\text{J}(\text{C-4}/\text{H-3})$  равна 0 Гц. Секстет при 159.0 м.д. принадлежит С-7 и получается от взаимодействия с протонами 8- $\text{CH}_3$ , 7-ОН групп и Н-6.

В результате проведенных исследований нами подтверждено, что продуктом конденсации в описанных выше условиях является 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он **4**.

Как уже было отмечено выше, в настоящей работе мы не ставили цель выделить второй возможный продукт реакции конденсации - изомер **4a**, тем не менее, мы провели реакцию конденсации МФГ **1** с ацетоуксусным эфиром **4** в присутствии серной кислоты и изучили выделенную смесь изомеров спектроскопией ЯМР. Были получены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и проведено отнесение сигналов для 4,6-диметилизомера **4a**. Результаты, приведенные в таблице 1, позволяют сделать заключение, что в описанных условиях синтеза получается действительно изомерная смесь соединений **4** и **4a** в соотношении близком к 1:1.

Таблица 1.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** и 5,7-дигидрокси-4,6-диметилхромен-2-она **4a**, находящихся в реакционной смеси.

№ атома	<b>4</b>			<b>4a</b>		
	$^1\text{H}$ (м; J/Гц), м.д.	$^{13}\text{C}$ (м), м.д.	J( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), Гц	$^1\text{H}$ (м; J/Гц), м.д.	$^{13}\text{C}$ (м), м.д.	J( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), Гц
1	2	3	4	5	6	7
2	—	160.3 (д.)	$^2\text{J}(\text{H}-3/\text{C}-2)$ 4.7	—	160.2 (д.)	$^2\text{J}(\text{H}-3/\text{C}-2)$ 4.6
3	5.54 (кв.; 1.1)	108.4 (д.кв.)	$^1\text{J}(\text{H}-3/\text{C}-3)$ 169.3 $^2\text{J}(4-\text{CH}_3/\text{C}-3)$ 6.1	5.82** (д.; 1.1)	109.5 (д.кв.)	$^1\text{J}(\text{H}-3/\text{C}-3)$ 169.2 $^2\text{J}(4-\text{CH}_3/\text{C}-3)$ 5.9
4	—	155.26* (кв.д.)	$^2\text{J}(4-\text{CH}_3/\text{C}-4)$ 6.3 $^3\text{J}(\text{H}-6/\text{C}-4)$ 0.9	—	155.2 (м)	—
5	—	155.22* (м.)	$^2\text{J}(5-\text{OH}/\text{C}-5)$ 3.0 $^2\text{J}(\text{H}-6/\text{C}-5)$ 3.0	—	154.8 (кв.)	$^3\text{J}(6-\text{CH}_3/\text{C}-5)$ 4.3
6	6.36 (с.)	98.6 (д.)	$^1\text{J}(\text{H}-6/\text{C}-6)$ 159.2	—	107.9 (секст.)	$^2\text{J}(6-\text{CH}_3/\text{C}-6)$ 5.5 $^3\text{J}(\text{H}-8/\text{C}-6)$ 5.5 $^3\text{J}(7-\text{OH}/\text{C}-6)$ 5.5

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
7	—	159.0 ( <i>уш. секст.</i> )	<sup>3</sup> J(8-CH <sub>3</sub> /C-7) 3.7 <sup>2</sup> J(7-OH/C-7) 3.0 <sup>2</sup> J(H-6/C-7) 3.0	—	159.1 ( <i>м.</i> )	—
8	—	102.0 ( <i>уш. секст.</i> )	<sup>2</sup> J(8-CH <sub>3</sub> /C-8) 6.2 <sup>3</sup> J(H-6/C-8) 4.9 <sup>3</sup> J(7-OH/C-8) 6.7	6.32 ( <i>с.</i> )	94.7 ( <i>д.</i> )	<sup>1</sup> J(H-8/C-8) 163.0
4a	—	102.1 ( <i>м.</i> )	—	—	103.3 ( <i>м.</i> )	—
8a	—	154.0 ( <i>уш. кв.</i> )	<sup>3</sup> J(8-CH <sub>3</sub> /C-8a) 3.9 <sup>4</sup> J(5-OH/C-8a) <1 <sup>4</sup> J(7-OH/C-8a) <1	—	153.7 ( <i>уш. д.</i> )	<sup>2</sup> J(H-8/C-8a) 4.4
4-CH <sub>3</sub>	2.47 ( <i>д.; 1.1</i> )	23.7 ( <i>д.д.</i> )	<sup>1</sup> J(4-CH <sub>3</sub> /4-CH <sub>3</sub> ) 129.2 <sup>3</sup> J(H-3/4-CH <sub>3</sub> ) 6.2	2.52 ( <i>д.; 1.1</i> )	24.0 ( <i>кв.д.</i> )	<sup>1</sup> J(4-CH <sub>3</sub> /4-CH <sub>3</sub> ) 129.2 <sup>3</sup> J(H-3/4-CH <sub>3</sub> ) 6.2
8-CH <sub>3</sub> (6-CH <sub>3</sub> )	2.00 ( <i>с.</i> )	7.8 ( <i>д.д.</i> )	<sup>1</sup> J(8-CH <sub>3</sub> /8-CH <sub>3</sub> ) 129.2 <sup>4</sup> J(H-6/8-CH <sub>3</sub> ) 0.9	2.01 ( <i>с.</i> )	8.8 ( <i>кв.д.</i> )	<sup>1</sup> J(6-CH <sub>3</sub> /6-CH <sub>3</sub> ) 128.3 <sup>4</sup> J(H-8/6-CH <sub>3</sub> ) 0.9
5-OH	10.22 ( <i>с.</i> )	—	—	9.15 ( <i>с.</i> )	—	—
7-OH	10.19 ( <i>с.</i> )	—	—	10.89 ( <i>с.</i> )	—	—

\* различие в химических сдвигах незначительное

\*\* сигнал не разрешился в квартет

Состав и строение синтезированного нами соединения **4** дополнительно доказаны данными элементного анализа, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектре соединения **4** содержатся полосы поглощения в области 3500–2800 см<sup>-1</sup>, ответственные за валентные колебания метильных и гидроксильных групп; в области 1900–1300 см<sup>-1</sup> наблюдаются валентные колебания ароматической связи (C-C<sub>ар</sub>) и карбонильной группы (C=O); в области 1300-900 см<sup>-1</sup> – валентные колебания связи C-O и деформационные колебания связи C-H<sub>ар</sub>.

В масс-спектре соединения **4** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  (%) 206 (50)  $[M]^+$ , а также пики фрагментных ионов 178 (80)  $[M - CO]^+$ , 29 (100)  $[HCO]^+$ , что соответствует следующей схеме распада:

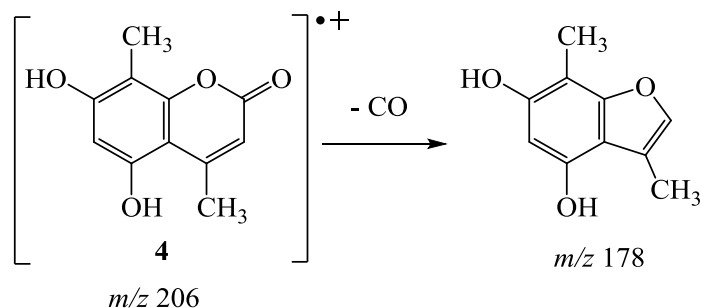


Схема 4

Конденсация КМФГ **2** с ацетоуксусным эфиром **3a** была изучена в аналогичных условиях (схема 5). Установлено, что при использовании концентрированной серной кислоты в качестве конденсирующего агента образуется смесь возможных изомерных продуктов, а при использовании в качестве конденсирующего агента ледяной  $\text{AcOH}$  насыщенной сухим  $\text{HCl}$  получается один продукт, состав и строение которого в соответствии с данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  -спектроскопии соответствует структуре 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2*H*-хромен-6-карбоновой кислоты **5**.

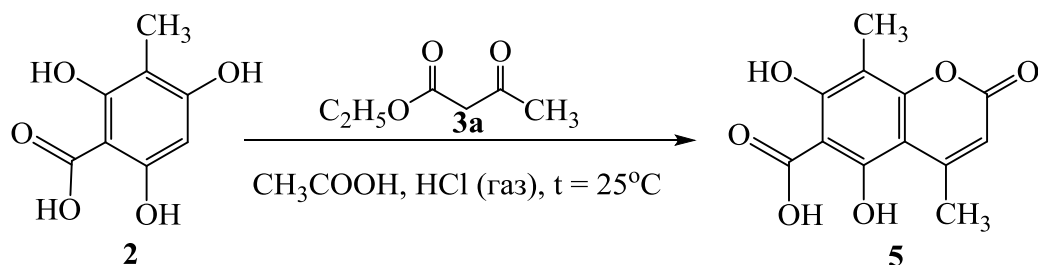


Схема 5

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , имеются синглеты метильных групп находящихся в бензольном (2,00 м.д.) и пирановом (2,52 м.д.) кольце и один синглетный сигнал (5,78 м.д.) отнесенный к протону пиранового кольца.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , проявилось 12 сигналов. Относительно соединения **4** сигналы С-5 и С-7 сместились в слабое поле и находятся при 162.13 и 163.85 м.д. Также в слабом поле проявился сигнал углерода карбоксильной группы при 175.52 м.д.

В масс-спектре соединения **5** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  (%) 250 (45)  $[\text{M}]^+$ , а также пики фрагментных ионов 232 (85)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ , 204 (100)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$ , 176 (30)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO} - \text{CO}]^+$ , что соответствует следующей схеме распада:

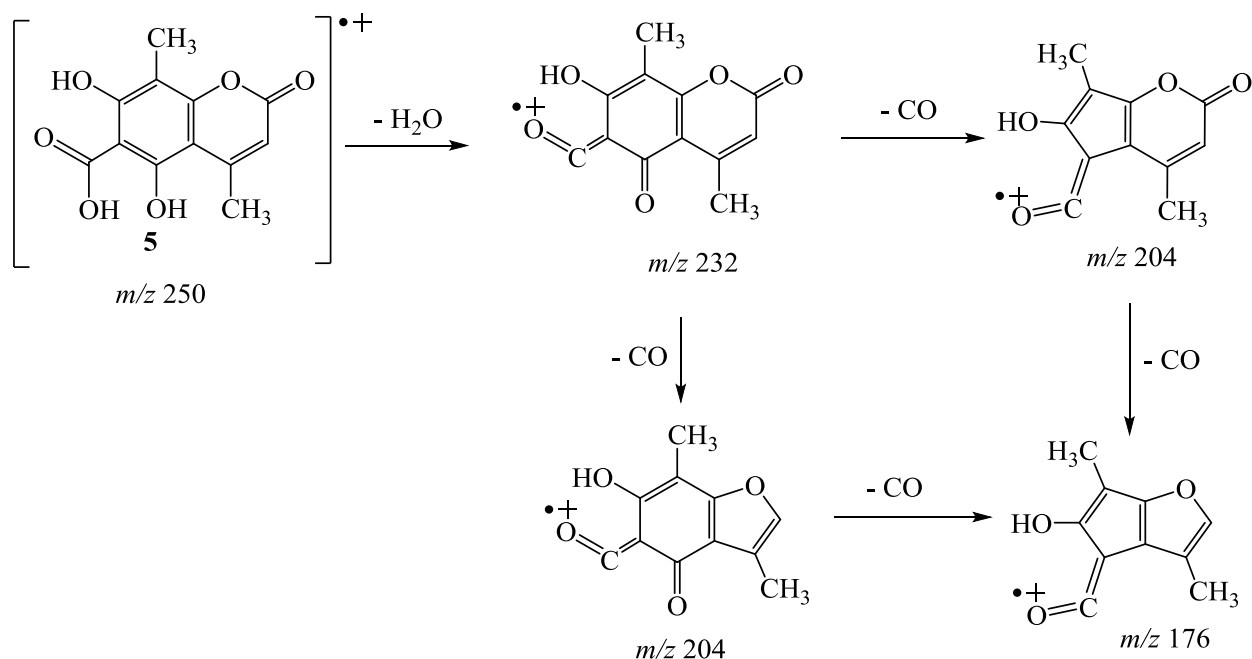


Схема 6

Установлено, что гетероаннелирование кислоты **2** до кислоты **5** существенно повышает ее термохимическую устойчивость. Термогравиметрическое исследование в интервале температур 20 – 500 °С показало, что, как и в случае кислоты **2** первоначально происходит удаление молекулы кристаллизационной воды при температуре 84 °С (рис.5). Декарбоксилирование кислоты **5** происходит при 226 °С и сопровождается потерей массы в размере 17,02% (теоретически

16,41%). Разложение кислоты начинается при температуре 286 °С. Даже при 500 °С полного выгорания органического остатка не наблюдается, суммарная потеря массы составляет 89,73%. Также следует отметить, что кислота **5** устойчива в спиртовом растворе при нагревании, что позволяет проводить ее очистку методом перекристаллизации.

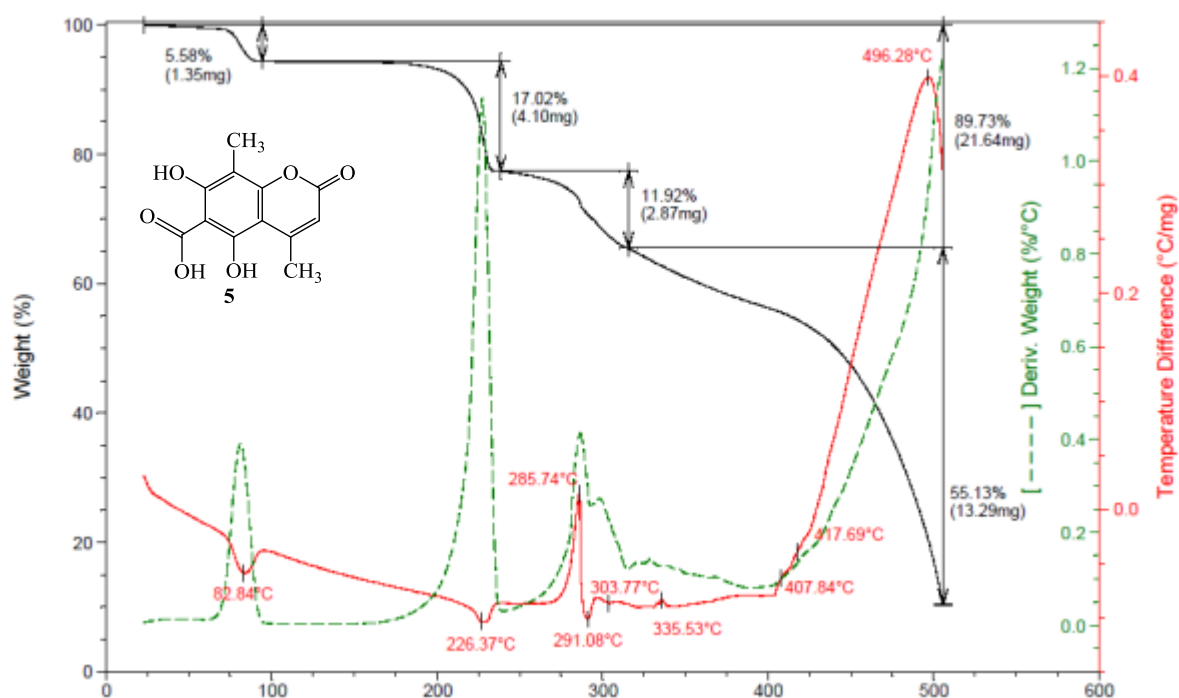


Рис. 5. Термогравиграмма 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоновой кислоты **5**.

Образование в реакции конденсации КМФГ **2** с ацетоуксусным эфиром **3a** 8-метил а не его 6-метил изомера нами дополнительно подтверждено следующим исследованием. 5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоновую кислоту нагревали в фарфоровом тигле до 230 °С, полученный продукт после дополнительной очистки по данным ВЭЖХ оказался идентичным 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-ону **4**.

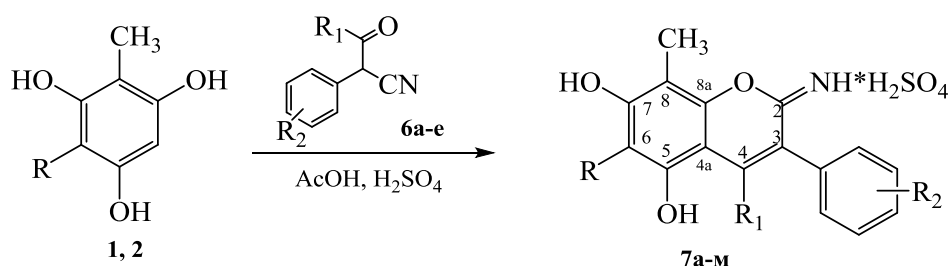


### 2.1.3 Исследование реакций конденсации МФГ и КМФГ с рядом арилзамещенных $\beta$ -оксонитрилов (реакция Губена-Геша)

Реакция Губена-Геша является единственным одностадийным способом получения 3-арилзамещенных 2*H*-1-бензопиран-2-онов исходя из многоатомных фенолов, и позволяет значительно расширить комбинаторные возможности получения перспективных полигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов.

Следует отметить, что до начала наших исследований циклоконденсация МФГ или его производных с  $\beta$ -оксонитрилами описана не была.

Взаимодействие МФГ **1** и КМФГ **2** с рядом арилзамещенных  $\beta$ -оксонитрилов **6a-e** проводили в смеси ледяной уксусной и концентрированной серной кислот при комнатной температуре в течение суток. С выходами 50-70% получены иминиевые соли **7a-m** (схема 7).



Где: **1** R = H, **2** R=COOH; **6a** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; **6** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **в** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **г** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H; **д** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **е** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **7a** R=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; **б** R=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **в** R=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **г** R=H, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H; **д** R=H, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **е** R=H, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **ж** R=COOH, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; **з** R=COOH, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **и** R=COOH, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **к** R=COOH, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H; **л** R=COOH, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **м** R=COOH, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Схема 7

Данные ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также элементного анализа подтверждают гидросульфатную форму выделенных соединений.

Поскольку продуктом реакции циклоконденсации может быть, как соединение, содержащее иминогруппу в положение 2 так и его региоизомер с

иминогруппой в положение 4. Ниже на примере соединения **7a** приведены спектральные данные, использованные для установления структуры региоизомера.

В 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС спектре соединения **7a** обнаружены три кросс-пика протонов 4- $\text{CH}_3$  группы с атомами углерода, а именно: C-4a, C-3 и C-4 при ( $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ) 2.36/103.3, 2.36/114.9 и 2.36/156.5 ppm, соответственно (рис.6). В случае изомера 4-имино-2,8-диметил-3-фенил-4Н-хромен-5,7-диола наблюдалось бы только две корреляции. Таким образом установленные данные свидетельствуют в пользу структуры **7a**

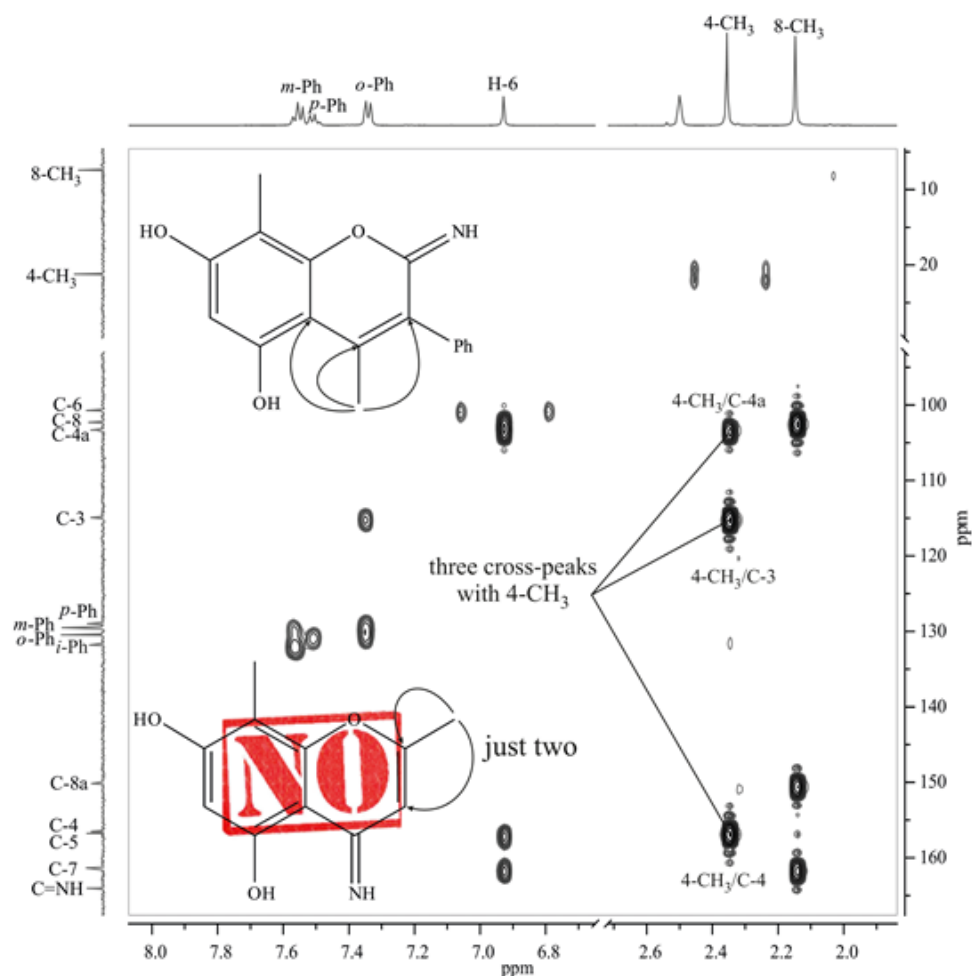


Рис. 6. Фрагмент спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС с отнесением для соединения **7a** в ДМСО- $d_6$ .

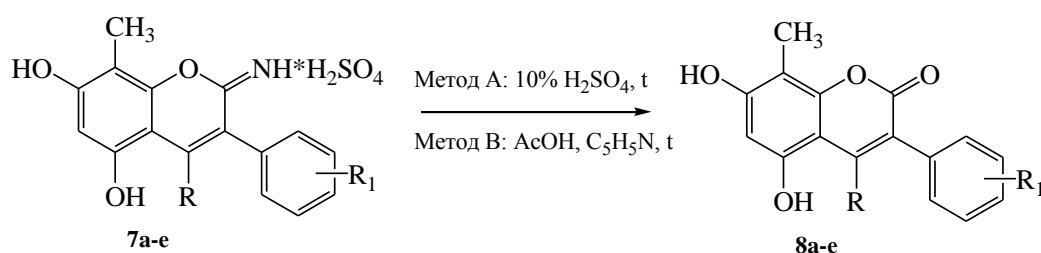
Следует отметить, что в масс-спектре соединений **7ж-м** отсутствует пик молекулярного иона, вместо него наблюдается пик  $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$  а также интенсивный пик  $m/z = 44$ , соответствующий молекуле углекислого газа. В масс-спектре высокого разрешения наблюдается пик молекулярного иона, полностью соответствующий приписываемой структуре.

Установлено, что в изученных нами условиях 3-оксо-2,3-дифенилпропанитрил и 3-оксо-2-фенил-3-(пиридин-3-ил)пропанитрил в реакцию конденсации не вступают. В качестве объяснения обнаруженного факта можно предположить влияние пространственных факторов.

Известно, что гидролиз иминиевых солей, получающихся в реакции Губена-Геша приводит к соответствующим бензопиран-2-онам.

Гидролиз иминиевых солей **7a-e** до соответствующих бензопиран-2-онов **8a-e** первоначально мы проводили по схожему с описанным в литературе методу – длительным кипячением соединений **7a-e** в 10%-ном растворе серной кислоты, однако выходы целевых соединений **8a-e** составили 10-15% (схема 8).

Мы предприняли попытку повысить выход продуктов гидролиза – целевых бензопиран-2-онов, изучив гидролиз соответствующих иминиевых солей **7a-e** в ледяной уксусной кислоте, пиридине или их смеси (схема 8).



Где: **7,8a** R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H; **б** R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **в** R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **г** R=H, R<sub>1</sub>=H; **д** R=H, R<sub>1</sub>=4-OCH<sub>3</sub>; **е** R=H, R<sub>1</sub>=3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Схема 8

Контроль за ходом процесса гидролиза с помощью тонкослойной хроматографии позволил заключить, что гидролиз в ледяной уксусной кислоте не происходит, при нагревании в пиридине проходит частично, а в среде уксусная кислота – пиридин при соотношении компонентов 1:5 протекает эффективно, с образованием соответствующих соединений **8a-e** с выходами 90-95%. Роль пиридина в процессе гидролиза по-видимому может быть объяснена дополнительным связыванием гидросульфат ионов, делая тем самым катион иминия более уязвимым к кислотному гидролизу.

Гидролиз иминиевых солей **7ж-м** в описанных выше условиях приводит к образованию смеси соединений, выделить и идентифицировать из которой индивидуальные соединения нам не удалось.

Все бензопиран-2-оны **8а-е** были выделены и охарактеризованы ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией, масс-спектрометрией, а также элементным анализом. О протекании гидролиза иминиевых солей **7а-е** до соответствующих 3-фенилзамещенных 5,7-дигидроксихромен-2-онов **8а-е** свидетельствует полное отсутствие азота в элементном анализе и химический сдвиг сигнала атома углерода С-2 на 4 ppm в сторону сильного поля в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **8а**.

О протекании процесса гидролиза также свидетельствует гипсохромное смещение полос поглощения в электронных спектрах поглощения (ЭСП) 3-фенилзамещенных 5,7-дигидроксихромен-2-онов **8а-е** по сравнению с их иминиевыми аналогами **7а-в**.

Положение полос поглощения в соединениях **8а-е** позволяет дополнительно утверждать, что они относятся к производным кумарина а не к изомерным им хроном, в ЭСП которых, как правило, максимумы поглощения лежат в более коротковолновой области спектра (240-250 нм ( $\log \epsilon$  3.8)).

Таблица 2.

Электронные спектры поглощения некоторых 3-фенилзамещенных 5,7-дигидроксихромен-2-онов **8а-е**\*

№	Структурная формула	$\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ )**	№	Структурная формула	$\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ )**
<b>7а</b>		276,54 (4,07) 381,09 (4,04)	<b>8а</b>		266,52 (4,21) 336,02 (4,34)
<b>7б</b>		275,93 (4,28) 381,04 (4,18)	<b>8б</b>		266,52 (4,05) 338,75 (4,19)
<b>7в</b>		277,16 (3,83) 383,43 (3,75)	<b>8в</b>		266,52 (3,99) 341,50 (4,13)

\*Спектры соединений записаны в этаноле

\*\* Точка максимума поглощения на спектральных кривых;

Об образовании 8-метил-5,7-дигидроксихромен-2-онов **7а-м** а следовательно и **8а-е**, а не их 4-метилизомеров в реакциях МФГ **1** с рядом арилзамещенных  $\beta$ -оксонитрилов **6а-е** свидетельствуют и спектральные исследования бромированных производных **25а-в** (см. раздел 2.2.2.2).

#### 2.1.4 Исследование реакции конденсации МФГ с салициловым альдегидом

До начала наших исследований в литературе также имелась только одна ссылка, описывающая реакцию конденсации МФГ **1** с салициловым альдегидом **9** в среде ледяной уксусной и концентрированной серной кислот с получением соединения **10**, однако, никаких данных, подтверждающих именно эту структуру кроме данных ИК-спектроскопии в статье не приведено [144].

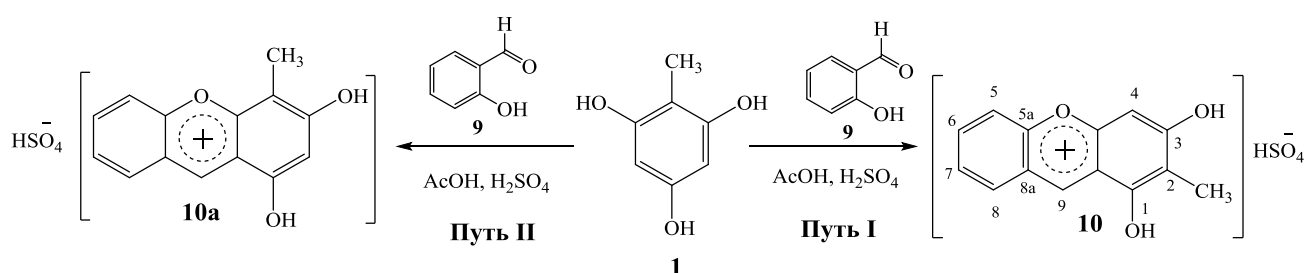


Схема 9

Авторами цитируемой статьи, по каким-то причинам вообще не рассматривается возможная региоспецифичность данной реакции. Хотя, как видно из схемы 7 реакция конденсации может протекать как по пути **I**, так и по пути **II** с образованием соединений **10** и **10а** соответственно.

Синтез и выделение полученного в реакции конденсации соединения проводили по методике, приведенной в цитируемой работе [144].

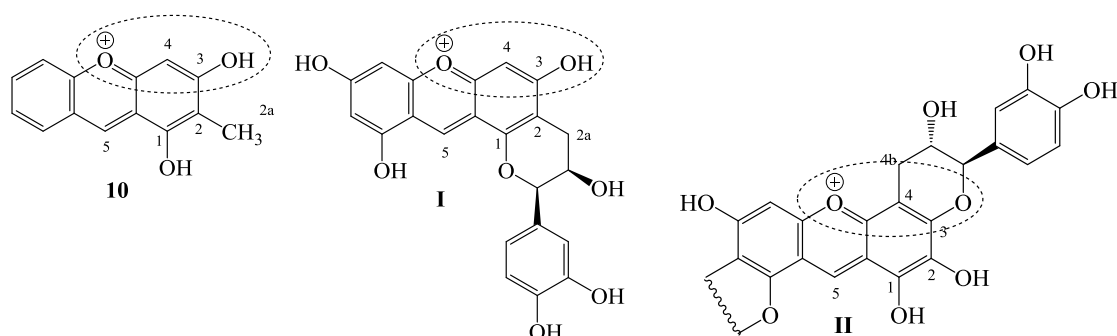
Структура соединения, синтезированного по вышеописанной реакции (схема 9) установлена на основании данных элементного анализа, спектроскопии ЯМР (включая ее двумерные гетероядерные методики  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  НМВС), масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта конденсации обнаруживается семь сигналов. На основании химических сдвигов можно отнести все синглеты в спектре при  $\delta_{\text{H}}$  2.16, 6.86 и 9.57 м.д. к протонам  $\text{CH}_3$ , H-4 и H-9 соответственно. Четыре мультиплета в области 7.6-8.3 м.д. (два дублета с константами  $J = 7.6$  и  $8.5$  Гц и два триплета с константой  $J = 7.4$  и  $7.7$  Гц) принадлежат протонам бензольного фрагмента.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  проявилось 14 сигналов, сигнал атома углерода метильной группы при  $\delta_{\text{C}}$  8.7 м.д.  $\{^1\text{H},^{13}\text{C}\}$ -HMBC эксперимент показал три корреляции протонов  $\text{CH}_3$  при  $\delta_{\text{H}}$  2.16 с атомами углерода при  $\delta_{\text{C}}$  113.3, 159.69 и 178.7 м.д., которые относятся к C-2, C-1 и C-3 соответственно. Пик при  $\delta_{\text{C}}$  96.7 м.д. не дает корреляций с протонами и принадлежит C-4. Сигналы при  $\delta_{\text{C}}$  118.2 и 159.65 м.д. были отнесены к C-1a и C-4a соответственно по кросс-пикам с H-4 при  $\delta_{\text{H}}$  6.86 м.д. Кросс-пик при  $\delta_{\text{H}} / \delta_{\text{C}}$  8.20/151.1 м.д. принадлежит корреляции H-8/C-9. С помощью сигнала от H-8 удалось отнести сигналы от H-7, H-6 и H-5 при  $\delta_{\text{H}}$  8.12, 7.86 и 7.70 м.д. соответственно и сигналы от C-5, C-6, C-7 и C-8 при  $\delta_{\text{C}}$  118.9, 140.7, 128.3 и 133.6 м.д. соответственно. Сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  156.4 м.д. был отнесен по корреляциям с H-9, H-8 и H-6 к атому C-5a, а сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  121.8 м.д. – по корреляциям с H-5 и H-7 к C-8a.

На основании полученных спектральных данных можно с уверенностью утверждать, что реакция конденсации идет по пути **I** с образованием гидросульфата 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума **10**.

Дополнительным доказательством строения соединения **10** может служить проведенное нами сравнение спектральных данных приведенных в работах [246-249] для структур **I** и **II** с полученными нами спектральными данными (табл. 3).



ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  гидросульфата 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума **10** и схожих с ним структурных соединений **I** и **II**

№ атома	<b>10</b> ( $\text{CD}_3\text{OD-d}^4$ )		<b>I</b> ( $\text{CD}_3\text{OD-d}^4$ )		<b>II</b> ( $\text{DMSO-d}_6$ )	
	$^1\text{H}$ (м), м.д.	$^{13}\text{C}$ , м.д.	$^1\text{H}$ (м), м.д.	$^{13}\text{C}$ (м), м.д.	$^1\text{H}$ (м), м.д.	$^{13}\text{C}$ (м), м.д.
1	—	159,69	—	154,9	—	157,9
2	—	113,3	—	109,1	—	—
2a (4b)	2,16 (3H, с, $\text{CH}_3$ )	8,7	2,46 (2H, д, $\text{CH}_2$ ) 2,66 (2H, д, $\text{CH}_2$ )	26,7	2,91 (2H, д, $\text{CH}_2$ ) 3,02 (2H, д, $\text{CH}_2$ )	24,0
3	—	178,7	—	170,5	—	148,5
4	6,88 (1H, с, H-4)	96,7	6,65 (1H, с, H-4)	96,5	—	100,8
5	9,65 (1H, с, H-6)	151,1	9,24	139,9	9,39	141,5

### 2.1.5 Исследование реакции конденсации МФГ с изатинами

В диссертационной работе впервые осуществлен синтез новых полигидроксипроизводных акридин-9-карбоновой кислоты **12a-в** взаимодействием МФГ **1** с замещенными изатинами **11a-в** в условиях реакции Пфитцингера с выходами 75-80% (схема 10).

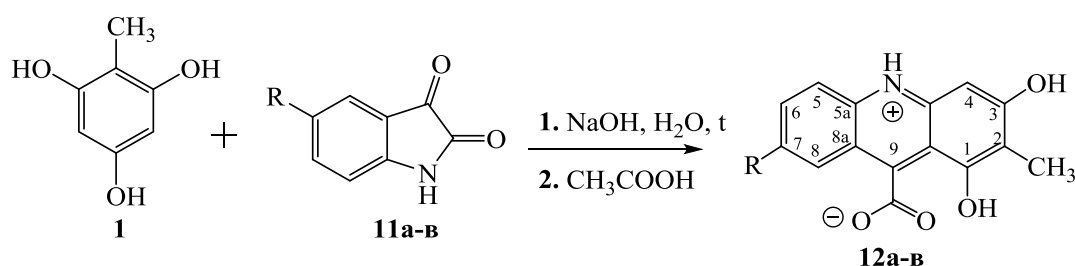


Схема 10

Необходимо отметить, что соединения **12a-в** существуют в виде внутренних солей, имеют очень плохую растворимость в  $\text{H}_2\text{O}$  и основных стандартных растворителях ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , ДМСО, ДМФА,  $\text{HCCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$  и др.), что вызывает определенные осложнения при их идентификации.

В связи с этим для установления структуры синтезированных соединений **12a-в** спектры ЯМР (включая ее двумерные гетероядерные методики  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  НМВС) были записаны в растворе  $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ .

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **12a** обнаруживается 6 сигналов. Синглеты при  $\delta_{\text{H}}$  2.02 и 7.18 м.д. отнесены к  $\text{CH}_3$  и Н-4. Два триплета при  $\delta_{\text{H}}$  7.45, 7.52 м.д. ( $J=6.7$ , 7.1 Гц) и два дублета при  $\delta_{\text{H}}$  7.76, 7.86 м.д. ( $J=7.7$ , 8.4 Гц) отнесены к протонам бензольного фрагмента.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **12a** проявилось 15 сигналов. Сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  9.72 м.д. отнесен к атому углерода метильной группы.  $\{^1\text{H},^{13}\text{C}\}$ -НМВС эксперимент показал три корреляции протонов  $\text{CH}_3$  при  $\delta_{\text{H}}$  2.02 м.д. с атомами углерода при  $\delta_{\text{C}}$  111.66, 165.45 и 176.72 м.д. которые относятся к С-2, С-1 и С-3 соответственно. Пики при  $\delta_{\text{C}}$  115.25 и 178.58 м.д. не имеют корреляций с протонами соответственно принадлежат С-4 и С- $\text{COOH}$ . Сигналы при  $\delta_{\text{C}}$  131.04 и 145.53 м.д. были отнесены к С-1а и С-4а по кросс-пикам с Н-4 при  $\delta_{\text{H}}$  7.18 м.д. Сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  130.10 м.д. по кросс-пику отнесен к протону при  $\delta_{\text{H}}$  7.86 м.д., что указывает на С-9 и Н-8. С помощью сигнала от Н-8 удалось отнести сигналы от Н-7, Н-6 и Н-5 при  $\delta_{\text{H}}$  7.45, 7.52 и 7.76 м.д. соответственно и сигналы от С-5, С-6, С-7 и С-8 при  $\delta_{\text{C}}$  126.45, 123.27, 121.17 и 126.85 м.д. соответственно. Сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  146.37 м.д. по корреляциям с Н-8, Н-5 и Н-6 был отнесен к С-5а, а сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  118.42 м.д. по корреляциям с Н-8, Н-7 и Н-5 к С-8а.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что реакция конденсации МФГ с производными изатина также, как и с салициловым альдегидом приводит к образованию одного продукта, в котором метильная группа располагается во втором положении.

Соединения **12a-в** охарактеризованы также данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

Можно отметить, что в масс-спектре соединений **12a-в** отсутствует пик молекулярного иона, вместо него наблюдается интенсивный пик  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  а также пики различной интенсивности, соответствующие  $[\text{M}-\text{CO}]^+$ ,  $[\text{M}-2\text{CO}]^+$ ,  $[\text{M}-3\text{CO}]^+$ , что характерно для соединений подобного рода.



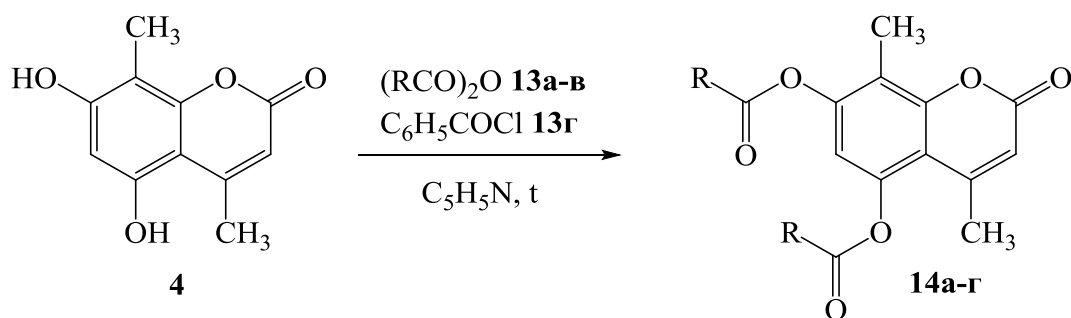
## 2.2 Исследование химических свойств синтезированных соединений

### 2.2.1 Исследование реакции ацилирования

Известно, что одной из реакций, позволяющих модифицировать свойства соединений ряда кумарина является реакция ацилирования [250].

В настоящей работе мы изучили возможность получения ацильных производных синтезированных нами полигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов **4,5,8а-в** и КМФГ **2**.

Нагреванием 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** с ангидридами кислот **13а-в** и хлорангидридом бензойной кислоты **13г**, взятыми в соотношении 1:2 в среде пиридина получены и охарактеризованы методами ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и масс-спектрометрии соответствующие диацильные производные **14а-г** (схема 11).



Где: **13**, **14а** R=CH<sub>3</sub>; **б** R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **в** R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **14г** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Схема 11

Ангидрид трифторуксусной кислоты в изученных условиях в реакцию ввести не удалось.

Установлено, что наличие карбоксильной группы в положении 6 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** (соединение **5**) препятствует реакции ацилирования. Нам не удалось получить ацетильное производное кислоты **5** действием уксусного ангидрида в пиридине или в среде серной кислоты.

Возможное объяснение обнаруженному экспериментальному факту – образование внутримолекулярных водородных связей между карбоксильной и OH-группами соединения **5** (схема 12).

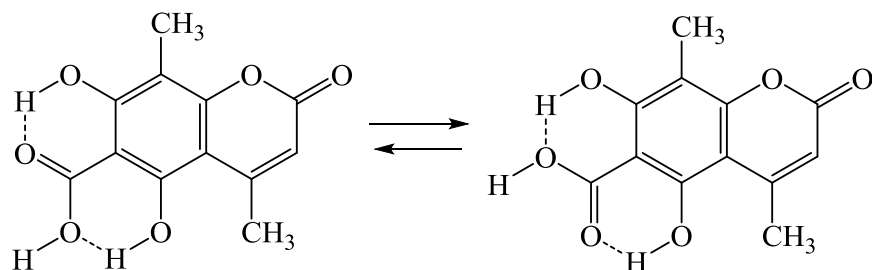
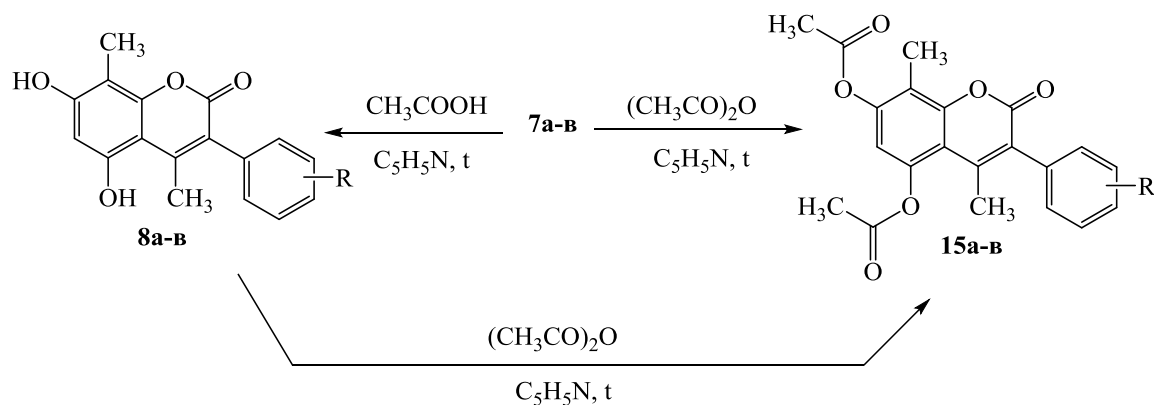


Схема 12

Вероятно, по этой же причине нам не удалось получить и ацетильное производное кислоты **2**.

Ацилирование гидросульфатов 3-арилзамещенных-2-имино-4,8-диметил-2Н-хромен-5,7-диолюв исследовано нами на примере солей **7а-в**.

Однако было обнаружено, что проведение реакции с уксусным ангидридом в присутствии пиридина не приводит к ожидаемым продуктам бисацилирования, а реакция ацилирования сопровождается гидролизом исходных иминиевых солей и продуктами реакций являются соответствующие 3-арилзамещенные 5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-оны **15а-в** (схема 13). Выходы продуктов составили 50-55%.



Где: **7,8,15 а** R=H; **б** R= 4-OCH<sub>3</sub>; **в** R= 3,4-OCH<sub>3</sub>;

Схема 13

Диацетильные производные **15a-в** получены нами также встречным синтезом из полученных ранее соответствующих бензопиран-2-онов **8a-в** действием уксусного ангидрида в пиридине (схема 13).

Состав и строение ацетилированных производных **15a-в** подтверждены данными ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

## *2.2.2 Исследование реакции электрофильного замещения синтезированных соединений*

### *2.2.2.1 Исследование реакции азосочетания*

Исследование реакции азосочетания синтезированных в работе О-гетероциклических соединений представляет интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане, т.к. с одной стороны в состав молекул входят различные по строению и химической природе ароматические фрагменты, а с другой стороны азопроизводные ряда бензопиран-2-онов являются малоописанными соединениями и их синтез, и изучение свойств представляет определенный практический интерес.

В работе нами исследована неописанная ранее в литературе реакция азосочетания 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** с солями диазония различного строения и в различных условиях: в щелочной и водно-спиртовой среде (в присутствии ацетата натрия).

Из структуры соединения **4** очевидно, что реакция азосочетания может проходить как в положение 3, так и в положение 6.

Чтобы исключить возможность протекания реакции по пирановому циклу, реакцию азосочетания проводили в щелочной среде с использованием 10 %-ного водного раствора NaOH. Как известно [2], в этих условиях происходит раскрытие пиранового кольца с образованием соответствующей натриевой соли **16**, и реакция азосочетания должна селективно проходить в бензольное кольцо. По завершению реакции азосочетания реакционную массу подкисляют до pH 3-4, что приводит к рециклизации пиранового кольца с образованием окрашенных азосоединений **18a-д** (схема 14).

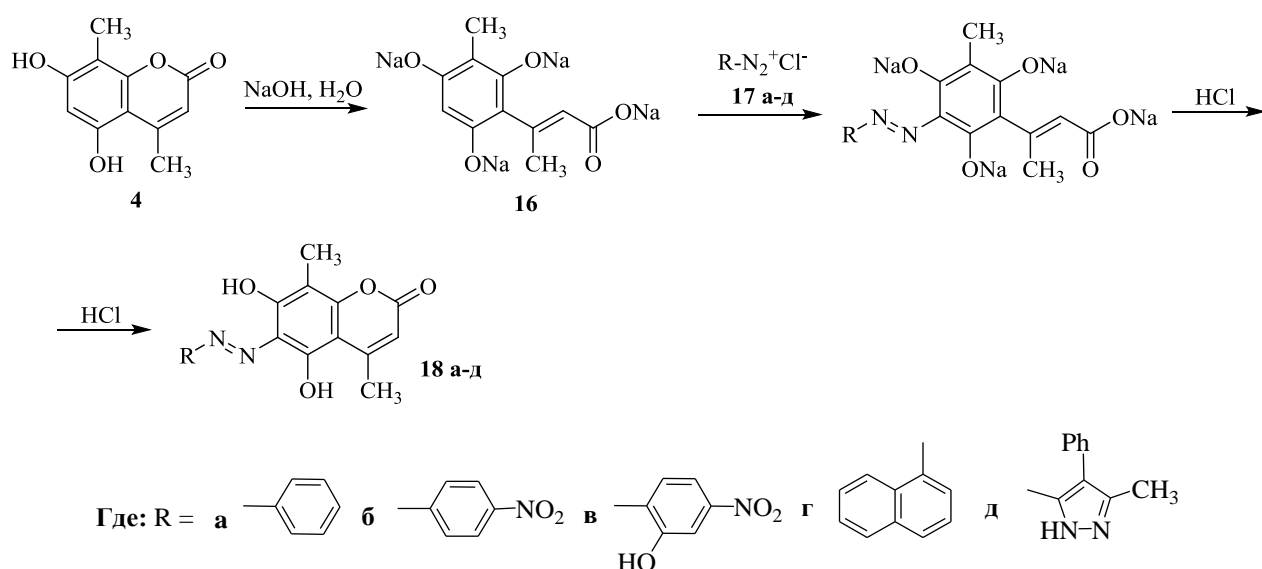


Схема 14

В доказательство того, что реакция азосочетания в щелочной среде протекает через образование линейного продукта (с раскрытием пиранового кольца), нами был проведен следующий эксперимент. Исходное соединение **4** было обработано 10 %-ым водным раствором NaOH, выделенный в результате реакции кристаллический продукт желтого цвета охарактеризован как натриевая соль 3-(2,4,6-тригидрокси-3-метилфенил)-бут-2-еновой кислоты **17**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , имеются четыре синглета: 1,80 м.д. ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2,43 м.д. ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ), 4,80 м.д. ( $\text{H-C=}$ ), 5,40 м.д. ( $\text{H-Ar}$ ). В результате обработки соединения **16** хлоридом п-нитрофенилдиазония **17б** с последующим подкислением из реакционной массы был выделен продукт идентичный соединению **18б**.

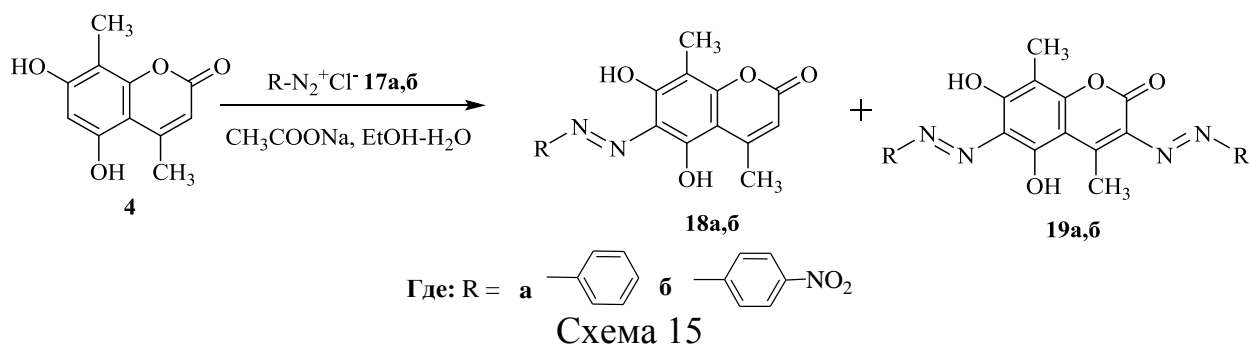
Структуры синтезированных азосоединений **18а-д** установлены на основании данных элементного анализа, ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК и УФ-vis – спектроскопии.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **18а-д**, записанных в ДМСО- $d_6$  имеется характеристичный синглетный сигнал протона пиранового кольца в области 5,90-5,95 м.д. и отсутствует сигнал протона бензольного кольца в области 6-7 м.д., что, на наш взгляд, доказывает, селективность реакции. Также в спектре присутствуют сигналы ароматических протонов диазосоставляющих.

В ЭСП азосоединений **18а-д** наблюдается сдвиг  $\lambda_{\text{max}}$  в длинноволновую часть спектра относительно исходного кумарина **4**, что обусловлено электронными

переходами хромофорной системы синтезированных соединений. Так, максимум поглощения синтезированных азосоединений лежит в области от 380 до 450 нм в отличие от исходного кумарина, максимум поглощения которого составляет 327,8 нм (табл. 4).

В результате изучения реакции азосочетания кумарина **4** с солями диазония **17а,б** в водно-спиртовой среде (в присутствии AcONa) (схема 15) было выявлено, что при соотношении реагентов от 1:1 до 1:2 получается смесь продуктов азосочетания по бензольному и пирановому циклам, разделение которых было проведено с помощью препаративной колоночной хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы хлороформа (в случае соединений **18а** и **19а**) или смеси бензол-этанол 20:1 (в случае соединений **18б** и **19б**), а в качестве неподвижной – силикагеля марки – Silica gel Silpearl. При соотношении реагентов 1:3 удается селективно получить продукты бисазосочетания **19а,б**. В то же время соли диазония **17в-д** не вступают в реакции с кумарином **4** в водно-спиртовой среде в изученных нами условиях, видимо вследствие низкой реакционной способности солей диазония.



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  бисазосоединений **19а,б**, записанных в  $\text{DMSO-d}_6$ , отсутствуют характеристичные сигналы протонов бензольного и пиранового кольца в области 6-7 м.д., что свидетельствует о протекании реакции азосочетания в оба кольца, а также присутствуют сигналы ароматических протонов диазосоставляющих в области 7,5-8,5 м.д.

Известно, что МФГ активно реагирует с солями диазония в кислой и сильнокислой среде, образуя в зависимости от строения диазосоставляющей и

условий реакции моно- или бисазосоединения [251]. Однако нам не удалось провести реакцию азосочетания соединения **4** в подобных условиях (pH=1-5).

Таблица 4.

Выходы, физико-химические характеристики синтезированных соединений **18а-д, 19а,б**

№ соединения	Структурная формула	T <sub>пл</sub> , С°	R <sub>f</sub> <sup>*2</sup>	λ <sub>max</sub> , нм (lgε) <sup>*1</sup>	Выход, %
<b>18а</b>		233-235	0,33 (б)	376,06* (4,44)	75
<b>18б</b>		255-257	0,74 (а)	404,02 (4,48)	85
<b>18в</b>		201-203	0,80 (в)	447,41 (4,06)	83
<b>18г</b>		242-245	0,52 (б)	442,65 (4,22)	86
<b>18д</b>		300-302	0,23 (г)	385,34 (4,46)	81
<b>19а</b>		207-210	0,15 (б)	474,60 (4,08)	60
<b>19б</b>		176-179	0,88 (а)	400,14 (4,37)	65

\* - точка максимума поглощения на спектральных кривых;

\*<sup>1</sup> – Спектры соединений записаны в EtOH;

\*<sup>2</sup> – Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (пластинки Silufol UV-254) в системе растворителей: (а) EtOH – бензол 1:5; (б) хлороформ; (в) Me<sub>2</sub>CO – Et<sub>2</sub>O 1:1; (г) MeOH.

Нами исследована возможность проведения реакции азосочетания кислот **2** и **5** с солями диазония.

Кислота **2** вступает в реакцию азосочетания с солями диазония **17а,б** в условиях  $\text{pH} < 7$ . Анализ полученных в результате реакций осадков методами ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии позволил установить, что основными продуктами реакции являются ожидаемые продукты азосочетания **20а,б** (схема 16). В качестве побочных продуктов реакции зафиксированы соединения **21а,б** и **22а,б**. Образование побочных продуктов реакции можно объяснить происходящим в ходе реакции частичным декарбоксилированием кислоты **2** (продукты **21а,б**) и последующей реакцией азосочетания (продукты **22а,б**).

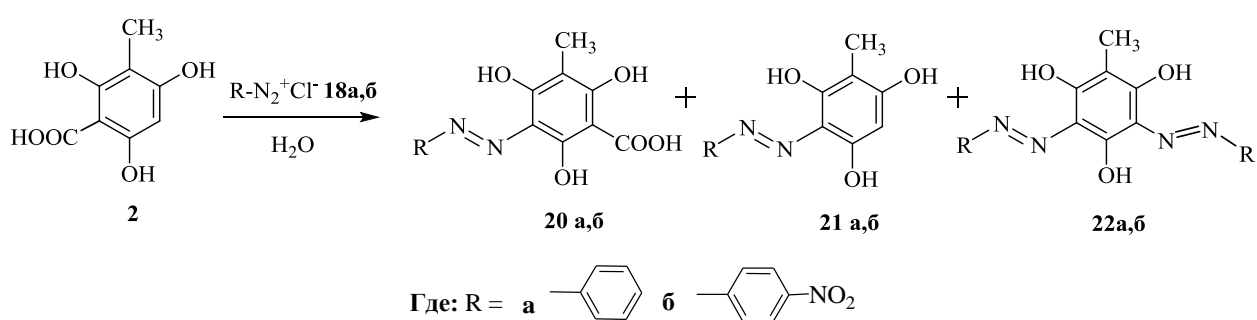


Схема 16

Наличие продуктов **21а,б** и **22а,б** доказано данными ВЭЖХ и масс-спектрометрией с использованием авторских эталонных образцов соединений **21а,б** и **22а,б**.

Соединение **5** не удалось ввести в реакцию азосочетания ни при каких изученных нами условиях, во всех случаях из реакции возвращалась непревращенная кислота **5**.

### 2.2.2.2 Исследование реакции бромирования синтезированных соединений

Известно, что введение атома брома в структуру потенциального биологически активного соединения зачастую оказывает существенное влияние на тип и уровень проявляемой соединением активности. Кроме того, атом брома является, как правило хорошо уходящей группой в реакциях  $\text{S}_\text{N}$  и бромсодержащие соединения могут быть с успехом использованы в синтезе новых производных.

Нами исследованы реакции бромирования неописанных ранее 2*H*-1-бензопиран-2-онов **4,5, 8а-в** и охарактеризованы полученные продукты (схема 17).

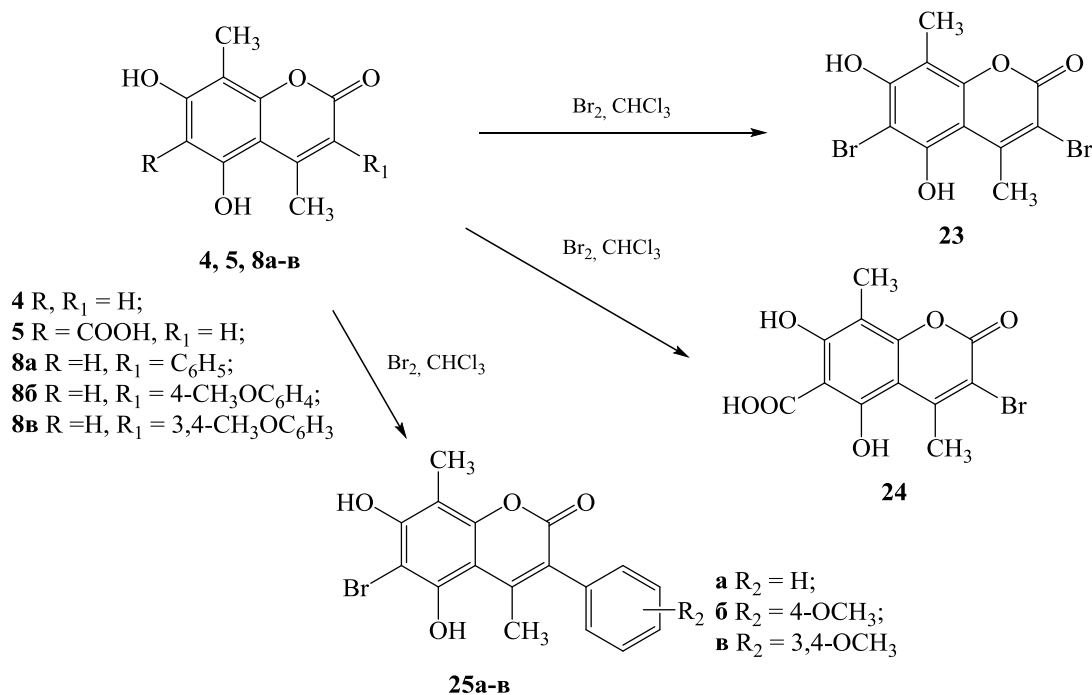


Схема 17

Бромирование 2*H*-1-бензопиран-2-онов **4,5, 8а-в** осуществляли избытком брома в кипящем хлороформе. Выход продуктов бромирования **23, 24, 25а-в** составил 75-80%.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H 3,6-дибром-5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **23**, записанном в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, отсутствуют характеристичные сигналы протонов бензольного и пиранового колец в области 6-7 м.д., что свидетельствует о протекании реакции бромирования в оба кольца.

В спектре ЯМР<sup>1</sup>H 3-бром-5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2*H*-хромен-6-карбоновой кислоты **24** отсутствует протон пиранового кольца при 5,78 м.д.

Для доказательства структуры производных **25а-в**, также можно было бы ограничиться стандартным спектром <sup>1</sup>H ЯМР, в котором, кроме наличия протонов метильных групп в 4 и 8 положениях и протонов арильных заместителей в 3 положении, отсутствует протон в положении 6 (т.к. замещен атомом брома). Однако, синтез соединений **25а-в** позволил нам вернуться к обсуждению структур соединений **7а-в** и **8а-в**. Ранее мы не смогли однозначно решить вопрос о структуре



этих соединений так как протон в положении 6 взаимодействует в двумерном спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР с соседними атомами углерода, что делает эти спектры малоинформативными. При изучении структур соединений **25a-v** методом двумерной спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС ЯМР установлено следующее.

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре соединения **25a** проявились все ожидаемые сигналы, включая сигналы протонов ОН-групп, которые дали узкие линии. Мультиплетами являются только сигналы протонов фенильной группы, остальные сигналы имеют синглетную форму линий. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре обнаружено 15 сигналов атомов углерода. Для всех сигналов в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах отнесение было сделано с помощью двумерной гетероядерной спектроскопии. На рисунке 7 представлен фрагмент спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС.

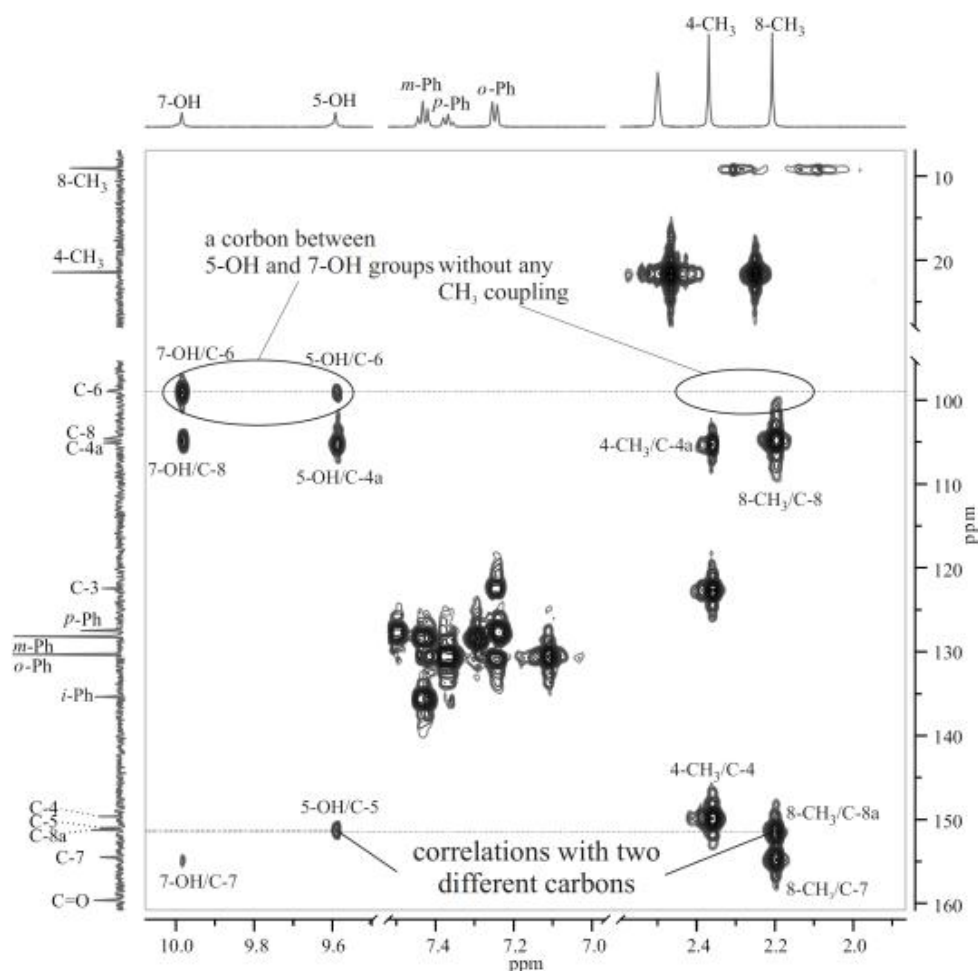


Рис. 7. Фрагмент спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС с отнесением для соединения **25a** в  $\text{DMSO-}d_6$ .

Отнесение протонов метильных группы было сделано на основании количества кросс-пиков со слабополюсными ( $\delta > 145$  ppm) углеродными сигналами, а

именно: метил при пирановом кольце коррелирует только с одним слабопольным атомом углерода (С-4), в то время как метил при бензольном кольце – с двумя (С-5 и С-7 или С-7 и С-8а). Принадлежность сигналов фенильных протонов определена исходя из формы линий. 5-ОН коррелирует с С-4а, при ( $\delta_H/\delta_C$ ) 9.56/105.1 ppm, который взаимодействует с 4-СН<sub>3</sub> при 2.37/105.1 ppm. Оставшийся синглет при 9.95 ppm принадлежит 7-ОН. Сигналы <sup>13</sup>С ЯМР метильных групп и атомов углерода *орто*-, *мета*- и *пара*- положений фенильного заместителя отнесены по кросс-пикам в спектре НМВС, относящимся к прямой константе взаимодействия <sup>1</sup>J атома углерода с соответствующим протоном. С-3 и *ipso*-Ph атомы углерода дают кросс-пики с *орто*- и *мета*- протонами, соответственно. С-8 и С-4а можно различить по двум кросс-пикам со своими соседними СН<sub>3</sub> и ОН группами. Карбонильный атом углерода при 159.6 ppm не показывает ни одного кросс-пика в спектре НМВС, С-7 взаимодействует с 7-ОН и 8-СН<sub>3</sub>, С-4 дает только кросс-пик с 4-СН<sub>3</sub> при 2.37/149.6 ppm. С-8а и С-5 имеют очень маленькую разницу в химических сдвигах, и разрешение двумерного спектра едва позволяет различить относящиеся к атомам кросс-пики (рис. 7)

Ключевым моментом в установлении структуры является обнаружение замещенного атома С-6 при 98,9 ppm, который коррелирует с обеими 5-ОН и 7-ОН группами при 9.56/98.9 и 9.95/98.9 ppm, соответственно, и не взаимодействует с протонами метильной группы, т.е. замещен атомом брома, а метильная группа находится в 8 положении.

Получение вышеприведенных данных, побудило нас вернуться к интерпретации спектров <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС ЯМР соединения **8a**. Единственный слабопольный атом углерода, у которого есть корреляция только с 8-СН<sub>3</sub> - это С-8а. Атом углерода С-5 дает два кросс-пика со своей гидроксильной группой и Н-6, а С-7 дает три кросс-пика со своей гидроксильной группой, Н-6 и 8-СН<sub>3</sub> (рис. 8).

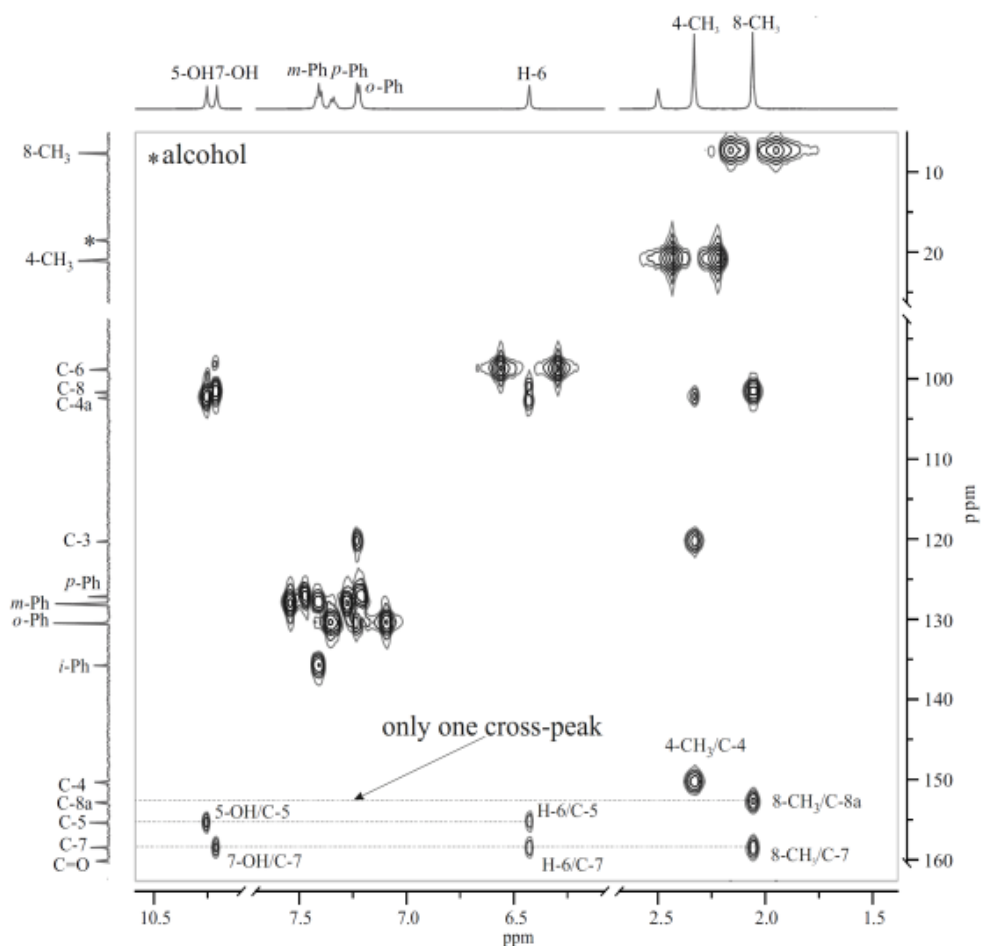
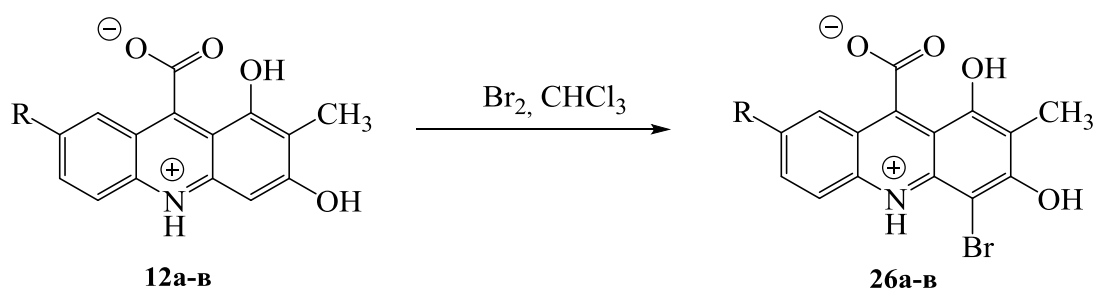


Рис. 8. Фрагмент спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС с отнесением для соединения **8a** в ДМСО- $d_6$ .

В масс-спектрах соединений **23**, **24**, **25a-в** наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие описываемым структурам, а также пики фрагментарных ионов, характерные для соединений подобного строения.

В настоящей работе также была исследована реакция бромирования полигидроксипроизводных акридин-9-карбоновой кислоты **12a-в**. К суспензии соединений **12a-в** в хлороформе порциями прибавляли  $\text{Br}_2$  и далее реакционную массу кипятили до исчезновения выделения паров  $\text{HBr}$  (схема 18). Выход продуктов бромирования **26a-в** составил 65-85%.



Где: **12,26a** R=H; **б** R=Br; **в** R=CH<sub>3</sub>;

Схема 18

Структуры синтезированных соединений **26a-в** охарактеризованы данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР<sup>1</sup>H и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений **26a-в** отсутствуют протоны ароматического кольца МФГ в области 7,18 м.д.

### 2.3 Изучение свойств полученных соединений

#### 2.3.1 Исследование возможности использования синтезированных азосоединений **18a-д** и **19a,б** для колорирования текстильных материалов

Азосоединения **18a-д** и **19a,б** испытаны в качестве дисперсных красителей для крашения полиамидного волокна (капрон), в условиях стандартного крашения дисперсными красителями [252, 253]. Образцы, окрашенные красителями **18a-д** и **19a,б** имеют цвета желто-коричневой гаммы.

Полученные окрашенные образцы исследовали на устойчивость к сухому и мокрому трению ГОСТ 9733.27-83, мокрой обработке ГОСТ 9733.4-83 (MS ISO 105C05) [254].

Устойчивость окраски образцов оценивалась по 5-ти бальной шкале серых эталонов на спектрофотометре Datacolor mod.3880 с помощью пакета программ для решения задач текстильной колористики «Павлин».

Результаты испытаний выкрасок, сделанных азосоединениями **18а-д** и **19а,б** представлены в таблице 5.

Таблица 5

## Устойчивость окрашенных материалов к физико-химическим воздействиям

№ соединения	Устойчивость окрашенных материалов к физико-химическим воздействиям*				
	Цвет окрашенной ткани	Сухое трение	Мокрое трение	Стирка**	Пот
<b>18а</b>	Желто-коричневый	5/5	5/5	4/5/4	5/5/4
<b>18б</b>	Желто-зеленый	5/5	5/5	5/5/4	5/5/4
<b>18в</b>	Темно-коричневый	5/5	5/5	5/5/5	5/5/5
<b>18г</b>	Коричневый	5/5	5/5	5/5/4	5/5/5
<b>18д</b>	Желто-коричневый	5/5	5/5	5/5/4	5/5/5
<b>19а</b>	Красно-коричневый	5/5	5/5	5/5/5	5/5/5
<b>19б</b>	Зелено-коричневый	5/5	5/5	5/5/4	5/5/4

\* – оценка проводилась по 5- балльной шкале серых эталонов.

\*\* – в случае сухого и мокрого трения первая цифра соответствует оценке изменения первоначальной окраски окрашенного образца, вторая цифра соответствует оценке степени закрашивания белого хлопкового волокна. В случае мокрых обработок первая цифра соответствует оценке изменения первоначальной окраски окрашенного образца, вторая цифра соответствует оценке степени закрашивания белого материала из того же волокна, третья цифра соответствует оценке степени закрашивания смежной вискозной ткани

Как видно из приведенных в таблице 5 данных образцы, окрашенные синтезированными азосоединениями **18а-д** и **19а,б** обладают высокой устойчивостью к сухому и мокрому трению, мокрым обработкам (4-5 баллов).

### 2.3.2 Спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений

Люминесценцией называется выделение энергии в виде электромагнитного излучения (т.е. света) при переходе молекулы из возбужденного состояния в основное. Поскольку в возбужденном состоянии электрон, перешедший на высший уровень, либо сохраняет тот спин, который был у него в основном состоянии (так

называемое синглетное возбужденное состояние, рис. 9б), либо изменяет его на противоположный (так называемое триплетное возбужденное состояние, рис. 9в) то и процесс излучения может происходить с сохранением или изменением спина электрона (иначе, с сохранением или изменением мультиплетности). В первом случае процесс излучения называется флуоресценцией, во втором – фосфоресценцией [255].

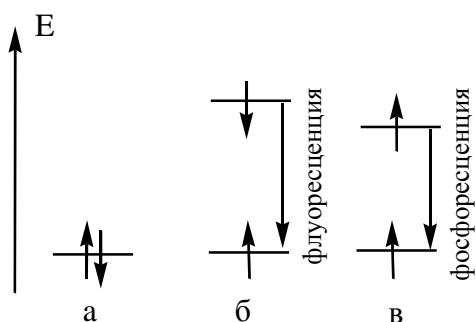


Рис. 9 Электронные переходы при люминесценции

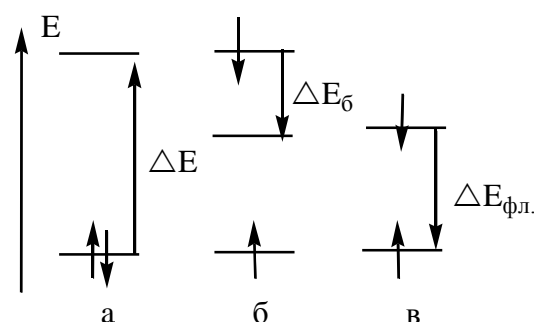


Рис. 10 Уровни энергии при поглощении и люминесценции

Как правило, при люминесценции молекула излучает фотон меньшей энергии, чем поглощенный при возбуждении, так как часть поглощенной энергии расходуется на внутримолекулярные процессы и, в конечном счете, передается окружающей среде в виде тепла (так называемые безызлучательные переходы) рис. 10, (где  $\Delta E$  – энергия возбуждения,  $\Delta E_б$  – энергия безызлучательного перехода,  $\Delta E_ф = \Delta E - \Delta E_б$  – энергия флуоресценции). Но поскольку фотонам меньшей энергии соответствуют световые лучи больших длин волн, практически люминесценция заключается в преобразовании световых лучей в более длинноволновые.

В соответствии с законом Стокса полоса флуоресценции в спектре примыкает к полосе поглощения со стороны длинных волн. Форма кривой люминесценции зеркально-симметрична относительно кривой поглощения (рис.11), а величина ее относительного смещения  $\Delta\lambda_{\max}$  называется стоксовым сдвигом. Измеряется в обратных сантиметрах, реже в нанометрах, в силу нелинейной зависимости энергии фотона от длины волны [255].

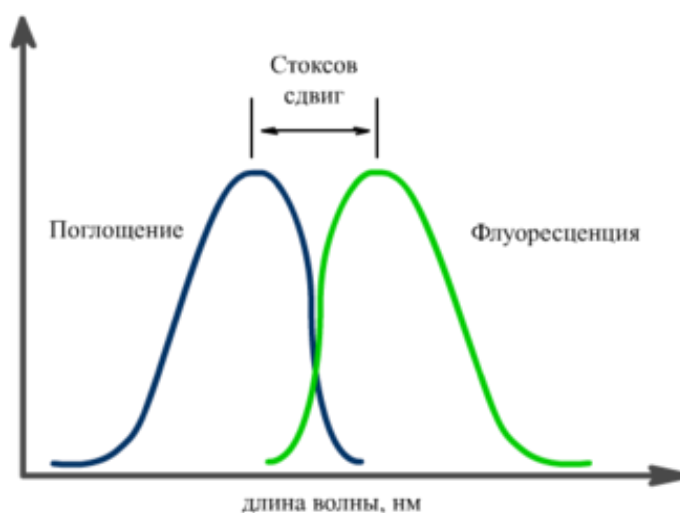


Рис. 11 Закон зеркальной симметрии спектров поглощения и флуоресценции.

Его величина обычно колеблется в пределах 50-70 нм для соединений, молекулы которых в фотовозбужденном состоянии не претерпевают структурных изменений. Большее значение величины стоксова сдвига свидетельствует о перестройке молекулы в возбужденном состоянии, обусловленной переносом протона, или возникновением более плоской конфигурации [255].

Особенно интересным случаем флуоресценции является преобразование поглощенных УФ-лучей в лучи видимой части спектра. Если этим свойством обладают соединения, поглощающие в видимой части спектра, т.е. обычные красители, то это приводит к значительному возрастанию яркости окраски. Такие красители называются флуоресцентными. Если же флуоресцентными свойствами обладают бесцветные (т.е. не поглощающие в видимой области) соединения, то они могут использоваться в качестве флуоресцентных (оптических) отбеливателей.

Важными характеристиками люминесцентных веществ, определяющими возможность использовать их в качестве органических люминофоров, являются электронные спектры, квантовый выход и в ряде случаев продолжительность свечения.

Квантовый выход представляет собой отношение числа излученных квантов к числу поглощенных и является своего рода коэффициентом полезного действия люминофора.

Наибольший практический интерес в качестве органических люминофоров из всех известных 2*H*-1-бензопиран-2-онов представляют 7-оксипроизводные. Благодаря этому свойству кумарины нашли широкое применение в качестве оптических отбеливателей [256], для создания активных сред перестраиваемых лазеров [257,258], люминесцентных меток и сенсоров на различные аналиты [259-263]. Производные кумарина также представляют интерес в плане создания фотохромных материалов [264].

Люминесцентные свойства 2*H*-1-бензопиран-2-онов определяются относительным расположением низших электронно-возбужденных состояний  $\pi\pi^*$ - и  $\pi\pi^*$ -типа. Незамещенный, кумарин не флуоресцирует - он имеет нижнее возбужденное синглетное состояние  $\pi\pi^*$ -типа с энергией 3,4 эВ [265].

В связи с вышесказанным, в работе впервые исследованы абсорбционно-люминесцентные характеристики синтезированных полифункциональных 2*H*-1-бензопиран-2-онов 4,5,8а,14а,15а,23,24,25а, гидросульфатов 3-арилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2*H*-хромен-5,7-диолов 7а,7ж, а также исходного МФГ 1.

Для изучаемых веществ определялись: спектральное распределение коэффициента экстинкции, форма спектра люминесценция и квантовый выход люминесценции.

При изучении спектров поглощения и эмиссии оказалось, что соединения 7а,7ж,23,25а характеризуются изменением формы спектра поглощения при разбавлении. В случае соединений 7а и 7ж, находящихся в солевой форме, наиболее вероятной причиной этого является их гидролиз. Для соединений 23 и 25а можно допустить возможность распада агрегатов при разбавлении раствора на мономерную форму. Растворы перечисленных выше соединений характеризуются слабой люминесценцией (условный квантовый выход составляет 1-6%).

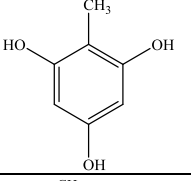
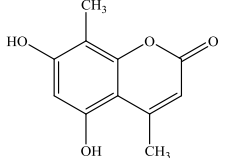
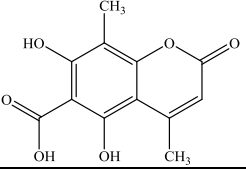
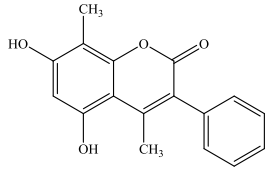
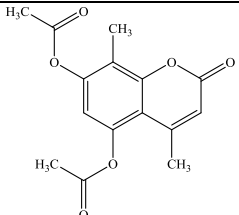
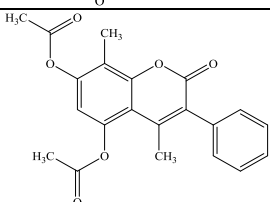
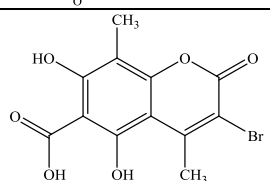
Наибольший интерес представляло изучение соединений 5,8а,14а,15а,24, спектры, поглощения которых не изменяют свою форму при разбавлении. Изучение абсорбционно-люминесцентных характеристик указанных соединений позволило установить влияние заместителей на их абсорбционно-люминесцентные свойства.



Данные по абсорбционно-люминесцентным свойствам рассмотренных соединений сведены в таблицу 6.

Таблица 6

Фотофизические характеристики синтезированных соединений с постоянным спектром поглощения<sup>1</sup>

№	Структура	Q, % <sup>2</sup>	$\lambda_{\text{abs}}$ , нм	$K_{\text{ext}} (\lambda_{\text{max}} (\text{abs})),$ л/(моль·см)	$\lambda_{\text{em}}$ , нм	0-0 переход, нм	$\nu_{\text{ss}}$ , нм
1		0,5	273	778	-	-	-
4		14	327	11947	456	384	129
5		38	345	10107	485	402	140
8a		0,5	338	12600	-	-	-
14a		0,6	285	10590	-	-	-
15a		0,6	297	14450	-	-	-
24		9,5	357	11744	494	416	137

<sup>1</sup> Спектры синтезированных соединений записаны в этаноле с концентрациями  $10^{-8}$ – $10^{-5}$  моль/л.

<sup>2</sup> В качестве стандартов для измерения квантового выхода использовали растворы: п-терфенила (Q = 0.90), фенилфенилоксазола (Q = 0.91), антрацена (Q = 0.27), 1,4-бис-(5-фенилоксазол-2-ил)бензола (Q = 0.98) и родамина 6Ж (Q = 0.94).

Спектр электронного поглощения МФГ **1** в спирте состоит из слабой полосы с максимумом 273 нм, более интенсивного плеча с максимумом в районе 224 нм и интенсивной полосы с максимумом 204 нм (рис. 12). Также в спектре поглощения присутствуют несколько широких полос малой интенсивности в области 300-600 нм. Наличием последних обусловлен коричневый цвет порошка **1**. МФГ **1** практически не люминесцирует.

При переходе от МФГ **1** к 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-ону **4** спектр электронного поглощения трансформируется: сохраняется положение и интенсивность коротковолновой полосы с максимумом 204 нм, интенсивность плеча в районе 224-227 нм несколько возрастает, полоса с максимумом 273 нм смещается в коротковолновую область на 10 нм, появляется широкая колоколообразная полоса с максимумом 328 нм. Величина коэффициента экстинкции в области спектра 250-400 нм на 1-2 порядка превышает соответствующую величину характерную для МФГ **1**.

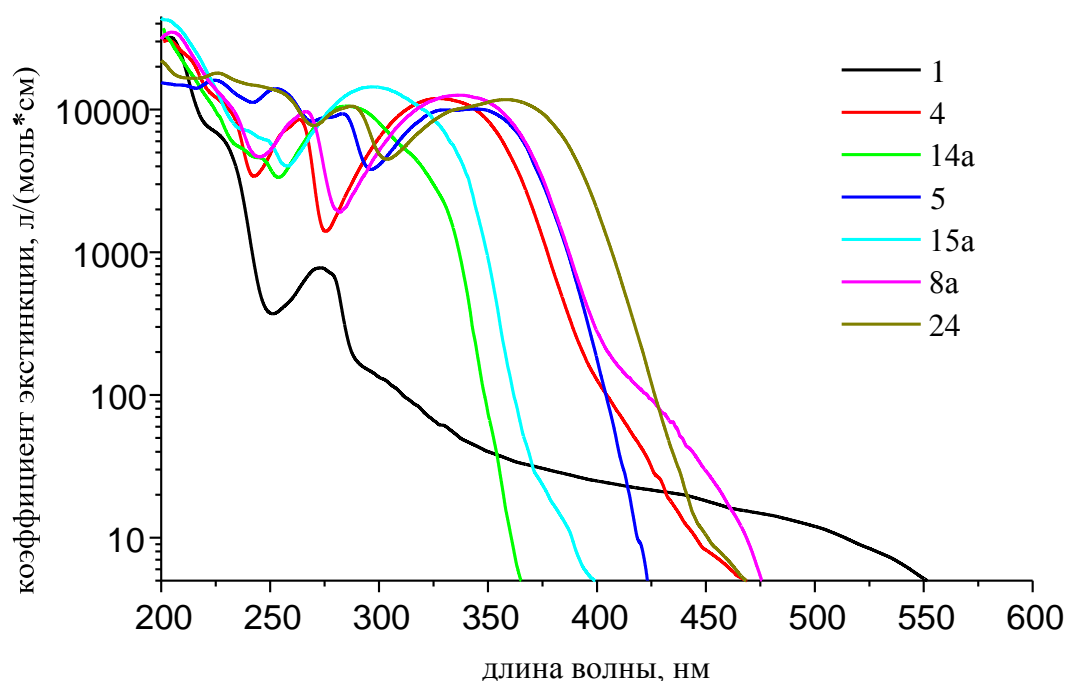


Рис. 12. Спектральное распределение коэффициента экстинкции.

5,7-Дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он **4** люминесцирует (456 нм) при возбуждении в длинноволновой области (328 нм), квантовый выход люминесценции составляет 14%.

Известно, что введение различных заместителей в кумарины вызывает смещение спектров поглощения и люминесценции, а также способно увеличивать интенсивность высвечивания [255]. Поэтому представляло интерес установить влияние заместителей на абсорбционно-люминесцентные свойства соединений.

Наличие карбоксильной группы в 6 положении (соединение **5**) приводит к батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения, сопровождающемуся расщеплением полосы (рис.12). В коротковолновой области спектра также наблюдается трансформация полос. Квантовый выход люминесценции соединения **5** возрастает до 38%. Положение 0-0 перехода, по сравнению с соединением **4**, смещается в красную область спектра на 18 нм (табл. 6, рис. 13). Бромирование соединения **5** (соединение **24**) приводит к дальнейшему батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения, ее расщепление при этом сохраняется (рис. 12). Положение 0-0 перехода смещается еще на 14 нм в красную область спектра (табл. 6, рис. 13), но квантовый выход люминесценции понижается до 9,5%.

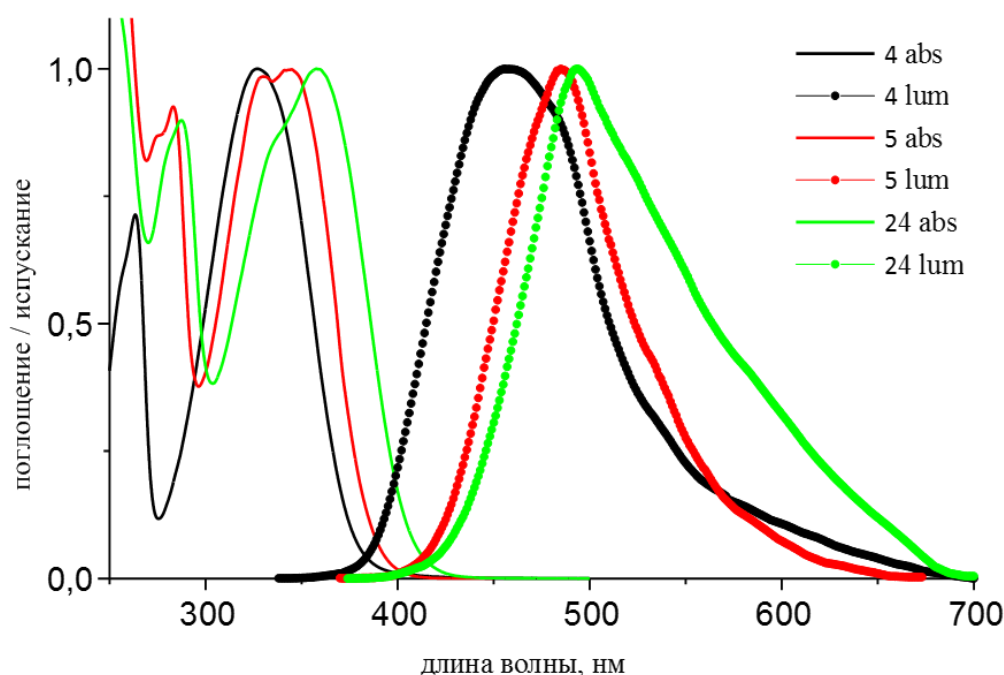


Рис. 13. Нормированные спектры поглощения и люминесценции для соединений **4, 5, 24**.

Введение в 3 положение 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она фенилзамещенного фрагмента (соединение **8a**) смещает длинноволновый максимум до 338 нм, в остальном форма спектра мало изменяется по сравнению с соединением **4** (рис. 12). Однако полученное соединение **8a** характеризуется очень малой эффективностью люминесценции – квантовый выход не превышает 1%.

O-Ацилирование 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** (соединение **14a**) сопровождается гипсохромным сдвигом длинноволновой полосы поглощения, максимум которой приходится на 285 нм (рис. 12). Полоса с максимумом 263 нм практически исчезает. Соединение **14a** очень слабо люминесцирует, квантовый выход люминесценции не превышает 1%. O-ацилирование 3-фенил замещенного 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **8a** (соединение **15a**) также сопровождается гипсохромным сдвигом длинноволновой полосы поглощения, однако этот сдвиг меньше, чем в предыдущем случае – максимум полосы поглощения приходится на 297 нм (рис. 12). Соединение **15a** также практически не люминесцирует, квантовый выход люминесценции не превышает 1%.

Таким образом, показано, что введение различных заместителей в 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он позволяет управлять смещением длинноволновой полосы поглощения как батохромно, так и гипсохромно. Наивысший квантовый выход (38%) достигнут при введении карбоксильной группы в положение 6. Дальнейшее бромирование полученного соединения приводит к снижению квантового выхода до 9.5%. 3-фенил замещенные и/или O-ацильные производные 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она практически не люминесцируют.

## 2.4 Компьютерный анализ биологических характеристик некоторых синтезированных соединений

С давних лет человечество мечтает о создании такого лекарственного препарата, который при действии на организм обладал бы максимальной избирательностью, благодаря чему не только эффективно устраняется причина болезни, но не возникают нежелательные побочные эффекты.

В то же время, весь накопленный к настоящему моменту опыт медицинской химии и фармакологии свидетельствует об отсутствии абсолютной специфичности действия известных лекарственных веществ: все они способны вызывать многообразные фармакологические эффекты, часть которых используется для терапии определенной патологии, а другие являются причиной побочного действия и токсичности.

В процессе исследования нового вещества характеристики спектра его биологической активности выделяются не сразу: некоторые эффекты обнаруживаются уже при первом тестировании *in vitro*, другие – при изучении его действия на экспериментальных животных, третьи – при проведении клинических испытаний и последующем использовании препарата в медицинской практике [266]. Так, например, [267], препарат ацетазоламид сначала использовался в качестве диуретика, а в последствии он стал использоваться в качестве антиэпилептического агента; силденафил (виагра) прежде исследовался, как средство против высокого давления, но сейчас широко используется для лечения мужской половой дисфункции.

Ни одно химическое соединение невозможно исследовать экспериментально на все известные виды активности [268]. На сегодняшний день реальная возможность комплексного исследования биологической активности веществ – развитие новых технологий компьютерного прогнозирования и их применение к оценке вероятных видов активности химических соединений с последующим тестированием изучаемых веществ в соответствии с результатами прогноза.

При этом при поиске новых соединений-лидеров и оптимизации их структуры руководствуются принципом: сходные по строению вещества должны проявлять сходную биологическую активность.

Наиболее важными параметрами соединения-лидера, с точки зрения возможности удачной его оптимизации в активное, селективное, орально биодоступное и нетоксичное лекарство, являются молекулярная масса и липофильность.

Некоторые исследователи определяют соединение-лидер, если оно отвечает «правилу пяти» Липински [269,270], которое требует, чтобы лекарство имело:

- молекулярную массу (MW) не более 500;
- липофильность ( $\log P$ )  $< 5$ ;
- число доноров водородной связи в молекуле (Hd) не выше пяти и не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка числа акцепторов водородной связи – Ha);
- число нетерминальных вращающихся связей (RotB)  $< 10$ .

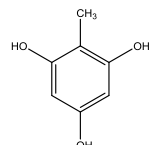
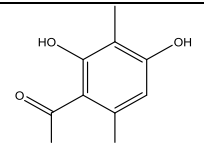
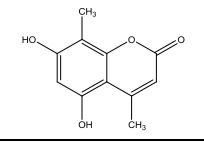
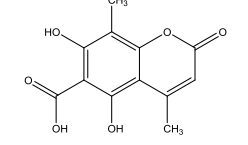
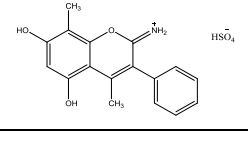
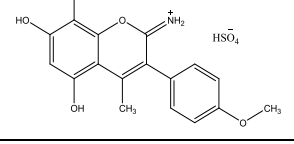
Совокупность рассчитанных дескрипторов определяет потенциальные фармакокинетические свойства соединений. Если два или более из этих требований не будут соблюдены, то полученное соединение не достигнет своей фармакологической цели.

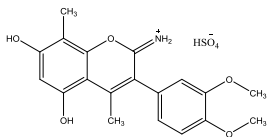
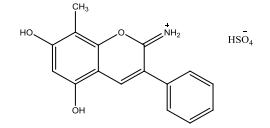
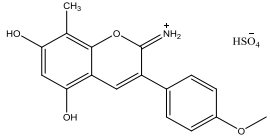
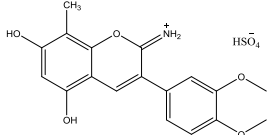
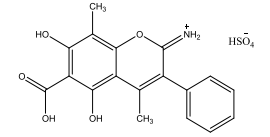
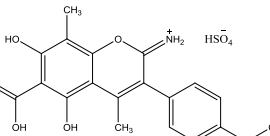
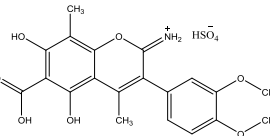
С помощью программного обеспечения *ChemoSoft (Chemical Diversity Labs, Inc.)* нами были рассчитаны молекулярные дескрипторы новых синтезированных в настоящей работе полифункциональных O,N-гетероциклических соединений (табл. 7) [271].

Совокупность рассчитанных дескрипторов показало, что у выбранных соединений молекулярная масса изменяется в пределах от 205 до 341. Для всех соединений значения суммы доноров и акцепторов водородной связи (Ha и Hd) соответствуют критериям Липински, а также удовлетворяют условию концепции lead-like по числу нетерминальных вращающихся связей [259].

Таблица 7

Значения компьютерного прогноза биофизических характеристик новых полифункциональных О,N-гетероциклических соединений на основе МФГ и КМФГ

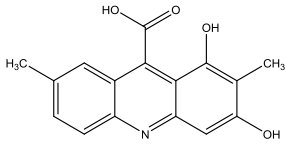
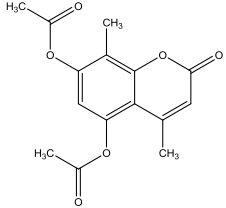
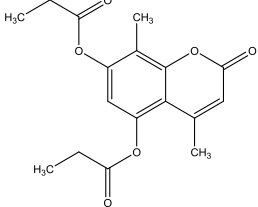
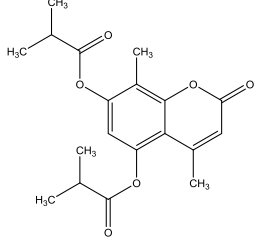
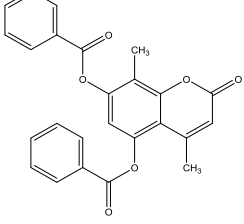
№	Структура	BBB <sup>1</sup>	HIA <sup>2</sup>	PPB <sup>3</sup>	LogP <sup>4</sup>	MW <sup>5</sup>	Ha <sup>6</sup>	Hd <sup>7</sup>	RotB <sup>8</sup>	Rat IV LD50 (mg/kg) <sup>9</sup>	Rat Oral LD50 (mg/kg) <sup>10</sup>
										Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1		-	+	+	1.74	140.14	3	3	0	123,600	784,100
										4	4
2		-	-	-	1.5	184.147	5	4	1	348,300	977,600
										5	4
4		-	+	+	2.44	206.197	4	2	0	62,230	1276,000
										4	4
5		-	+	-	1.733	250.206	6	3	1	121,000	1698,000
										4	4
7a		+	+	-	3.063	281.311	4	3	1	75,510	1570,000
										4	4
76		+	+	+	3.12	311.337	5	3	2	80,220	1685,000
										4	4

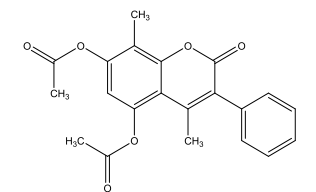
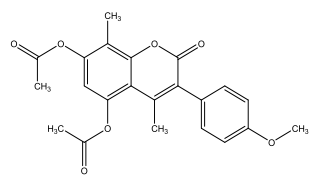
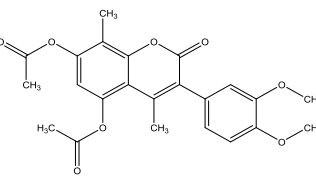
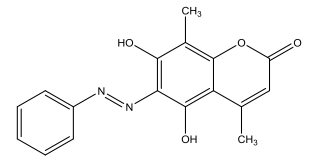
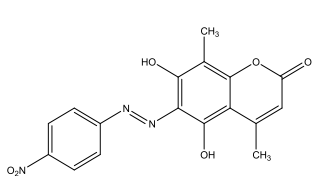
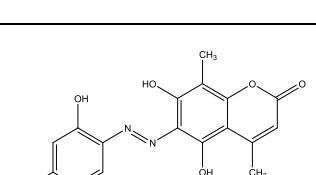
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
7Б		+	+	+	2.71	341.363	6	3	3	80,470	2073,000
										4	5
7Г		-	+	-	2.69	267.28	4	3	1	58,750	1068,000
										4	4
7Д		+	+	+	2.74	297.31	5	3	2	107,500	1344,000
										4	4
7е		+	+	+	2.33	327.34	6	3	3	92,210	1267,000
										4	4
7Ж		-	+	+	2.36	325.32	6	4	2	117,400	1775,000
										4	4
7З		-	+	+	2.41	355.35	7	4	3	108,900	2589,000
										4	5
7И		-	+	+	2.00	385.37	8	4	4	138,300	2512,000
										4	5





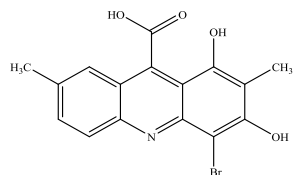
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8г		+	+	+	3.79	268.27	4	2	1	108,300	1315,000
										4	4
8д		+	+	+	3.84	298.29	5	2	2	284,900	1111,000
										4	4
8е		-	+	+	3.43	328.32	6	2	3	250,100	1067,000
										4	4
10		+	+	+	0.746	227.239	3	2	0	69,870	444,000
										4	4
12a		-	+	+	3.32	269.26	5	3	1	198,300	1500,000
										4	4
12б		-	+	+	4.11	348.15	5	3	1	391,300	1383,000
										5	4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>12b</b>		-	+	+	3.75	283.28	5	3	1	253,200	1702,000
										4	4
<b>14a</b>		+	+	-	1.775	290.271	6	0	4	45,460	3458,000
										4	5
<b>14f</b>		+	+	-	3.112	318.325	6	0	6	54,160	2683,000
										4	5
<b>14b</b>		+	+	-	3.6	346.379	6	0	6	49,750	3231,000
										4	5
<b>14r</b>		-	+	+	6.407	414.413	6	0	6	54,980	3944,000
										4	5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>15a</b>		+	-	-	3.498	366.369	6	0	5	64,290	1792,000
										4	4
<b>15b</b>		+	-	-	3.555	396.395	7	0	6	44,030	1831,000
										4	4
<b>15b</b>		-	-	+	3.145	426.421	8	0	7	52,070	2017,000
										4	5
<b>18a</b>		+	+	+	4.353	310.309	6	2	2	41,770	1387,000
										4	4
<b>18b</b>		-	-	+	4.311	355.306	9	2	3	35,690	2209,000
										3	5
<b>18b</b>		-	+	+	4.02	371.305	10	3	3	64,530	1662,000
										4	4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
18г		+	-	+	5.512	360.369	6	2	2	50,370	790,900
										4	4
17Д		-	-	+	4.803	390.399	8	3	3	103,100	2183,000
										4	5
19a		-	+	+	6.472	414.421	8	2	4	57,890	1680,000
										4	4
19б		-	-	+	6.39	504.415	14	2	6	47,810	2099,000
										4	5
20a		-	+	+	3.205	288.259	7	4	3	254,800	2270,000
										4	5
20б		-	-	-	3.164	333.256	10	4	4	209,900	1120,000
										4	4
23		+	+	+	3.707	363.989	4	2	0	64,660	1278,00
										4	4



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
26в		-	-	+	4.28	362.18	5	3	1	195,500	1693,000
										4	4

- 1 BBB - проникновению через гематоэнцефалический барьер
- 2 HIA - проникновения через стенки желудочно-кишечного тракта
- 3 PPB - связывание с белками плазмы крови
- 4 logP - липофильность
- 5 MW - молекулярную массу ( )
- 6 H<sub>a</sub> - числа акцепторов водородной связи
- 7 H<sub>d</sub> - число доноров водородной связи в молекуле
- 8 RotB - число нетерминальных вращающихся связей
- 9 Rat IV LD50 (мг/кг) - острая токсичность при внутривенном способе введения
- 10 Rat Oral LD50 (мг/кг) - острая токсичность при оральном способе введения

Из таблицы 7 видно, что для некоторых азосоединений **18г**, **19а,б** и **5,7-**дибензоилокси-4,8-диметилхромен-2-она **14г** значение липофильности превышают значения допустимые для соединений лидеров, что в некоторой степени может ослабить их эффект.

С помощью компьютерной программы *ChemoSoft™ (Chemical Diversity Labs, Inc.), Smart Mining v1.01*, на основе нейронно-сетевого моделирования и построения самоорганизующихся карт Кохонена определена вероятная способность или не способность синтезированных в работе соединений к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ, BBB), проникновения через стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, HIA), связывание с белками плазмы крови (СБП, PPV).

ГЭБ регулирует прохождение различных веществ между током крови и мозгом и обладает высокой избирательной проницаемостью. Барьер предотвращает проникновение вредных веществ из крови в мозг и активно выводит их в том случае, если они каким-то образом попали в мозг. ГЭБ играет важную роль в патологии таких заболеваний, как инсульты, микробные инфекции, черепно-мозговые травмы, нейродегенеративные заболевания, которые, в свою очередь, могут приводить к изменениям проницаемости ГЭБ. С другой стороны, ГЭБ непроницаем для многих лекарственных препаратов, что может служить препятствием при лечении заболеваний [272]. В связи с этим поиск новых лекарственных препаратов, обладающих способностью проникать через ГЭБ и оказывать терапевтический эффект остается важной и актуальной.

Способность лекарственных веществ проходить через ГЭБ, обозначенная как (BBB+) и является одним из важнейших свойств соединений, действующих на центральную нервную систему (ЦНС).

Имеющиеся в литературе данные показывают, что основными факторами, влияющими на проницаемость веществ через ГЭБ, являются стерические взаимодействия, липофильность и способность соединений к образованию водородных связей [273].



По результатам проведенных расчетов (табл. 7, рис. 14) вероятностью проницаемости через ГЭБ обладают 20 соединений, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных соединений, пригодных для изучения функциональной модуляции биологических мишеней, локализованных в центральной нервной системе (ЦНС). Способность соединений проникать через ГЭБ, вероятно, связана с высокой их липофильностью, так, например, при введении в молекулу соединения карбоксильной группы приводит к потере способности проникать через ГЭБ. К сожалению корреляции, между способностью проникать через ГЭБ и  $\text{LogP}$  в настоящих расчетах выявлено не было.

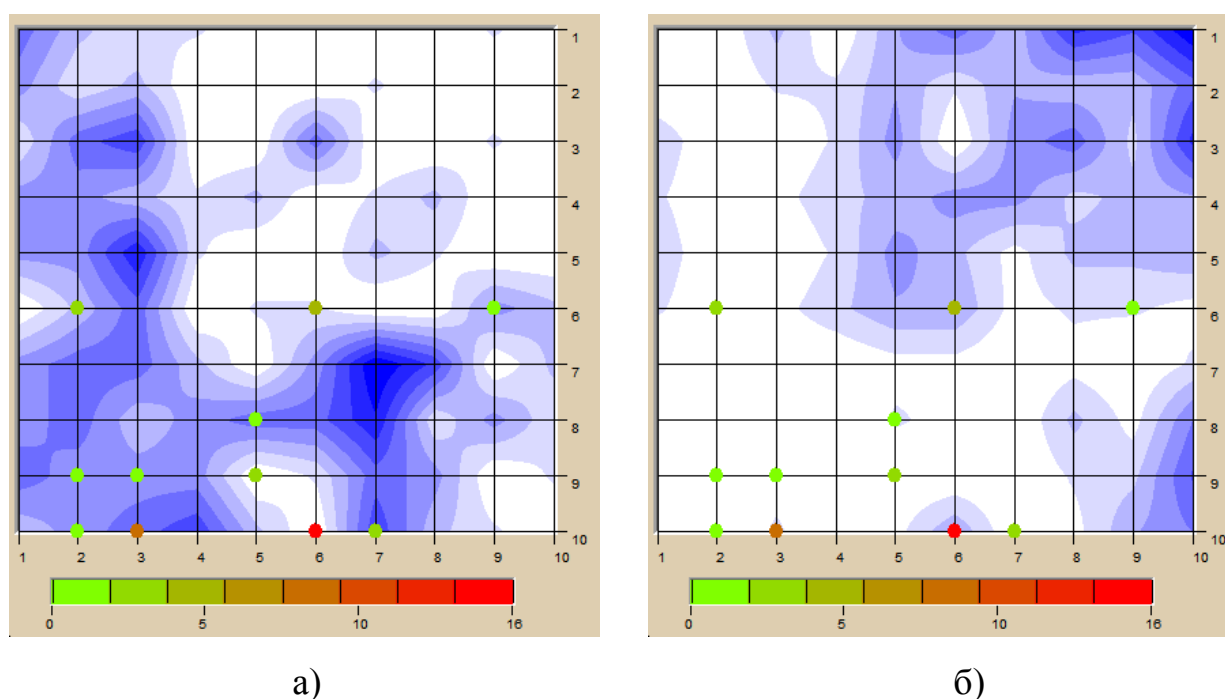
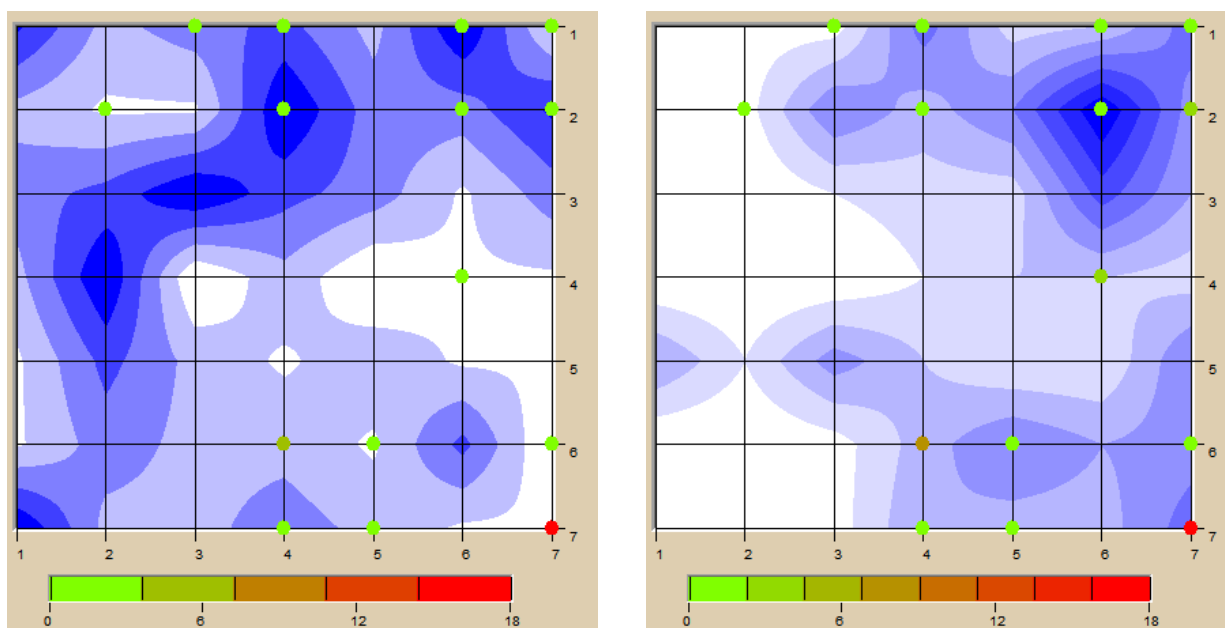


Рис. 14 Распределение представителей библиотеки а) отрицательная проницаемость через ГЭБ; б) положительная проницаемость через ГЭБ

Проницаемость веществ, в частности биологически-активных соединений, через стенки желудочно-кишечного тракта является одним из способов попадания вещества в общий кровоток и распределения его по всему организму. Проницаемостью через стенки ЖКТ обладают 39 исследованных соединений (табл. 7, рис. 15), что характеризует их как потенциальных кандидатов в энтеральные лекарственные препараты.



а)

б)

Рис. 15 Распределение представителей библиотеки а) отрицательная проницаемость через ЖКТ; б) положительная проницаемость через ЖКТ.

Связывание биологически-активного соединения с белками плазмы крови имеет важное фармакокинетическое и фармакодинамическое значение, поскольку лишь несвязанное с компонентами крови вещество способно свободно диффундировать через биологические мембраны и достигать места фармакологической активации, вызывая терапевтический эффект. Степень и интенсивность связывания оказывают существенное влияние на фармакологические свойства препарата, длительность действия и концентрацию активного препарата в биологических жидкостях и на рецепторном участке [274].

Способностью связывания с белками плазмы крови обладают 39 исследованных соединений (табл. 7, рис. 16).

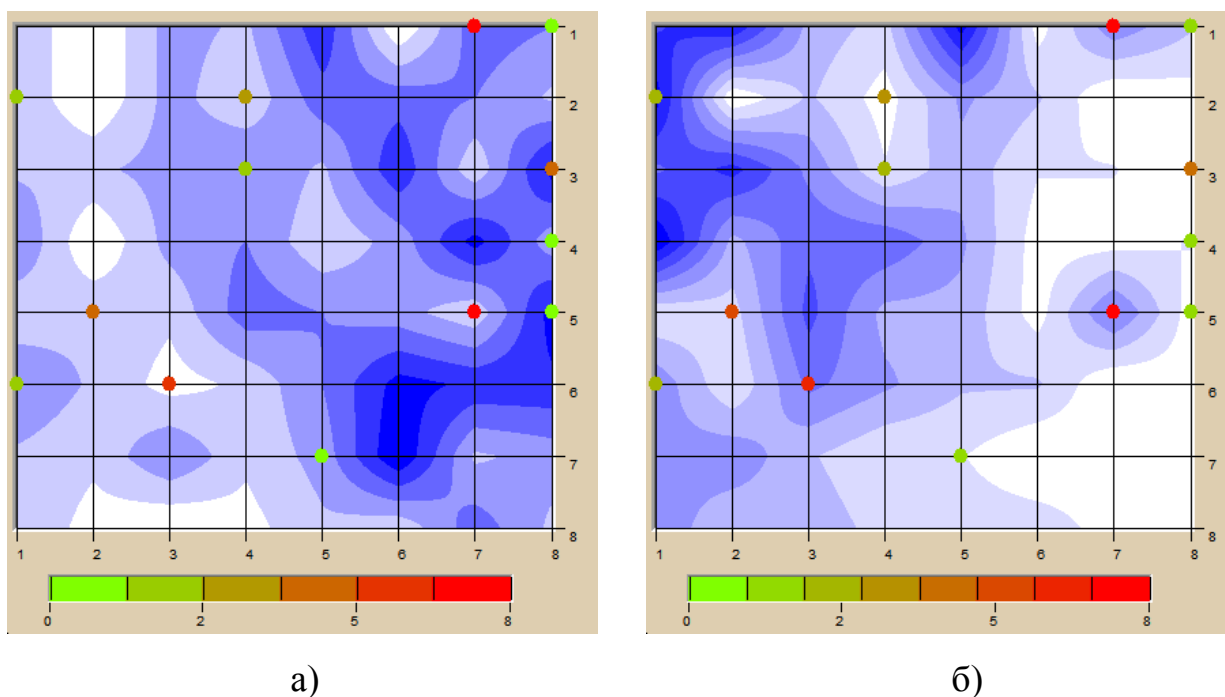


Рис. 16 Распределение представителей библиотеки а) отрицательное связывание СБП; б) положительное СБП.

Для предварительного прогноза биологической активности синтезированных соединений было проведено компьютерное моделирование с помощью системы *PASS* (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) прогнозирующая по структурной формуле химического вещества 900 видов биологической активности, включающих основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность. Работа системы *PASS* основана на анализе зависимостей «структура-активность» для веществ из обучающей выборки, содержащей более 45000 разнообразных биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения). Биологическая активность в системе *PASS* описывается качественным образом (наличие/отсутствие). Выдаваемые результаты прогноза помимо названий активности включают в себя оценки вероятностей наличия ( $P_a$ ) и отсутствия каждой активности ( $P_i$ ), имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице.

По результатам апробации система PASS позволяет получать среднюю точность прогноза равную 85 % [268]. При использовании данной системы для исследования биологической активности веществ экономическая эффективность превышает 500 % [275], а при сравнении компьютерного предсказания биологической активности с оценками экспертов (специалистов в области медицинской химии и фармакологии) система PASS обеспечивает увеличение более чем в 3 раза точности прогноза при существенно меньшем числе отказов от прогноза [275]. Система PASS постоянно развивается и дополняется.

Таким образом, используя систему PASS можно уже на стадии планирования синтеза выявлять заведомо интересные соединения и отказываться от синтеза соединений, не отвечающих критериям биологического скрининга. При этом методика получения результатов скрининга достаточно проста и доступна в режиме On-line зарегистрированным пользователям на сервере PharmaExpert [276].

В тоже время, анализируя полученные по системе PASS результаты нужно понимать, что качественная оценка биологической активности основывается на сравнении структурноподобных элементов соединений. В отдельных случаях это может привести к не совсем корректным выводам. Так, например, наличие в структуре молекулы нитро или аминогруппы прогнозирует высокую вероятность таких нежелательных свойств как мутагенность, тератогенность, нейротоксичность.

Объектами для биологического скрининга в данной работе явились некоторые, наиболее интересные по своему строению полифункциональные 2*H*-1-бензопиран-2-оны, синтезированные в настоящей работе (табл. 8-11).

Вероятность наличия различных биологических активностей 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** и продуктов его О-ацилирования **14а-г**

Структура Виды биоактивности	<b>4</b>		<b>14а</b>		<b>14б</b>		<b>14в</b>		<b>14г</b>	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,889	0,007	0,758	0,047	0,773	0,042	0,796	0,034	0,763	0,045
Membrane integrity agonist	0,880	0,016	0,712	0,053	0,678	0,059	0,513	0,098	0,652	0,063
Antiseptic	0,844	0,004	0,734	0,005	0,484	0,014	0,389	0,023	0,775	0,004
Kidney function stimulant	0,826	0,002	0,733	0,005	0,748	0,005	0,697	0,010	0,750	0,005
Chlordecone reductase inhibitor	0,829	0,015	0,608	0,059	0,630	0,055	0,441	0,098	0,678	0,044
Lipid peroxidase inhibitor	0,805	0,003	0,785	0,004	0,725	0,005	0,632	0,007	0,660	0,006
Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor	0,759	0,008	0,429	0,063	0,418	0,067	0,316	0,117	0,206	0,062
Antiseborrheic	0,757	0,027	0,800	0,019	0,638	0,048	0,687	0,040	0,399	0,093
Peroxidase inhibitor	0,736	0,009	0,359	0,057	0,318	0,063	0,348	0,058	0,435	0,047
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,761	0,036	0,622	0,082	0,604	0,089	0,702	0,054	0,717	0,049
Antiinflammatory	0,710	0,015	0,766	0,009	0,770	0,009	0,681	0,018	0,741	0,011
Respiratory analeptic	0,695	0,015	0,800	0,008	0,683	0,016	0,570	0,026	0,740	0,012
Spasmolytic, urinary	0,684	0,012	0,630	0,019	0,621	0,021	0,608	0,023	0,788	0,005

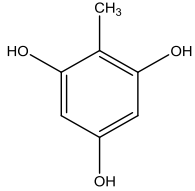
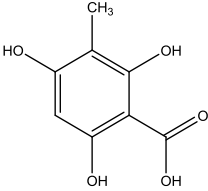
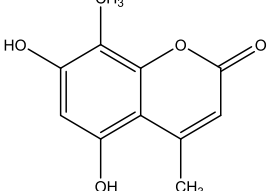
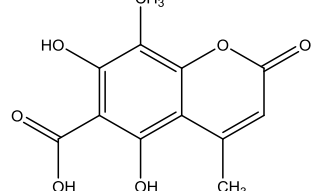
- Pa>0.6, Pi<0.1, 
  - 0.4<Pa<0.6, Pi<0.2, 
  - Pa<0.4, Pi<0.3




Вероятность наличия различных биологических активностей 3-фенилзамещенных 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2Н-хромен-2-онов **8а-в** и продуктов их О-ацилирования **15а,б**

Виды биоактивности	Структура <b>8а</b>		Структура <b>8б</b>		Структура <b>8в</b>		Структура <b>15а</b>		Структура <b>15б</b>	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Antianginal	0,480	0,034	-	-	-	-	-	-	-	-
Antibacterial	0,433	0,024	0,413	0,027	0,406	0,029	0,384	0,034	0,362	0,040
Membrane integrity agonist	0,792	0,038	0,747	0,047	0,603	0,074	0,499	0,103	0,447	0,121
Antiseptic	0,541	0,010	0,535	0,011	0,531	0,011	0,416	0,020	0,411	0,020
Kidney function stimulant	0,751	0,004	0,645	0,023	0,656	0,020	0,627	0,029	0,463	0,122
Lipid peroxidase inhibitor	0,620	0,008	0,669	0,006	0,690	0,005	0,583	0,010	0,632	0,007
Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor	0,781	0,006	0,712	0,013	0,680	0,016	0,459	0,054	0,377	0,083
Antiseborrheic	0,757	0,027	0,726	0,033	0,649	0,047	0,800	0,019	0,778	0,023
Peroxidase inhibitor	0,738	0,008	0,697	0,012	0,708	0,011	0,364	0,056	0,268	0,072
Antiinflammatory	0,427	0,083	0,418	0,087	0,434	0,079	0,529	0,048	0,507	0,055
Respiratory analeptic	0,575	0,025	0,517	0,034	0,530	0,032	0,719	0,013	0,655	0,018

- Pa>0.6, Pi<0.1, 
  - 0.4<Pa<0.6, Pi<0.2, 
  - Pa<0.4, Pi<0.3

Вероятность наличия различных биологических активностей 2,4,6-тригидрокситолуола **1**, 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** и продуктов их гетероциклизации **4** и **5**

Структура Виды биоактивности	<b>1</b> 		<b>2</b> 		<b>4</b> 		<b>5</b> 	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor	0,741	0,044	0,624	0,075	0,904	0,009	0,859	0,018
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,923	0,004	0,947	0,003	0,889	0,007	0,914	0,004
Membrane integrity agonist	0,923	0,006	0,889	0,014	0,880	0,016	0,731	0,049
Antiseptic	0,850	0,004	0,920	0,003	0,844	0,004	0,768	0,004
Kidney function stimulant	0,786	0,003	0,778	0,004	0,826	0,002	0,798	0,003
Chlordecone reductase inhibitor	0,912	0,004	0,925	0,004	0,829	0,015	0,812	0,018
Lipid peroxidase inhibitor	0,637	0,007	0,592	0,009	0,805	0,003	0,763	0,004
Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor	0,804	0,005	0,837	0,004	0,759	0,008	0,827	0,004
Antiseborrheic	0,915	0,004	0,861	0,008	0,757	0,027	0,672	0,042
Peroxidase inhibitor	0,832	0,004	0,769	0,006	0,736	0,009	0,613	0,023
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0,401	0,011	0,900	0,003	0,738	0,014	0,759	0,012
Antiinflammatory	0,647	0,023	0,638	0,025	0,710	0,015	0,672	0,019
Respiratory analeptic	0,552	0,028	0,488	0,040	0,695	0,015	0,582	0,024

 - Pa>0.6, Pi<0.1,  - 0.4<Pa<0.6, Pi<0.2,  - Pa<0.4, Pi<0.3

Вероятность наличия различных биологических активностей 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** и продуктов его бромирования **23,24,25a**

Виды биоактивности	Структура <b>4</b>		Структура <b>23</b>		Структура <b>25a</b>		Структура <b>24</b>	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor	0,741	0,044	0,871	0,015	0,839	0,004	0,841	0,021
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,923	0,004	0,746	0,052	0,664	0,082	0,877	0,010
Membrane integrity agonist	0,923	0,006	0,394	0,142	0,337	0,172	0,382	0,148
Antiseptic	0,850	0,004	0,387	0,023	0,436	0,018	0,485	0,014
Kidney function stimulant	0,786	0,003	0,750	0,005	0,724	0,006	0,777	0,004
Chlordecone reductase inhibitor	0,912	0,004	0,574	0,067	0,483	0,087	0,713	0,037
Lipid peroxidase inhibitor	0,637	0,007	0,285	0,071	0,313	0,059	0,442	0,025
Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor	0,804	0,005	0,518	0,041	0,574	0,031	0,713	0,012
Antiseborrheic	0,915	0,004	0,416	0,089	0,438	0,084	0,424	0,087
Peroxidase inhibitor	0,832	0,004	0,344	0,059	0,400	0,051	0,372	0,055
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0,401	0,011	0,613	0,032	0,505	0,052	0,722	0,016
Antiinflammatory	0,647	0,023	0,280	0,181	-	-	0,557	0,041
Respiratory analeptic	0,552	0,028	0,194	0,179	0,303	0,108	0,249	0,135

- Pa>0.6, Pi<0.1, 
  - 0.4<Pa<0.6, Pi<0.2, 
  - Pa<0.4, Pi<0.3



По результатам биологического скрининга проведенного в системе PASS были выбраны некоторые виды биологической активности, которые потенциально могут проявиться у исследуемых соединений. Критерием выбора активностей явился показатель наличия данной активности, имеющий значение больше 0,7 и показатель вероятности отсутствия данной активности, имеющий значение меньше 0,1. Таким образом, каждая из представленных активностей, хотя бы у одного соединения должна была иметь указанные значения вероятностей. В дальнейшем значения вероятностей этих активностей сравнивались со значениями у других соединений в независимости от величины значений вероятностей этих активностей. Автор намеренно не стал сравнивать все возможные потенциальные активности у изученного ряда соединений, т.к. это значительно увеличило бы объем диссертации и при этом не изменило бы принципиальной оценки потенциальных возможностей синтезированных соединений.

В связи с ограничениями системы PASS провести скрининг биологической активности гидросульфатов 3-арилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолов **7a-m** к сожалению, не удалось.

Оценка фармакологической активности синтезированных в работе соединений показала, что для всех соединений с вероятностью более 60-70% прогнозируются такие виды активности как: как ингибиторы некоторых ферментов, антисептическая, противовирусная, антимуtagenная, противоопухолевая и противосеборейная, стимулятор функции почек и др.

Анализ результатов компьютерного прогноза ряда структурноподобных аналогов, несмотря на небольшой массив полученных данных, позволил выделить некоторую взаимосвязь «структура-свойство».

Введение в 3 положение 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она фенилзамещенного фрагмента приводит к снижению вероятностей наличия некоторых видов активностей (табл. 9). При этом строение фенильного фрагмента практически не сказывается на вероятности проявления того или иного вида активностей (табл.9).

О-Ацилирование 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она приводит к значительному уменьшению значения вероятности наличия ингибирующей активности пероксидазы (Peroxidase inhibitor) и нитратредуктазы (Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor) (табл.8).

Антисептическая активность 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она значительно снижается в случае 5,7-дипропионилокси- и 5,7-диизобутирилокси производных. В случае 5,7-дибензоилоксипроизводного значительно снижается антисеборейная активность (табл.8).

В случае О-ацилировании 3-арилзамещенных 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2Н-хромен-2-онов снижается вероятность проявления антибактериальной и антисептической активности и ингибирующей активности пероксидазы (Peroxidase inhibitor), но при этом респираторная анальгезирующая активность возрастает (табл. 9).

Введение атома брома в молекулы 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она и его производных приводит к значительному снижению значения вероятности проявления антисептической, анальгезирующей, противовоспалительной и антисеборейной активностей, а также ингибирующей активности пероксидазы и нитратредуктазы. При этом незначительно увеличивается ингибирующая активность глюкан-эндо-1,6-β-глюкозида и CDP-глицерол глицерофосфотрансферазы (табл. 11).

Разработка любого потенциального биологически-активного вещества не обходится без стадии определения его токсического воздействия на организм человека и окружающую среду. Прежде всего, определяется ЛД<sub>50</sub> - острая токсичность, т.е. смертельная доза для 50% подопытных животных. Острая токсичность, как правило, выражается в мг лекарственного вещества на кг живого веса при внутривенном или пероральном способах введения. Оценка острой токсичности не является полным отражением токсического действия вещества, так как некоторые вещества с низкой острой токсичностью могут давать выраженный канцерогенный или тератогенный эффект, определяемый при испытаниях во времени [277].

В настоящей работе с помощью программного обеспечения *Acute rat toxicity prediction* был проведен прогноз острой токсичности (табл. 7) синтезированных в настоящей работе соединений [278].

В соответствии с расчетными данными по летальной токсичности все синтезированные в работе соединения можно отнести к группе нетоксичных либо слаботоксичных соединений (табл.7).

Как и предполагалось введение в молекулу 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она карбоксильной группы токсичность соединений снижается. Токсичность 3-(4-метоксифенил), и 3-(3,4-диметоксифенил) производных 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2H-хромен-2-онов ниже, чем у 3-фенилзамещенного аналога.

При ацилировании 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она токсичность при оральном введении значительно снижается, наряду с этим незначительно повышается токсичность при внутривенном введении.

Таким образом, на основании полученных данных компьютерного прогноза биофизических характеристик новых полифункциональных 2H-1-бензопиран-2-онов предложена рациональная целенаправленная схема фрагментно-ориентированного дизайна новых высокоэффективных перспективных лекарственных препаратов.

## **2.5 Исследование биологической активности синтезированных соединений *in vitro***

Исходя из данных приведенных в литературном обзоре видно, что гидроксипроизводные 2H-1-бензопиран-2-онов проявляют широкий спектр фармакологических свойств, включая противоопухолевую, антиоксидантную, антибактериальную и противовирусную (в том числе анти-ВИЧ-1) активность, противовоспалительные и фунгицидные свойства. В настоящем разделе диссертации на основании полученных данных компьютерного прогноза

биофизических характеристик новых полифункциональных 2*H*-1-бензопиран-2-онов нами было принято решение изучить наиболее перспективные виды активности (противомикробную и фунгицидную) в условиях *in vitro* для некоторых представителей различных классов синтезированных соединений.

### 2.5.1 Испытания на противомикробную активность

В соответствии, с поставленными целями и задачами нами были проведены испытания на противомикробную активность некоторых соединений **4**, **7a**, **14a**, **12a** являющихся структурными представителями синтезированных в работе рядов соединений.

Испытания на противомикробную активность были проведены в лаборатории микробиологических испытаний, кафедры микробиологии КГМУ в группе к.м.н. Климовой Л.Г. по методике [279].

Испытания проводились *in vitro* на шести тест-штаммах микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, которые являются представителями грамотрицательных бактерий; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* - грамположительные бактерии, а также в отношении представителя низших грибов *Candida albicans*.

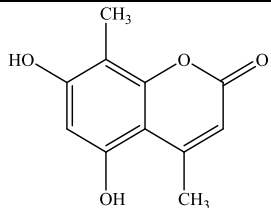
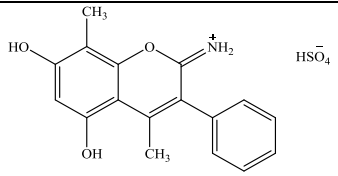
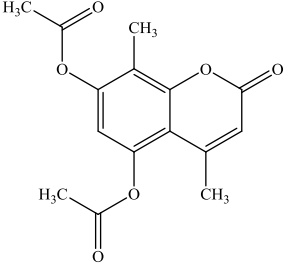
Определение противомикробной активности проводили следующим образом: стеклянные чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, заливали расплавленной агаровой средой, предварительно засеянной тест-штаммами микроорганизмов. Взвесь тест-микробов для посева на чашки Петри готовили по стандарту мутности на 10 ЕД. В качестве посевного материала использовали суточные культуры. Взвесь каждого вида микроорганизма засевали на чашку Петри. Микробная нагрузка составляла  $1 \cdot 10^6$  микробных клеток в 1 мл. При определении антимикробной активности исследуемых веществ готовили их растворы концентрацией 1.0 % и 2.0%, помещали в центр цилиндра (0,1 мл). Затем чашки инкубировали при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 18-20 ч. В качестве эталонного антимикробного препарата было

выбрано широко известное антибактериальное средство группы фторхинолонов II поколения – Офлоксацин. Диаметр зон угнетения роста тест-микробов измеряли при помощи микролинейки с точностью до 1 мм. Результаты противомикробной активности исследуемых соединений представлены в таблице 12.

Исследованные в работе соединения **4,7a,14a** проявили умеренную ингибирующую активность в отношении изученных тест-штаммов. Среди изученных соединений наибольшую антимикробную активность проявило соединение **7a**. Стоит отметить, что исследованные соединения проявили высокую активность в отношении гриба *Candida albicans*.

1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновая кислота **12a** являющаяся представителем ряда полигидрокси 9-акридиновых кислот не проявила противомикробную активность.

Результаты испытаний синтезированных соединений на противомикробную активность.

Исследуемое соединение	С, %	Диаметр зоны задержки роста, мм					
		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 9207)	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 27853)	<i>Staphiloc. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Candida albicans</i> (NCTC2625)
<b>Контроль</b>							
Офлоксацин	0,4	33-34	23-15	30-25	28-27	32-30	
Диметилсульфоксид	-	8,5±0,66	9,5±0,82	9,0±0,71	7,0±0,37	7,0±0,50	0
<b>4</b> 	1%	10,0-9,0	13,0-12,0	9,0-9,0	10,0-9,0	10,0-10,0	9,0-9,0
	2%	10,0-10,0	14,0-12,0	10,0-10,0	11,0-10,0	11,0-10,0	10,0-10,0
<b>7a</b> 	1%	12,0-10,0	16,0-15,0	11,0-10,0	15,0-14,0	16,0-14,0	18,0-15,0
	2%	12,0-11,0	18,0-17,0	13,0-12,0	15,0-14,0	17,0-15,0	20,0-18,0
<b>14a</b> 	1%	10,0-9,0	12,0-10,0	7,0-7,0	11,0-10,0	12,0-10,0	14,0-14,0
	2%	11,0-10,0	13,0-12,0	8,0-8,0	13,0-11,0	19,0-15,0	15,0-14,0

### *2.5.2 Испытания синтезированных соединений на фунгицидную активность*

Отмечается, что некоторые виды плесневых грибов являются патогенными для человека и способны вызывать различного рода заболевания (пенициллез, кладоспориоз, пецилломикоз, цефалоспориоз инвазивный аспергиллез легких и др.), что побуждает исследователей проводить работы по поиску новых эффективных фунгицидных препаратов [280,281].

Испытания на фунгицидную активность были проведены в центре биологического контроля лаборатории микрофильмирования и реставрации документов РГАНТД по валидированной авторской методике [282].

Для изучения ингибирующего действия тестируемых соединений на развитие плесневых грибов мы выбрали диско-диффузионный метод. Этот метод, в отличие от традиционных методов тестирования, позволяет испытывать вещества без приготовления водных растворов.

Суть метода заключалась в следующем. Тестируемые соединения, полученные в виде порошка (кристаллов) растворяются в подходящем органическом растворителе. В полученных растворах разной концентрации смачивали диски из бумажных фильтров (диаметром 5-7 мм), и раскладывали их в чашки Петри с питательной средой Чапека. Заранее в питательную среду были внесены тест-культуры плесневых грибов. Тест-культуры в виде водной суспензии спор плотностью 108 КОЕ/мл (эквивалент стандарта мутности 0,5 по McFarland), объемом 0,2 мл распределяли шпателем по поверхности питательной среды. Через трое суток наблюдали развитие тест-культур на обработанных дисках и вокруг них. По характеру роста и зоне подавления роста определяли биологическую активность препарата, нанесенного на бумажный диск и выражали в баллах по 6-и бальной шкале (табл. 13)

## Характеристика развития тест-культур в присутствии фунгицидов.

Фунгицидная активность	Характеристика развития тест-культур
0%	5 – обильный рост мицелия, спороношение есть
20%	4 – ограниченный рост мицелия, подавленное спороношение
40%	3 – подавленный рост мицелия
60%	2 – паутинистый мицелий
80%	1 – полное подавление роста
100%	0 – полное подавление роста, образование зоны подавления роста

В качестве тест-культур использовали коллекционные штаммы (ЛМРД) микромицетов *Aspergillus niger* (*An*), *Aspergillus flavus* (*Af*), *Penicillium chrysogenum* (*Pc*), *Ulocladium atrum* (*Ua*) и *Chaetomium globosum* (*Ch g*).

Выше перечисленные микромицеты часто встречаются в окружающем воздухе и могут оказать негативное воздействие на жизнь и здоровье человека, а также вызвать как механическое, так и химическое разрушение текстильных волокон. Все эти виды плесневых грибов имеют разные типы метаболизма и соответственно широкую вариабельность реакции на экстремальные условия (в нашем случае на химические препараты). Поэтому важно одновременно на разных культурах оценить фунгицидные свойства веществ.

Результаты испытаний приведены в таблице 14.





Всего было протестировано 37 синтезированных в работе соединений. Можно отметить, что введение атома брома в структуру некоторых соединений несколько повышает фунгицидную активность, причем довольно избирательно, относительно грибов определенного вида, например, соединения **4** и **23**, **5** и **24**, **8a** и **25a**, **8b** и **25b**. Процент подавления грибов не поддается корреляционной зависимости и колеблется в пределах 20-80%. Можно также отметить некоторое повышение активности при переходе от гидросульфатов 3-фенилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диола **7a-e** к 3-фенилзамещенным 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2H-хромен-2-онам **8a-e**.

Полученные результаты позволяют заключить, что ряд протестированных соединений представляют интерес в качестве среднеактивных фунгицидов против отдельных видов грибов, развивающихся на текстильных материалах.

### **3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

ИК-спектры исследуемых соединений регистрировали на спектрометре Bruker IFS-48 в таблетках KBr с использованием призмы KBr в интервале частот  $400\div 4000\text{ см}^{-1}$ .

Электронные спектры поглощения растворов, приготовленных в этаноле с концентрацией  $1\cdot 10^{-4}$  моль/л, получены на приборе Uvidesc-610 с толщиной слоя – 0,5 см.

Спектрально–люминесцентные характеристики синтезированных соединений определяли для их разбавленных растворов (концентрация  $10^{-8}$ – $10^{-5}$  моль/л) в этаноле. Спектры поглощения получали на спектрофотометре Shimadzu UV–2501PC при спектральной ширине щели монохроматора 2 нм. Спектры люминесценции и возбуждения люминесценции измеряли в режиме счета фотонов на последовательных временных интервалах. Спектральная ширина щели монохроматоров сканирующего спектрофлуориметра составляла 2 нм.

Квантовый выход люминесценции исследуемых соединений определяли путем сравнения с известным квантовым выходом стандартов по методу измерения флуоресценции оптически разбавленных растворов [283]. В качестве стандартов для измерения квантового выхода использовали растворы следующих соединений: *n*-терфенила ( $Q = 0.90$ ), фенилфенилоксазола ( $Q = 0.91$ ), антрацена ( $Q = 0.27$ ), 1,4-*бис*–(5-фенилоксазол-2-ил)бензола ( $Q = 0.98$ ) и родамина 6Ж ( $Q = 0.94$ ). Приведенные в работе квантовые выходы соединений являются средними, рассчитанными по результатам измерений относительно каждого из пяти стандартов.

Энергию чисто электронного 0–0-перехода определяли по пересечению нормированных спектров поглощения и люминесценции.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ NOESY,  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ HMBC исследуемых соединений зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 при частотах 500,13 и 125,76 МГц, в ДМСО- $d_6$ , ДМФА- $d_7$ , MeOH- $d_4$  и  $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$  (внутренний стандарт -  $\text{SiMe}_4$ ) при 22-24 $^\circ\text{C}$  (ДМСО- $d_6$  [ $^1\text{H}$ : 2.50,  $^{13}\text{C}$ : 39.5], ДМФА- $d_7$  [ $^1\text{H}$ : 2,76], MeOH- $d_4$  [ $^1\text{H}$ : 3.31,  $^{13}\text{C}$ : 49.15],  $\text{D}_2\text{O}$  [ $^1\text{H}$ : 4.72]).

Масс-спектры получены на приборе INCOS50 (ЭУ, 10 эВ). Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Bruker micrOTOF 10248 методом электрораспылительной ионизации (ESI).

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (пластинки Silufol UV-254), в качестве элюентов использовались:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-НОAc- $\text{H}_2\text{O}$  85:15:10:3; EtOH – бензол 1:5; AcOH; Бутанол-AcOH- $\text{H}_2\text{O}$  2:1:5;  $\text{CHCl}_3$ ;  $\text{Me}_2\text{CO}$  -  $\text{Et}_2\text{O}$  1:1; MeOH. Проявление под УФ светом лампы Vilber Lourmat при 365 и 254 nm или парами йода. Также на жидкостном хроматографе Gilson в системе растворителей ацетонитрил-вода. Препаративную колоночную хроматографию осуществляли с использованием в качестве подвижной фазы хлороформа или смеси бензол-EtOH 20:1, а в качестве неподвижной силикагель марки – Silica gel Silpearl.

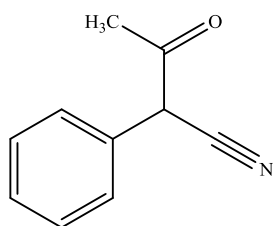
Температуру плавления синтезированных соединений определяли на микроблоке ВОЕТИУС.

Элементный анализ проводился с помощью прибора Carlo Erba-110.

В ходе выполнения работы были использованы следующие реактивы: ацетоуксусный эфир, салициловый альдегид, изатин, 5-бромизатин, 5-метилизатин, бензилцианид, 2-(4-метоксифенил)ацетонитрил, 2-(3,4-диметоксифенил)ацетонитрил, уксусный ангидрид, пропионовый ангидрид, изомасляный ангидрид, бензоилхлорид, 5-амино-3-метил-4-фенил-1H-пиразол, хлоргидрат анилина, п-нитроанилин, 2-гидрокси-4-нитроанилин,  $\alpha$ -нафтиламин, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, нитрит натрия, гидроксид натрия, хлорид натрия, ацетат натрия, натрий, бром, соляная кислота, серная кислота, уксусная кислота, ацетон, бензол, бутанол, диэтиловый эфир, ДМФА, изопропанол, метанол, пиридин, хлороформ, этанол, этилацетат, этилформиат – фирм «Acros», «Alfa Aesar», «Aldrich», «Fluka», «Merk», а так же отечественного производства с маркировками х.ч. и ч.д.а. Очистку, осушение, абсолютирование и перегонку реагентов и растворителей производили по известным методикам. Чистоту контролировали по спектрам поглощения.

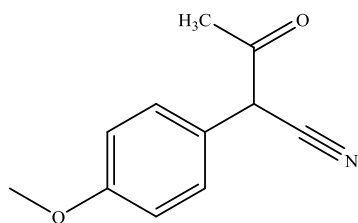
## Синтез исходных $\beta$ -оксонитрилов (ба-е)

### 3-Оксо-2-фенилбутаннитрил (ба)



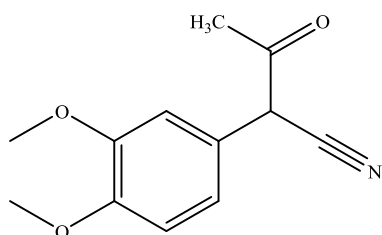
Получен по методике [284], выход 70%, т.пл. 93 °С (лит. т.пл. 92-94 °С).

### 2-(4-Метоксифенил)-3-оксобутаннитрил (6б)



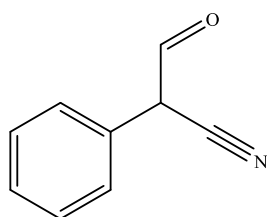
Получен по методике [284], выход 70%, т.пл. 78-80 °С (лит. т.пл. 79-81 °С).

### 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-оксобутаннитрил (6в)



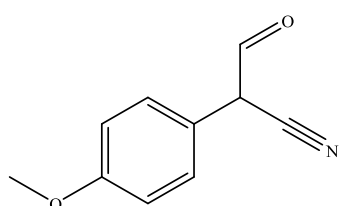
Получен по методике [284], выход 65%, т.пл. 84 °С (лит. т.пл. 84-86 °С).

### 3-Оксо-2-фенилпропаннитрил (6г)



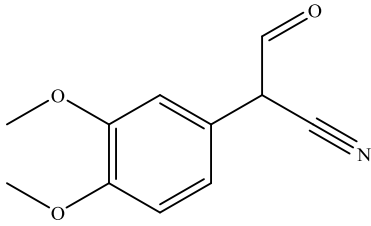
Получен по методике [284], выход 70 %, т.пл. 152 °С (лит. т.пл. 153-155 °С).

### 2-(4-Метоксифенил)-3-оксопропаннитрил (6д)



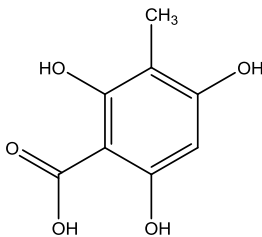
Получен по методике [284], выход 65%. т.пл. 128 °С (лит. т.пл. 128-130 °С).

### 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-оксопропаннитрил (6e)



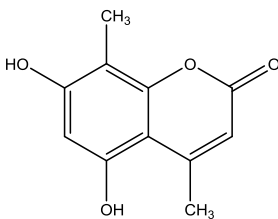
Получен по методике [284], выход 70%. Т.пл. 88 °С (лит. т.пл. 88-90 °С).

### Синтез 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (2)



МФГ **1** (0.5 г, 3.6 ммоль) и гидрокарбонат натрия (1.5 г, 18 ммоль) перемешивали в 8 мл воды при температуре 40-45°С в течении 2-х часов. Далее реакционную массу подкисляли конц. соляной кислотой и охлаждали до 0°С. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм) затем промыли небольшим количеством воды. Полученный осадок высушили при температуре 25 °С в течении суток в вакууме эксикатора. Получено 0.47 г (71%) продукта в виде порошка светло-коричневого цвета.  $R_f = 0.27$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-НОАс-H<sub>2</sub>O 85:15:10:3). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.86 (с, 3 H, Me(3)); 5.95 (с, 1 H, H(5)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 184 [M]<sup>+</sup> (80), 166 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (90), 138 [M-H<sub>2</sub>O-CO]<sup>+</sup> (100), 69(66), 44(62). Найдено (%): С, 47.49; Н, 5.06 C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> H<sub>2</sub>O. Вычислено (%): С, 47.53; Н, 4.99.

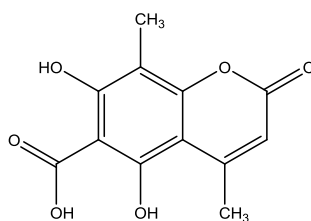
### Синтез 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она (4)



Через смесь, состоящую из МФГ **1** (5 г, 36 ммоль) и ацетоуксусного эфира **3a** (3.5 мл, 27 ммоль) в ледяной АсОН (30 мл) пропускали сухой HCl в течение 15 минут при комнатной температуре. Выпавший ярко-желтый осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промыли небольшим количеством АсОН и высушили в течение суток при температуре 25 °С в вакууме эксикатора. Полученный продукт перекристаллизовали из MeOH. Получено 4.45 г (80%) продукта в виде порошка белого цвета. Т.пл. 285-287 °С.  $R_f = 0.48$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$ /нм (lg  $\epsilon$ ): 264.05 (4.07); 327.75 (4.22). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-

$d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 2.00 (с, 3 Н, Me(8)); 2.47 (д, 3 Н, Me(4)  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ); 5.54 (к, 1 Н, H(3),  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ); 6.36 (с, 1Н, H(6)); 10.19 (с, 1Н, 7-OH); 10.22 (с, 1Н, 5-OH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.8 (д.д, Me(8)); 23.7 (д.д, Me(4)); 98.6 (д, C(6)); 102.0 (уш. секст, C(8)); 102.1 (м, C(4a)); 108.4 (д.к, C(3)); 154.0 (уш. к, C(8a)); 155.22 (т, C(5)); 155.26 (к.д, C(4)); 159.0 (уш. секст, C(7)); 160.3 (д, C(2)). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 826, 1096 ( $\delta(\text{CH}_{\text{Ar}})$ ), 1221 ( $\nu(\text{C-O})$ ), 1609 ( $\nu(\text{C-C}_{\text{Ar}})$ ), 1654 ( $\nu(\text{C=O})$ ), 2931 ш ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{Me})$ ,  $\nu(\text{CH}_{\text{Ar}})$ ), 3216 ( $\nu(\text{OH})$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 206  $[\text{M}]^+$  (50), 178  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (80), 29  $[\text{HCO}]^+$  (100), 39 (90). Найдено (%): С, 64.02; Н, 4.81  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 64.07; Н, 4.89.

### Синтез 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-карбоновой кислоты (5)

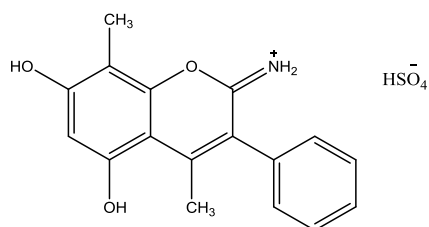


Через смесь, состоящую из 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** (2.97 г, 16 ммоль) и ацетоуксусного эфира **3a** (2 мл, 15 ммоль) в ледяной АсОН (10 мл) пропускали сухой HCl в течение часа при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промыли небольшим количеством АсОН и высушили в течение суток при температуре 25 °С в вакууме эксикатора. Полученный продукт перекристаллизовали из EtOH. Получено 2.13 г (57%) продукта в виде порошка серого цвета.  $R_f = 0.33$  ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH-НОAc- $\text{H}_2\text{O}$  85:15:10:3). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 224.82(4.68); 253.03(4.71); 284.09(4.51); 336.02(4.54). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 2.00 (с, 3 Н, Me(8)); 2.52 (д, 3 Н, Me(4)  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ); 5.78 (д, 1 Н, H(3),  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.77 (Me(8)); 23.97 (Me(4)); 99.49 (C(6)); 100.68 (C(8)); 101.42 (C(4a)); 107.99 (C(3)); 156.05 (C(8a)); 156.27 (C(4)); 160.46 (C(2)); 162.13 (C(5)); 163.85 (C(7)); 175.52 (COOH(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 250  $[\text{M}]^+$  (45), 232  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (85), 204  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^+$  (100), 176  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}-\text{CO}]^+$  (30). Найдено (%): С, 53,61; Н, 4.78  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 53.74; Н, 4.51.



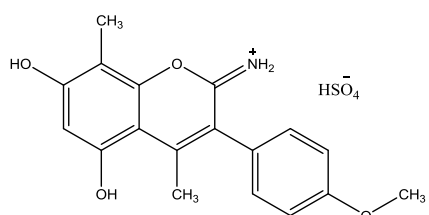
**Общая методика синтеза гидросульфатов 3-арилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2Н-хромен-5,7-диолов (7а-в).** МФГ 1 (5 г, 36 ммоль) растворяли в смеси AcOH (45 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 мл), при интенсивном перемешивании порциями прибавляли соответствующий арилзамещенный β-оксонитрил **6а-в** (36 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до полного растворения, при стоянии реакционной массы в течение суток получали осадок темно-желтого цвета, который отделяли на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промыли небольшим количеством AcOH, сушили при 25°C в вакууме эксикатора в течение суток и перекристаллизовали из EtOH.

#### Гидросульфат 2-имино-3-фенил-4,8-диметил-2Н-хромен-5,7-диол (7а)



Получено 7.01 г (69%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 310 °С. R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 276.54 (4.07); 381.09 (4.04). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д, J/Гц): 2.15 (с, 3H, Me(8)); 2.36 (с, 3H, Me(4)); 6.93 (с, 1H, H(6)); 7.34 (д, 2H, J = 7.2, *o*-Ph); 7.50 (т, 1H, J = 7.2, *p*-Ph); 7.56 (т, 2H, J = 7.2, *m*-Ph); 9.76, 11.24 (br.s, 5-OH, 7-OH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 7.4 (Me(8)); 21.2 (Me(4)); 100.7 (C(6)); 102.3 (C(8)); 103.3 (C(4a)); 114.9 (C(3)); 129.0 (*p*-Ph); 129.5 (*m*-Ph); 130.5 (*o*-Ph); 131.8 (*i*-Ph); 150.2 (C(8a)); 156.5 (C(4)); 156.8 (C(5)); 161.3 (C(7)); 164.0 (C(2)). Масс-спектр, *m/z* (I<sub>они</sub> (%)): 280 [M]<sup>+</sup> (100); 254 (20). Найдено, %: С 53.71; Н 4.55; N 3.67; S 8.47. С<sub>17</sub>Н<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 53.82; Н 4.52; N 3.69; S 8.45.

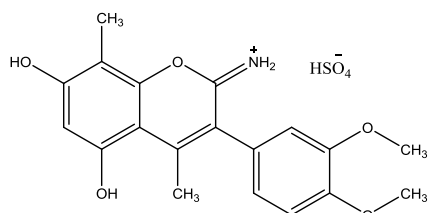
#### Гидросульфат 2-имино-3-(4-метоксифенил)-4,8-диметил-2Н-хромен-5,7-диол (7б)



Получено 5.89 г (54%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 250 °С. R<sub>f</sub> = 0.14 (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 275.93 (4.28); 381.09 (4.18). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д, J/Гц): 2.10 (с, 3H Me(8)); 2.30 (с, 3H, Me(4)); 3.88 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.51 (с, 1H, H(6)); 7.05 (д, 2H, J =

8.0, H<sub>Ar</sub>), 7.20 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 9.74 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 310 [M]<sup>+</sup> (100); 284 (20). Найдено, %: С 52.72; Н 4.70; N 3.40; S 7.82 С<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 52.81; Н 4.68; N 3.42; S 7.83.

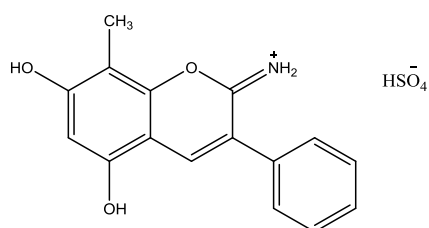
### Гидросульфат 2-имино-3-(3,4-диметоксифенил)-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диол (7в)



Получено 6.65 г (57%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 352 °С.  $R_f = 0.12$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 277.16 (3.83); 383.43 (3.75). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д, J/Гц): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.30 (с, 3H, Me(4)); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.51 (с, 1H, H(6)); 6.90 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.01 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 7.86 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 9.74 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 340 [M]<sup>+</sup> (10); 316 (5); 64 (90); 48 (70). Найдено, %: С 51.82; Н 4.84; N 3.17; S, 7.29. С<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>9</sub>S. Вычислено, %: С 51.93; Н 4.82; N 3.19; S 7.30.

**Общая методика синтеза гидросульфатов 3-арилзамещенных 2-имино-8-метил-2H-хромен-5,7-диолов (7г-е).** МФГ 1 (0.25 г, 1.8 ммоль) растворяли в смеси AcOH (2.5 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 мл), при интенсивном перемешивании порциями прибавляли соответствующий арилзамещенный β-оксонитрил 6г-е (1.8 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до полного растворения. Через сутки реакционную массу выливали в лед и отделяли на фильтре Шотта (16 мкм) осадок темно-желтого цвета. Осадок промыли водой, сушили при 25°С в вакууме эксикатора в течение суток и перекристаллизовали из водного EtOH.

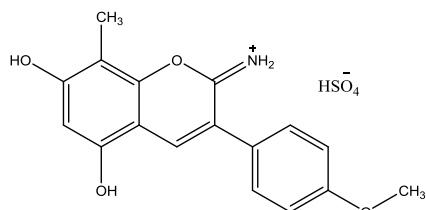
### Гидросульфат 2-имино-3-фенил-8-метил-2H-хромен-5,7-диол (7г)



Получено 0.32 г (66%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 157 °С.  $R_f = 0.32$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д, J/Гц): 2.17 (с, 3H, Me(8)); 6.61 (с, 1H, H(6)); 7.35 (д, 2H,  $J = 7.5$ , *o*-Ph); 7.43

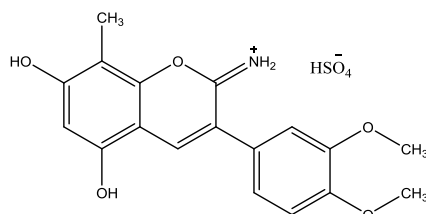
(т, 1H,  $J = 7.5$ , *p*-Ph); 7.54 (т, 2H,  $J = 7.5$ , *m*-Ph); 8.12 (с, 1H, H(4)); 9.73 (с, 1H, 7-OH); 10.86 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 268  $[M]^+$  (30); 240 (20); 64 (100). Найдено, %: С 52.69; Н 4.22; N 3.75; S 8.81.  $C_{16}H_{15}NO_7S$ . Вычислено, %: С, 52.60; Н, 4.14; N, 3.83; S, 8.78.

**Гидросульфат 2-имино-3-(4-метоксифенил)-8-метил-2H-хромен-5,7-диол (7д)**



Получено 0.3 г (56%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 161 °С.  $R_f = 0.34$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 2.13 (с, 3H Me(8)); 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.58 (с, 1H, H(6)); 6.98 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>), 7.31 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 8.18 (с, 1H, H(4)); 9.71 (с, 1H, 7-OH); 10.52 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 298  $[M]^+$  (70); 270 (35). Найдено, %: С 51.56; Н 4.35; N 3.59; S 8.07  $C_{17}H_{17}NO_8S$ . Вычислено, %: С, 51.64; Н, 4.33; N, 3.54; S, 8.11

**Гидросульфат 2-имино-3-(3,4-диметоксифенил)-8-метил-2H-хромен-5,7-диол (7е)**

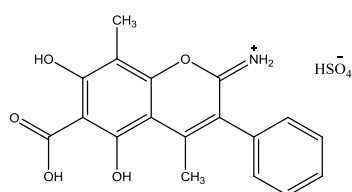


Получено 0.29 г (50%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 170 °С.  $R_f = 0.25$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 2.12 (с, 3H, Me(8)); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.56 (с, 1H, H(6)); 6.93 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.02 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 7.42 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 8.15 (с, 1H, H(4)); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 10.31 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 328  $[M]^+$  (40); 300 (10); 64 (92). Найдено, %: С 50.92; Н 4.56; N 3.21; S, 7.58.  $C_{18}H_{19}NO_9S$ . Вычислено, %: С, 50.82; Н, 4.50; N, 3.29; S, 7.54.

**Общая методика синтеза гидросульфатов 3-арилзамещенных 5,7-дигидрокси-2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-6-карбоновых кислот (7ж-и).** 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойную кислоту **2** (0.33 г, 1,8 ммоль) растворяли в смеси AcOH (2.25 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 мл), затем постепенно при интенсивном

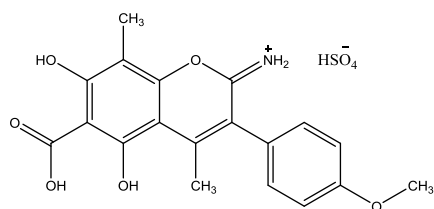
перемешивании прибавляли соответствующий арилзамещенный  $\beta$ -оксонитрил **ба-в** (1.8 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения, полученный раствор оставляли на сутки. Через сутки реакционную массу выливали в лед и отделяли на фильтре Шотта (16 мкм) осадок темно-желтого цвета. Осадок промыли водой, сушили при 25°C в вакууме эксикатора в течение суток и перекристаллизовали из EtOH.

**Гидросульфат 5,7-дигидрокси-2-имино-4,8-диметил-3-фенил-2Н-хромен-6-карбоновой кислоты (7ж)**



Получено 0.15 г (25%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 150 °С.  $R_f = 0.19$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 226.03 (4.36); 379.94 (4.04). ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д, J/Гц): 2.14 (с, 3H, Me(8)); 2.43 (с, 3H, Me(4)); 7.36 (д, 2H,  $J = 7.6$ , *o*-Ph); 7.53 (т, 1H,  $J = 7.6$ , *p*-Ph); 7.58 (т, 2H,  $J = 7.6$ , *m*-Ph); 8.94, 10.42 (br.s, 5-OH, 7-OH). Масс-спектр высокого разрешения Найдено:  $m/z$  326,1023 [M]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: M = 326,1028. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{omn}$  (%)): 280 [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (21); 254 (10); 64(73); 44(100). Найдено, %: C 50.99; H 4.10; N 3.34; S 7.48. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>9</sub>S. Вычислено, %: C, 51.06; H, 4.05; N, 3.31; S, 7.57.

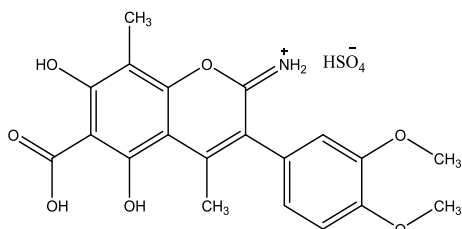
**Гидросульфат 5,7-дигидрокси-2-имино-4,8-диметил-3-(4-метоксифенил)-2Н-хромен-6-карбоновой кислоты (7з)**



Получено 0.13 г (20%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 275 °С.  $R_f = 0.2$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 228.52 (4.17); 375.37 (3.85). ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д, J/Гц): 2.13 (с, 3H Me(8)); 2.39 (с, 3H, Me(4)); 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.06 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>), 7.22 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 10.23 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр высокого разрешения Найдено:  $m/z$  356,1132 [M]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: M = 356,1129. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{omn}$  (%)): 310 [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (53); 284 (10); 44(100). Найдено, %: C

50.35; H 4.19; N 3.12; S 7.01.  $C_{19}H_{19}NO_{10}S$ . Вычислено, %: C, 50.33; H, 4.22; N, 3.09; S, 7.07.

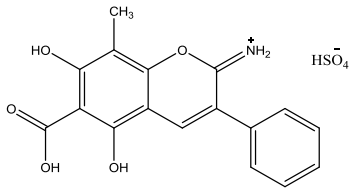
**Гидросульфат** **5,7-дигидрокси-2-имино-4,8-диметил-3-(3,4-диметоксифенил)-2H-хромен-6-карбоновой кислоты (7и)**



Получено 0.16 г (23%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 290 °С.  $R_f = 0.15$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 227.69 (3.59); 370.92 (3.36). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.12 (с, 3H, Me(8)); 2.39 (с, 3H, Me(4)); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.95 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.02 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 7.39 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.81 (с, 1H, 7-OH); 10.31 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр высокого разрешения Найдено:  $m/z$  386,1228 [M]<sup>+</sup>.  $C_{18}H_{16}NO_5$ . Вычислено:  $M = 386,1234$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 340 [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10); 316 (5); 44 (100). Найдено, %: C 49.61; H 4.43; N 2.93; S, 6.58.  $C_{20}H_{21}NO_{11}S$ . Вычислено, %: C, 49.69; H, 4.38; N, 2.90; S, 6.63.

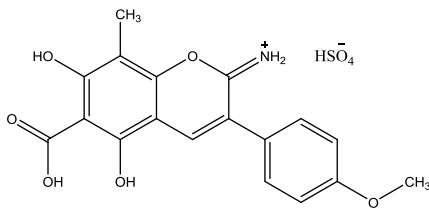
**Общая методика синтеза гидросульфатов 3-арилзамещенных 5,7-дигидрокси-2-имино-8-метил-2H-хромен-6-карбоновых кислот (7к-м).** 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойную кислоту **2** (0.33 г, 1,8 ммоль) растворяли в смеси AcOH (2.25 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 мл), затем постепенно при интенсивном перемешивании прибавляли соответствующий арилзамещенный β-оксонитрил **6г-е** (1.8 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения, полученный раствор оставляли на сутки. Через сутки реакционную массу выливали в EtOH, через некоторое время смесь кристаллизовалась. Выпавший осадок желтого цвета отделяли на фильтре Шотта (16 мкм), сушили при 25°C в вакууме эксикатора в течение суток и перекристаллизовали из EtOH.

**Гидросульфат 5,7-дигидрокси-2-имино-8-метил-3-фенил-2H-хромен-6-карбоновой кислоты (7к)**



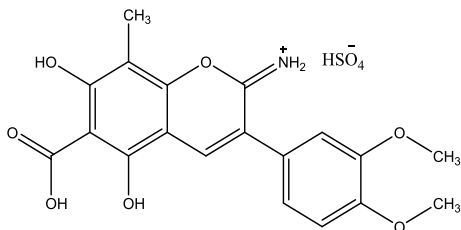
Получено 0.12 г (22%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 139 °С.  $R_f = 0.12$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.14 (с, 3H, Me(8)); 7.50 (д, 2H,  $J = 7.2$ , *o*-Ph); 7.63 (т, 1H,  $J = 7.2$ , *p*-Ph); 7.68 (т, 2H,  $J = 7.2$ , *m*-Ph); 8.36 (с, 1H, H(4)); 9.93 (с, 1H, 7-OH); 10.99 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 268 [ $\text{M}-\text{CO}_2$ ] $^+$  (15); 240 (10); 64 (60). 44(100). Найдено, %: С 49.79; Н 3.72; N 3.40; S 7.88.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_9\text{S}$ . Вычислено, %: С, 49.88; Н, 3.69; N, 3.42; S, 7.83

**Гидросульфат 5,7-дигидрокси-2-имино-8-метил-3-(4-метоксифенил)-2H-хромен-6-карбоновой кислоты (7л)**



Получено 0.12 г (19%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 151 °С.  $R_f = 0.13$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.15 (с, 3H Me(8)); 3.84 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.97 (д, 2H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>), 7.32 (д, 2H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>); 8.28 (с, 1H, H(4)); 9.81 (с, 1H, 7-OH); 10.31 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 298 [ $\text{M}-\text{CO}_2$ ] $^+$  (48); 270 (12); 44(100). Найдено, %: С 49.27; Н 3.85; N 3.22; S 7.31.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_{10}\text{S}$ . Вычислено, %: С, 49.20; Н, 3.90; N, 3.19; S, 7.30.

**Гидросульфат 5,7-дигидрокси-2-имино-8-метил-3-(3,4-диметоксифенил)-2H-хромен-6-карбоновой кислоты(7м)**

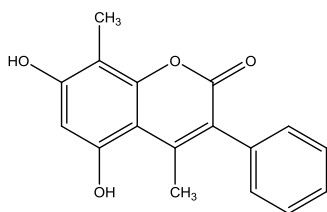


Получено 0.14 г (21%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 163 °С.  $R_f = 0.09$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.15 (с, 3H, Me(8)); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.96 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.04 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 7.41 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 8.27 (с, 1H, H(4)); 9.83 (с, 1H, 7-OH); 10.29 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 328 [ $\text{M}-\text{CO}_2$ ] $^+$  (25); 300 (12); 44 (100). Найдено, %: С 48.61; Н 4.13; N 2.94; S, 6.78.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_{11}\text{S}$ . Вычислено, %: С, 48.62; Н, 4.08; N, 2.98; S, 6.83.

**Общая методика синтеза 3-арилзамещенных 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2Н-хромен-2-онов (8а-в).** *Метод А:* смесь соответствующей соли иминия **7а-в** (5 ммоль) и 30 мл 10% серной кислоты кипятили с обратным холодильником 4-6 часов. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм) и промыли холодной водой. Продукты перекристаллизовали из соответствующих растворителей.

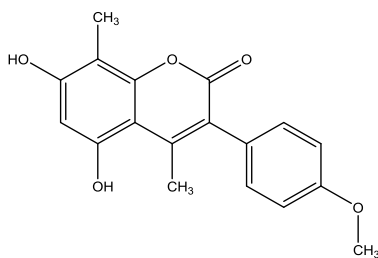
*Метод Б:* суспензию соответствующей соли иминия **7а-в** (5 ммоль) в смеси пиридин : ледяная уксусная кислота (5:1) кипятили в течение часа, затем охлаждали и выливали в лёд. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм) и промыли холодной водой. Продукты перекристаллизовали из соответствующих растворителей.

### 3-Фенил-4,8-диметил-5,7-дигидрокси-2Н-хромен-2-он (8а)



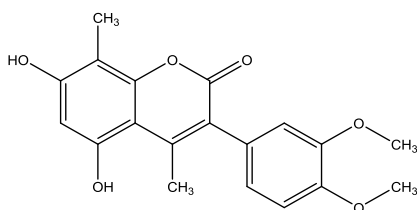
Продукт перекристаллизовывали из смеси EtOH - H<sub>2</sub>O 1:1. Получено: 0.17 г (12% метод А); 1.25 г (90% метод Б) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 260 °С. R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 266.52 (4.21); 336.02 (4.34). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.06 (с, 3H, Me(8)); 2.34 (с, 3H, Me(4)); 6.43 (с, 1H, H(6)); 7.22 (д, 2H, J = 7.2, *o*-Ph); 7.34 (т, 1H, J = 7.2, *p*-Ph); 7.41 (т, 2H, J = 7.2, *m*-Ph); 10.18 (с, 1H, 7-OH); 10.23 (с, 1H, 5-OH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 7.7 (Me(8)); 21.1 (Me(4)); 98.9 (C(6)); 101.7 (C(8)); 102.4 (C(4a)); 120.3 (C(3)); 127.2 (*p*-Ph); 128.1 (*m*-Ph); 130.5 (*m*-Ph); 135.8 (*i*-Ph); 150.3 (C(4)); 152.8 (C(8a)); 155.4 (C(5)); 158.5 (C(7)); 160.2 (C(2)). Масс-спектр, *m/z* (I<sub>отн</sub> (%)): 282 [M]<sup>+</sup> (70); 254 [M -CO]<sup>+</sup> (90); 177 [M -CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (20); 69 (90); 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>] (65). Найдено, %: С 68.76; Н 5.89; С<sub>17</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>4</sub>·Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 67.99; Н 5.37.

### 3-(4-Метоксифенил)-4,8-диметил-5,7-дигидрокси-2H-хромен-2-он (8б)



Продукт перекристаллизовывали из EtOH. Получено: 0.16 г (11% метод А); 1.13 г (75% метод Б) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 273 °С.  $R_f = 0.59$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 266.52 (4.05); 338.75 (4.19). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.30 (с, 3H, Me(4)); 3.88 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.51 (с, 1H, H(6)); 7.05 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>), 7.20 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 9.74 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 312 [M]<sup>+</sup> (80); 284 [M-CO]<sup>+</sup> (70); 269 [M-CO-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (65); 69 (40). Найдено, %: С 66.30; Н 5.71; С<sub>18</sub>Н<sub>16</sub>О<sub>5</sub>·Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 65.45; Н 5.49.

### 3-(3,4-Диметоксифенил)-4,8-диметил-5,7-дигидрокси-2H-хромен-2-он (8в)

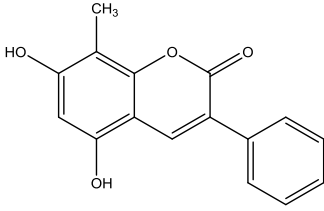


Продукт перекристаллизовывали из смеси ДМФА - Н<sub>2</sub>О 3:1. Получено: 0.25 г (15% метод А); 1.45 г (85% метод Б) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 307 °С.  $R_f = 0.64$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 266.52 (3.99); 341.50 (4.13). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.30 (с, 3H, Me(4)); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.51 (с, 1H, H(6)); 6.90 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.01 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 7.86 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 9.74 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 342 [M]<sup>+</sup> (50); 314 [M-CO]<sup>+</sup> (20); 299 [M-CO-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (25). Найдено, %: С 64,01; Н 5.82 С<sub>19</sub>Н<sub>18</sub>О<sub>6</sub>·Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 63.33; Н 5.59.

**Общая методика синтеза 3-арилзамещенных 5,7-дигидрокси-8-метил-2H-хромен-2-онов (8г-е).** Суспензию соответствующей соли иминия 7г-е (1 ммоль) в смеси пиридин : ледяная уксусная кислота (5:1) кипятили в течение часа, затем охлаждали и выливали в лёд. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм) и промыли холодной водой. Продукты перекристаллизовали из водного EtOH.

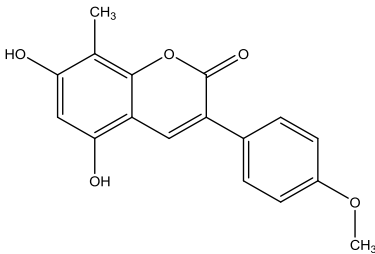


### 3-Фенил-8-метил-5,7-дигидрокси-2Н-хромен-2-он (8г)



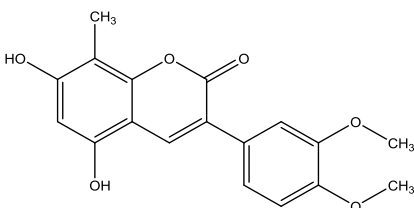
Получено 0.23 г (87%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 197 °С.  $R_f = 0.45$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.08 (с, 3H, Me(8)); 6.45 (с, 1H, H(6)); 7.28 (д, 2H,  $J = 7.5$ , *o*-Ph); 7.35 (т, 1H,  $J = 7.5$ , *p*-Ph); 7.44 (т, 2H,  $J = 7.5$ , *m*-Ph); 8.27 (с, 1H, H(4)); 9.98 (с, 1H, 7-OH); 10.33 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$  (%)): 268  $[\text{M}]^+$  (82); 240  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (85). Найдено, %: С, 67.19; Н, 4.85;  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С, 67.13; Н, 4.93.

### 3-(4-Метоксифенил)-8-метил-5,7-дигидрокси-2Н-хромен-2-он (8д)



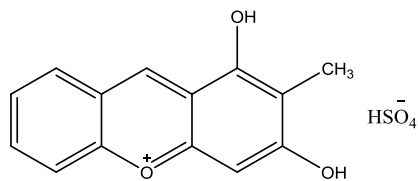
Получено 0.23 г (80%) продукта в виде порошка серого цвета. т.пл. 187 °С.  $R_f = 0.47$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.12 (с, 3H, Me(8)); 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.52 (с, 1H, H(6)); 7.07 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>), 7.23 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 8.17 (с, 1H, H(4)); 9.72 (с, 1H, 7-OH); 10.12 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$  (%)): 298  $[\text{M}]^+$  (85); 270  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (65); 69 (30). Найдено, %: С 64.50; Н 5.05;  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С, 64.55; Н, 5.10.

### 3-(3,4-Диметоксифенил)-8-метил-5,7-дигидрокси-2Н-хромен-2-он (8е)



Получено 0.27 г (84%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 202 °С.  $R_f = 0.43$  (EtOH – бензол 1:5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.11 (с, 3H, Me(8)); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.51 (с, 1H, H(6)); 6.93 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.05 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>); 7.85 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>); 8.17 (с, 1H, H(4)); 9.91 (с, 1H, 7-OH); 10.18 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$  (%)): 328  $[\text{M}]^+$  (45); 300  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (25). Найдено, %: С 62,60; Н 5.18  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С, 62.42; Н, 5.24.

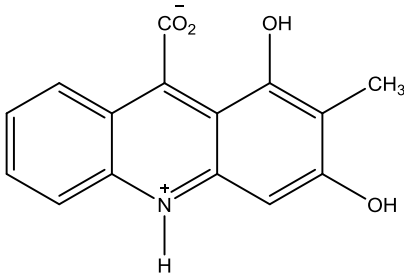
### Синтез сульфата 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума (10)



МФГ **1** (1.3 г, 10 ммоль) растворяли в смеси серной (5 мл) и ледяной уксусной (11 мл) кислот. Далее по каплям в течение 30 минут прибавляли раствор салицилового альдегида **9** (1.22 г, 10 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл). Смесь перемешивали в течение 17 часов при комнатной температуре, после чего отфильтровали ярко-красный осадок на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок на фильтре промывали сначала раствором диэтиловый эфир : уксусная кислота (1:1), затем чистым эфиром и сушили на воздухе. Получено 2.8 г продукта в виде порошка красного цвета.  $R_f = 0.67$  (AcOH). ЯМР  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.16 (с, 3H, Me); 6.86 (с, 1H, H(4)); 7.70 (т, 1H,  $J = 7.4$ , H(7)); 7.86 (д, 1H,  $J = 8.5$ , H(5)); 8.12 (т, 1H,  $J = 7.7$ , H(6)); 8.20 (д, 1H,  $J = 7.6$ , H(8)); 9.57 (с, 1H, H(9)). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.7 (Me); 96.7 (C(4)); 113.3 (C(2)); 118.2 (C(9a)); 118.9 (C(5)); 121.8 (C(8a)); 128.3 (C(7)); 133.6 (C(8)); 140.7 (C(6)); 151.1 (C(9)); 156.4 (C(5a)); 159.65 (C(4a)); 159.69 (C(1)); 178.7 (C(3)). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 226 [M]<sup>+</sup> (100); 197 (40) Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  227,0712 [M]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3$ . Вычислено:  $M = 227,0708$ . Найдено (%): C, 51.77; H, 3.75; S, 9.82,  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено (%): C, 51.85; H, 3.73; S, 9.89.

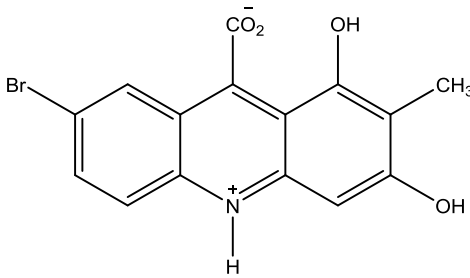
**Общая методика синтеза производных 1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновых кислот (12а-в).** МФГ **1** (0.7 г, 5 ммоль), соответствующий изатин **11а-в** (4,6 ммоль) и раствор (0.68 г, 17 ммоль) едкого натра в 5.5 мл воды кипятили с обратным холодильником в течении 4 часов. После окончания реакции горячий раствор подкисляли ледяной уксусной кислотой до  $\text{pH} \approx 6-7$ , выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок на фильтре промывали сначала водой, затем ацетоном и высушивали в течение суток при температуре 25 °С в вакуум-эксикаторе.

### 1,3-Дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновая кислота (12а)



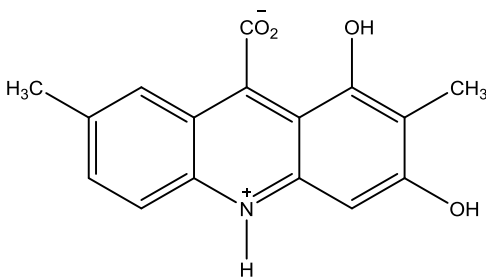
Получено 0.91 г (74%) продукта в виде порошка темно-красного цвета. Т.пл. 273 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ) 2.02 (с, 3H, Me(2)); 7.18 (с, 1H, H(4)); 7.45 (т, 1H,  $J = 6.7$ , H(7)); 7.52 (т, 1H,  $J = 7.1$ , H(6)); 7.76 (д, 1H,  $J = 7.7$ , H(5)); 7.86 (д, 1H,  $J = 8.4$ , H(8)). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 9.72 (Me); 111.66 (C(2)); 115.25 (C(4)); 118.42 (C(8a)); 121.17 (C(7)); 123.27 (C(6)); 126.45 (C(5)); 126.85 (C(8)); 130.10 (C(9)); 131.04 (C(1a)); 145.53 (C(4a)); 146.37 (C(5a)); 165.45 (C(1)); 176.72 (C(3)); 178.58 (C(COOH)). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$  (%)): 251  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (100); 223  $[\text{M}-\text{CO}]^+$  (35); 167  $[\text{M}-2\text{CO}]^+$  (30), 139  $[\text{M}-3\text{CO}]^+$  (20). Найдено (%): С, 66.87; Н, 4.20; N, 5.16  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ . Вычислено (%): С, 66.91; Н, 4.12; N, 5.20.

### 7-Бром-1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновая кислота (12б)



Получено 1.26 г (79%) продукта в виде порошка красного цвета. Т.пл. 249 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ) 2.01 (с, 3H, Me(2)); 7.18 (с, 1H, H(4)); 7.70 (д, 1H,  $J = 7.5$ , H(6)); 7.81 (д, 1H,  $J = 7.8$ , H(5)); 7.89 (с 1H, H(8)). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$  (%)): 331  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (100); 303 (40). Найдено (%): С, 51.79; Н, 2.87; N, 4.09  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ . Вычислено (%): С, 51.75; Н, 2.90; N, 4.02.

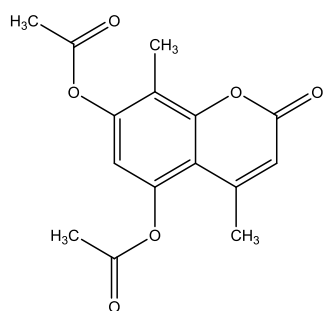
### 1,3-Дигидрокси-2,7-диметилакридин-9-карбоновая кислота (12в)



Получено 1 г (77%) продукта в виде порошка красного цвета. Т.пл. 270 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ) 2.02 (с, 3H, Me(2)); 2.45 (с, 3H, Me(7)); 7.18 (с, 1H, H(4)); 7.48 (д, 1H,  $J = 7.4$ , H(6)); 7.64 (с 1H, H(8)); 7.72 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(5)). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{омн}}$  (%)): 265  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (100); 237 (30). Найдено (%): С, 67.80; Н, 4.67; N, 4.96  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Вычислено (%): С, 67.84; Н, 4.63; N, 4.94.

**Общая методика синтеза 5,7-диацилокси-4,8-диметилхромен-2-онов (14а-г).** К суспензии 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он (0.412 г, 2 ммоль) в 3 мл пиридина прибавляли 5 ммоль соответствующего ангидрида кислот **13а-в** и хлорангидрида бензойной кислоты **13г**. Смесь кипятили в течении часа, затем охлаждали. В случае ацилирования уксусным, пропионовым и изомасляным ангидридами реакционную массу выливали в лед. При ацилировании бензоилхлоридом реакционную массу разбавляли EtOH. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Продукты перекристализовали из EtOH в случае ацилирования уксусным, пропионовым и изомасляным ангидридами и из смеси C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:EtOH при ацилировании бензоилхлоридом.

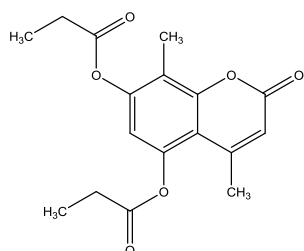
#### 5,7-Диацетокси-4,8-диметилхромен-2-он (14а)



Получено 0.42 г (72%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 202 °С.  $R_f = 0.82$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 285.38 (4.15). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д, J/Гц): 2.19 (с, 3H, Me(8)); 2.30 - 2.32 (2с, 6H, 2Me(Ac)); 2.40 (д, 3H,  $J = 1.1$ , Me(4)); 6.26 (д, 1H,  $J = 1.1$ , H(3)); 7.06 (с, 1H, H(6)).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 290 [M]<sup>+</sup> (30); 248 [M – CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (40); 206 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (100); 178 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O – CO]<sup>+</sup> (100); 43 (70). Найдено, %: С, 62.15; Н, 4.77 C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 62.07; Н, 4.86.

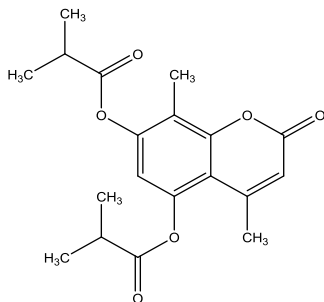
#### 5,7-Дипропионилокси-4,8-диметилхромен-2-он (14б)



Получено 0.32 г (51%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 125°С.  $R_f = 0.84$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 286.04 (3.98). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д, J/Гц): 1.37 (м, 6H,  $J = 6$ , 2Me(Ac)); 2.19 (с, 3H, Me(8)); 2.40 (д, 3H,  $J = 1.1$ , Me(4)); 4.33 (к, 4H,  $J = 6$ , 2CH<sub>2</sub>(Ac)); 6.25 (д, 1H,  $J = 1.1$ , H(3)); 7.05 (с, 1H, H(6)).

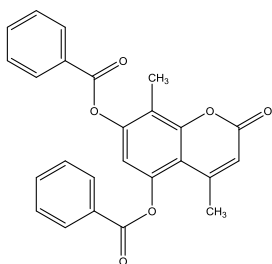
Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 318 [M]<sup>+</sup> (20); 262 [M – CH<sub>3</sub>CH=C=O]<sup>+</sup> (40); 206 [M – 2CH<sub>3</sub>CH=C=O]<sup>+</sup> (100); 178 [M – 2CH<sub>3</sub>CH=C=O – CO]<sup>+</sup> (100); 57 (50); 29 (30). Найдено, %: С, 64.05; Н, 5.76 C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 64.14; Н, 5.70.

### 5,7-Диизобутирилокси-4,8-диметилхромен-2-он (14в)



Получено 0.42 г (61%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 155 °С.  $R_f = 0.78$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 284.09 (3.90). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.29 (м, 12H,  $J = 7$ , 4Me(Ас)); 2.18 (с, 3H, Me(8)); 2.43 (д, 3H,  $J = 1.1$ , Me(4)); 2.80 (м, 2H,  $J = 7$ , 2CH(Ас)); 6.26 (д, 1H,  $J = 1.1$ , H(3)); 7.05 (с, 1H, H(6)). Масс-спектр, ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 346  $[\text{M}]^+$  (20); 276  $[\text{M} - (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{O}]^+$  (40); 206  $[\text{M} - 2(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{O}]^+$  (100); 178  $[\text{M} - 2(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{O} - \text{CO}]^+$  (100); 70 (70), 43 (100); 27 (40). Найдено, %: С, 65.93; Н, 6.41  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ . Вычислено, %: С, 65.88; Н, 6.40.

### 5,7-Дибензоилокси-4,8-диметилхромен-2-он (14г)



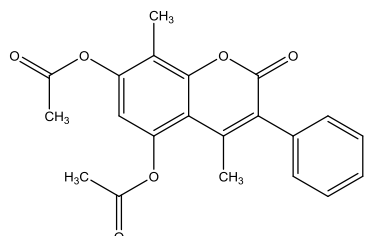
Получено 0.54 г (65%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 192 °С.  $R_f = 0.88$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 235,4 (3.97); 283,4 (3.61). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.19 (с, 3H, Me(8)); 2.39 (д, 3H,  $J = 1.1$ , Me(4)); 6.25 (д, 1H,  $J = 1.1$ , H(3)); 7.05 (с, 1H, H(6)); 7.57 – 8.23 (м, 10H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 414  $[\text{M}]^+$  (20), 310 (5), 208 (1), 105 (100), 77 (95). Найдено, %: С, 72.51; Н, 4.29  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_6$ . Вычислено, %: С, 72.46; Н, 4.38.

**Общая методика синтеза 3-арилзамещенных 5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-онов (15а-в).** Метод А (из гидросульфатов 3-фенилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолов): к суспензии соответствующей соли иминия **7а-в** (0.5 ммоль) в 1 мл пиридина прибавляли (0.2 г, 2 ммоль) уксусного ангидрида. Смесь кипятили в течение часа. После охлаждения реакционную массу выливали в лед. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Продукты перекристализовали из EtOH.

Метод Б (из 3-фенилзамещенных 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2H-хромен-2-онов): к суспензии соответствующего бензопиран-2-она **8а-в** (0.5 ммоль) в 1 мл пиридина прибавляли уксусный ангидрид (0.2 г, 2 ммоль). Смесь кипятили в

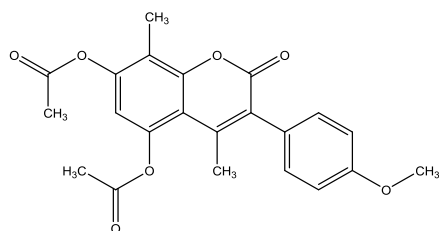
течение часа. После охлаждения реакционную массу выливали в лед. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Продукты перекристализовали из EtOH.

### 3-Фенил-5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-он (15a)



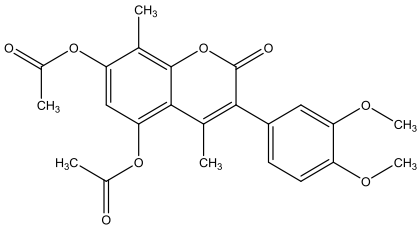
Получено: 0.1 г (55% метод А); 0.14 г (75% метод Б) продукта в виде порошка серого цвета. т.пл. 170 °С.  $R_f = 0.79$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 298.02 (4.23). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\Gammaц$ ): 2.19 (с, 3H, Me(8)); 2.25 (с, 3H, Me(4)); 2.32 (с, 3H, 5-Ac); 2.37 (с, 3H, 7-Ac); 7.08 (с, 1H, H(6)), 7.29 (д, 2H,  $J = 7.3$ , *o*-Ph); 7.41 (т, 1H,  $J = 7.3$ , *p*-Ph); 7.46 (т, 2H,  $J = 7.3$ , *m*-Ph). ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.9 (Me(8)); 19.9 (Me(4)); 20.4 (7-COCH<sub>3</sub>); 21.0 (5-COCH<sub>3</sub>); 111.9 (C(4a)); 114.5 (C(6)); 116.2 (C(8)); 127.1 (C(3)); 128.0 (*p*-Ph); 128.2 (*m*-Ph); 129.9 (*o*-Ph); 134.4 (*i*-Ph); 145.7 (C(5)); 146.1 (C(4)); 150.0 (C(7)); 151.4 (C(8a)); 158.8 (C(2)); 168.4 (7-COCH<sub>3</sub>); 169.1 (5-COCH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 366 [M]<sup>+</sup> (10); 324 [M – CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (15); 282 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (45); 254 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O – CO]<sup>+</sup> (30); 43 [CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (100); 28 [CO] (40). Найдено, %: С, 68.76; Н, 4.98 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 68.85; Н, 4.95.

### 3-(4-Метоксифенил)-5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-он (15b)



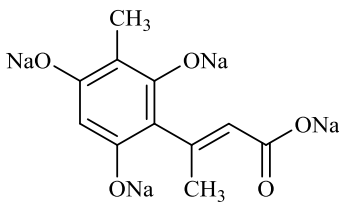
Получено: 0.09 г (50% метод А); 0.14 г (70% метод Б) продукта в виде порошка серого цвета. т.пл. 245°С.  $R_f = 0.76$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 260.41 (3.84); 321.3 (3.95). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\Gammaц$ ): 2.20 (с, 3H, Me(8)); 2.24 (с, 3H, Me(4)); 2.33 (с, 3H, 5-Ac); 2.38 (с, 3H, 7-Ac); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.12 (с, 1H, H(6)); 7.30 (д, 2H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>), 7.48 (д, 2H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 396 [M]<sup>+</sup> (5); 354 [M – CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (45); 312 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (95); 284 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O – CO]<sup>+</sup> (80); 269 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O – CO – CH<sub>3</sub>] (50); 43 [CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (85). Найдено, %: С, 66.69; Н, 5.12 C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С, 66.66; Н, 5.09.

### 3-(3,4-Диметоксифенил)-5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-он (15в)



Получено: 0.11 г (52% метод А); 0.15 г (72% метод Б) продукта в виде порошка серого цвета. т.пл. 254°C.  $R_f = 0.65$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 261.5 (3.99); 324.6 (4.04). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.19 (с, 3H, Me(8)); 2.26 (с, 3H, Me(4)); 2.32 (с, 3H, 5-Ac); 2.38 (с, 3H, 7-Ac); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.10 (с, 1H, H(6)); 7.21 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 7.32 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>); 7.49 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H<sub>Ar</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 426 [M]<sup>+</sup> (10); 384 [M – CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (45); 342 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O]<sup>+</sup> (50); 314 [M – 2CH<sub>2</sub>=C=O – CO]<sup>+</sup> (65). Найдено, %: С, 64.83; Н, 5.19 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С, 64.78; Н, 5.20.

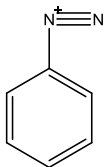
### Синтез натриевой соли 3-(2,4,6-тригидрокси-3-метилфенил)-бут-2-еновой кислоты (16)



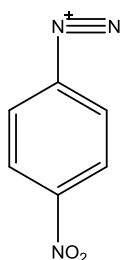
Растворяли (0.206 г, 1 ммоль) 5,7-дигидрокси-4,8-диметилкумарина в 1 мл 10%-ного NaOH. Через 3-5 минут выпадали кристаллы желтого цвета, которые отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм), промывали дистиллированной водой и высушивали в течение суток при температуре 25 °С в вакуум-эксикаторе. Получено 0.29 г (95%) продукта в виде кристаллов желтого цвета. Т.пл. >400 °С. ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.80 м.д. (с, 3H, Me-Ar); 2.43 м.д. (с, 3H, Me-C=); 4,80 м.д. (с, 1H, H-C=); 5.40 м.д. (с, 1H, H-Ar).

### Синтез солей диазония (17а-д)

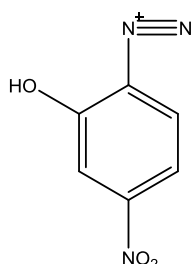
#### Фенилдиазоний хлорид (17а)



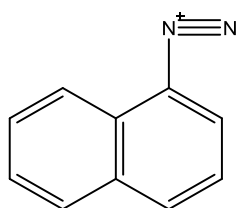
Растворяли 0.13 г (1 ммоль) хлоргидрата анилина в 5 мл воды и 0.2 мл (1.26 моль) 21.4 % HCl. Полученный раствор охлаждали до 0°C и в течении 10 минут при перемешивании прибавляли 0.345 мл раствора NaNO<sub>2</sub> (раствор 200 г NaNO<sub>2</sub> на 1л воды) и перемешивали еще 30 минут. Получали прозрачный раствор диазосоединения.

**4-Нитрофенилдиазоний хлорид (17б)**

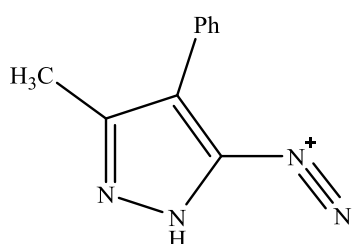
Растворяли 0.138 г (1 ммоль) *p*-нитроанилина в 10 мл воды и 0.5 мл  $\text{Cl}^-$  (2.64 ммоль) 21.4 %  $\text{HCl}$  при перемешивании и нагревании до 80-90°C. Образовавшийся прозрачный раствор охлаждали -5°C и прибавляли в один прием 0.345 мл раствора  $\text{NaNO}_2$  (раствор 200 г  $\text{NaNO}_2$  на 1 л воды). Образовавшийся раствор желтого цвета перемешивали еще 10-15 минут.

**2-Гидрокси-4-нитрофенилдиазоний хлорид (17в)**

0.154 г (1 ммоль) 2-амино-5нитрофенола в 5 мл воды и 0.5 мл (2.64 ммоль) 21.4 %  $\text{HCl}$  перемешивали до получения однородной суспензии. Затем при комнатной температуре в течении 10 минут при перемешивании прибавляли 0.345 мл раствора  $\text{NaNO}_2$  (раствор 200 г  $\text{NaNO}_2$  на 1 л воды) и продолжали перемешивание в течении 45 минут. Получали суспензию диазосоединения коричнево-оранжевого цвета.

**Нафтилдиазоний хлорид (17г)**

Растворяли 0.143 (1 ммоль)  $\alpha$ -нафтиламина в 10 мл воды и 0.5 мл (2.64 ммоль) 21.4 %  $\text{HCl}$  при перемешивании и нагревании до 80°C. Образовавшийся прозрачный раствор охлаждали до 0°C и в течении 10 минут при перемешивании прибавляли 0.345 мл раствора  $\text{NaNO}_2$  (раствор 200 г  $\text{NaNO}_2$  на 1 л воды). Образовавшийся раствор светло-коричневого цвета перемешивали еще 20 минут при 0°C.

**Хлорид 3-метил-4-фенил-1H-пиразолил-5-диазоний (17д)**

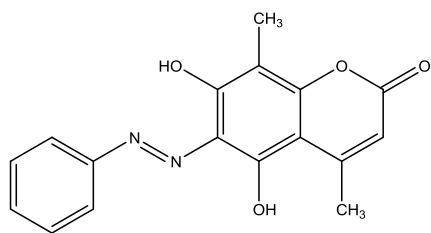
Растворяли 0.52 г (3 ммоль) 5-амино-3-метил-4-фенил-1H-пиразол в 5 мл воды и 1.5 мл концентрированной  $\text{HCl}$ . Полученный раствор охлаждали до -5°C, и в течение 30 минут добавляли 1.04 мл раствора  $\text{NaNO}_2$



(раствор 200 г  $\text{NaNO}_2$  на 1 л воды) Образовавшийся раствор желтого цвета перемешивали еще 30 минут при  $0^\circ\text{C}$ .

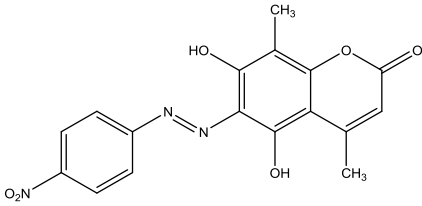
**Общая методика синтеза моноазосоединений (18а-д).** Азокомпонент готовили растворением (0.206 г, 1 ммоль) 5,7-дигидрокси-4,8-диметилкумарина **4** в 1.5 мл 10%-ного  $\text{NaOH}$ . Полученный раствор охлаждали до  $0-5^\circ\text{C}$ . Далее к реакционной массе в течение 30 минут прибавляли раствор соответствующей соли диазония **17а-д** (1 ммоль), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше  $5^\circ\text{C}$ , а значение pH оставалось в пределах 8-9. После окончания прибавления соли диазония, реакционную массу перемешивали некоторое время до исчезновения соли диазония в реакционной массе (проба на соль диазония с R-солью). По завершении реакции азосочетания реакционную массу обрабатывали 10%-ной  $\text{HCl}$  до кислой реакции по универсальной индикаторной бумаге. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промывали дистиллированной водой и высушивали в течение суток при температуре  $25^\circ\text{C}$  в вакуум-эксикаторе над  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

### 5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-6-фенилазохромен-2-он (18а)



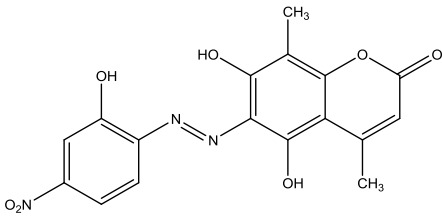
Получено 0.23 г (75%) продукта в виде порошка черного цвета. Т.пл.  $233-235^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.33$  ( $\text{CHCl}_3$ ). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 234.35 (4.16); 376.06 (4.44). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\text{J}/\text{Гц}$ ): 2.11 (с, 3H, Me(8)) 2.61 (с, 3H, Me(4)); 5.94 (с, 1H, H(3)); 7.46-7.66 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8.09 (с, 1H, OH); 8.11 (с, 1H, OH). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1110-680 ( $\delta$   $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 1181 ( $\nu$  C-O); 1513 ( $\nu$  N=N,  $\nu$  C=O); 1620-1595 ( $\nu$  C-C<sub>ar</sub>); 3070-2854 ( $\nu_{\text{as,s}}$   $\text{CH}_3$ ,  $\nu$   $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 3274 ( $\nu$  OH). Найдено (%): C, 65.75; H, 4.51; N, 9.10,  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03.

### 5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-6-(4-нитрофенилазо)хромен-2-он (18б)



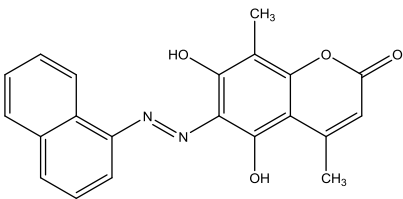
Получено 0.30 г (85%) продукта в виде порошка черного цвета. Т.пл. 257 °С.  $R_f = 0.74$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 404.02 (4.48). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.60 (с, 3H, Me(4)); 5.95 (с, 1H, H(3)); 8.31 (д, 2H,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8.35 (д, 2H,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1107-751 ( $\delta$   $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 1270 ( $\nu$  C-O); 1339 ( $\nu_s$   $\text{NO}_2$ ); 1510 ( $\nu_{\text{as}}$   $\text{NO}_2$ ); 1591 ( $\nu$  N=N,  $\nu$  C-C $_{\text{ar}}$ ); 1712 ( $\nu$  C=O); 3070-2854 ( $\nu_{\text{as,s}}$   $\text{CH}_3$ ,  $\nu$   $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 3400 ( $\nu$  OH). Масс-спектр (ЭУ, 10 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 355  $[\text{M}]^+$  (21). Найдено (%): С, 57.35; Н, 3.80; N, 11.87,  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено (%): С, 57.47; Н, 3.69; N, 11.83.

### 5,7-Дигидрокси-6-(2-гидрокси-4-нитрофенилазо)-4,8-диметилхромен-2-он (18в)



Получено 0.31 г (83%) продукта в виде порошка черного цвета. Т.пл. 203 °С.  $R_f = 0.80$  ( $\text{Me}_2\text{CO} - \text{Et}_2\text{O}$  1:1). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 262.94 (4.00); 337.48 (4.17); 447.41 (4.06). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.60 (с, 3H, Me(4)); 5.90 (с, 1H, H(3)); 7.83 (с, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8.30 (с, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1077-670 ( $\delta$   $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 1214 ( $\nu$  C-O); 1342 ( $\nu_s$   $\text{NO}_2$ ); 1521 ( $\nu_{\text{as}}$   $\text{NO}_2$ ); 1597 ( $\nu$  N=N,  $\nu$  C-C $_{\text{ar}}$ ); 1676, 1705 ( $\nu$  C=O); 2928 ( $\nu_{\text{as,s}}$   $\text{CH}_3$ ,  $\nu$   $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 3260 ( $\nu$  OH); 3397 ( $\nu$  OH). Найдено (%): С, 54.82; Н, 3.58; N, 11.27,  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено (%): С, 54.99; Н, 3.53; N, 11.32.

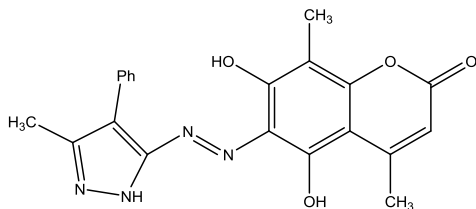
### 5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-6-(1-нафтилазо)хромен-2-он (18г)



Получено 0.31 г (86%) продукта в виде порошка черного цвета. Т.пл. 244 °С.  $R_f = 0.52$  ( $\text{CHCl}_3$ ). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 325.19 (4.26); 417.51 (4.22); 442.65 (4.22). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.61 (с, 3H, Me(4)); 5.94 (с, 1H, H(3)); 7.6 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8.2 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1114-703 ( $\delta$   $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 1191 ( $\nu$  C-O); 1594 ( $\nu$  N=N,  $\nu$  C-C $_{\text{ar}}$ ); 1715 ( $\nu$  C=O); 3055-

2927 ( $\nu_{\text{as,s}} \text{CH}_3$ ,  $\nu \text{CH}_{\text{ar}}$ ); 3250 ( $\nu \text{OH}$ ). Найдено (%): С, 70.1; Н, 4.36; N, 7.87,  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 70,0; Н, 4.48; N, 7.77.

**5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-6-(3-метил-4-фенил-1Н-пиразолил-5-азо)хромен-2-он (18д)**



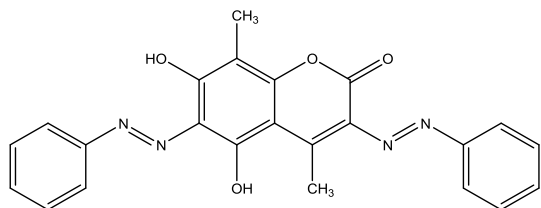
Получено 0.31 г (81%) продукта в виде порошка светло-желтого цвета. Т.пл. 301 °С.  $R_f = 0.23$  (MeOH). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 233.91 (4.43); 385.34 (4.46). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,

$J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.32 (с, 3H, Me(Het)); 2.61 (с, 3H, Me(4)); 5.94 (с, 1H, H(3)); 7.5 (м, 5H, H<sub>Ar</sub>); 13.3 (с, 1H, NH). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1119-702 ( $\delta \text{CH}_{\text{ar}}$ ); 1191 ( $\nu \text{C-O}$ ); 1580 ( $\nu \text{N=N}$ ,  $\nu \text{C-C}_{\text{ar}}$ ); 1679 ( $\nu \text{C=N}$ ); 1711 ( $\nu \text{C=O}$ ); 3094-2872 ( $\nu_{\text{as,s}} \text{CH}_3$ ,  $\nu \text{CH}_{\text{ar}}$ ); 3230 ( $\nu \text{NH}_{\text{Het}}$ ); 3392 ( $\nu \text{OH}$ ). Найдено (%): С, 64.59; Н, 4.60; N, 14.42,  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 64.61; Н, 4.65; N, 14.35.

**Общая методика синтеза бисазосоединений (19а,б).** К раствору 5,7-дигидрокси-4,8-диметилкумарина **4** (0.206 г, 1 ммоль) в 10 мл этанола при 5°C добавляли ацетат натрия до pH=8. При температуре 5°C к реакционной массе прибавляли в течение 30 минут раствор соответствующей соли диазония **17а,б** (1 ммоль). При прибавлении диазокомпонента необходимо все время поддерживать слабощелочную среду и хорошее перемешивание с помощью AcONa (pH 8-9 по универсальной бумаге). Реакционную смесь перемешивали 1,5-2 часа до исчезновения соли диазония в реакционной массе (проба на соль диазония с R-солью). По завершении реакции азосочетания выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промывали дистиллированной водой и высушивали в течение суток при температуре 25 °С в вакуум-эксикаторе над  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Полученный продукт представлял собой смесь азосоединений разделение которой осуществляли с помощью препаративной хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы хлороформа (в случае соединений **18а**

и **19a**) или смеси бензол-EtOH 20:1 (в случае соединений **186** и **196**) а в качестве неподвижной силикагель марки – Silica gel Silpearl.

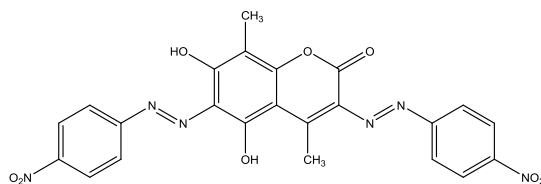
### 5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-3,6-бис(фенилазо)хромен-2-он (**19a**)



Продукт представляет собой порошок темно-красного цвета. Т.пл. 210 °С.  $R_f = 0.15$  (CHCl<sub>3</sub>). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  (lg  $\epsilon$ ): 242.07 (3.91); 357.76 (4.12); 474.60 (4.08). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМФА-d<sub>7</sub>,

$\delta$ , м.д.): 2.01 (с, 3H, Me(8)); 3.02 (с, 3H, Me(4)); 7.0-7.9 (м, 10H, H<sub>Ar</sub>); 8,20 (с, 2H, OH). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1056-615 ( $\delta$  CH<sub>ar</sub>); 1210 ( $\nu$  C-O); 1591, 1604 ( $\nu$  N=N,  $\nu$  C-C<sub>ar</sub>); 1690 ( $\nu$  C=O); 3056-2928 ( $\nu_{as,s}$  CH<sub>3</sub>,  $\nu$  CH<sub>ar</sub>); 3274 ( $\nu$  OH). Найдено (%): C, 66.70; H, 4.36; N, 13.61, C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 66.66; H, 4.38; N, 13.52.

### 5,7-Дигидрокси-4,8-диметил-3,6-бис(4-нитрофенилазо)хромен-2-он (**196**)



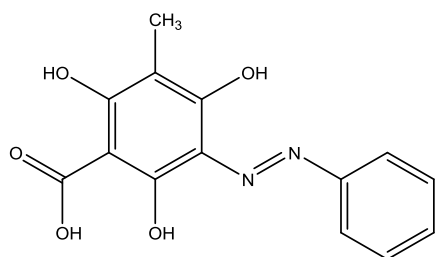
Продукт представляет собой порошок темно-красного цвета. Т.пл. 178 °С.  $R_f = 0.88$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{max}/nm$  (lg  $\epsilon$ ):

400.14 (4.37). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.10 (с, 3H, Me(8)); 2.60 (с, 3H, Me(4)); 8.31 (д, 4H,  $J = 7.2$ , H<sub>Ar</sub>); 8.35 (д, 4H,  $J = 7.2$ , H<sub>Ar</sub>). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1108-688 ( $\delta$  CH<sub>ar</sub>); 1267 ( $\nu$  C-O); 1339 ( $\nu^s$  NO<sub>2</sub>); 1513 ( $\nu^{as}$  NO<sub>2</sub>); 1595 ( $\nu$  N=N,  $\nu$  C-C<sub>ar</sub>); 1713 ( $\nu$  C=O), 3112-2854 ( $\nu_{as,s}$  CH<sub>3</sub>,  $\nu$  CH<sub>ar</sub>); 3434 ( $\nu$  OH). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 504 [M]<sup>+</sup> (45). Найдено (%): C, 54.79; H, 3.30; N, 16.72, C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено (%): C, 54.77; H, 3.20; N, 16.66.

**Общая методика синтеза азосоединений (20a,б).** (0.1 г 0.54 ммоль) 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** суспендировали с 3 мл воды и охлаждали до 0<sup>0</sup>С. Далее к реакционной массе в течение 30 минут прибавляли раствор соответствующей соли диазония **17a,б** (0.54 ммоль), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 5 °С. После окончания прибавления соли диазония, реакционную массу перемешивали некоторое время до исчезновения

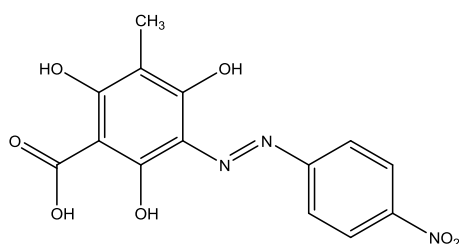
соли диазония в реакционной массе (проба на соль диазония с R-солью). Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промывали дистиллированной водой и высушивали в течение суток при температуре 25 °С в вакуум-эксикаторе.

### 2,4,6-Тригидрокси-3-метил-5-фенилазобензойная кислота (20a)



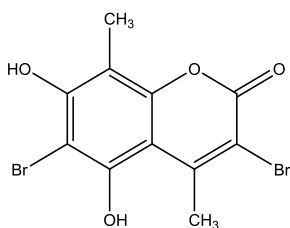
Получено 0.09 г (62%) продукта в виде порошка красного цвета. R<sub>f</sub> 0.32 (EtOH-Бензол 1-5). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.94 (с, 3H, Me); 7.42-7.66 (м, 5H, H<sub>Ar</sub>). Масс-спектр *m/z* (I<sub>отн</sub> (%)): 288 [M]<sup>+</sup> (50), 270 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (100), 242 [M-H<sub>2</sub>O-CO]<sup>+</sup> (25).

### 2,4,6-Тригидрокси-3-метил-5-(4-нитрофенилазо)бензойная кислота (20б)



Получено 0.13 г (71%) продукта в виде порошка черного цвета. R<sub>f</sub> 0.24 (EtOH-Бензол 1-5). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.94 (с, 3H, Me); 8.31 (д, 2H, J = 7.5, H<sub>Ar</sub>); 8.37 (д, 2H, J = 7.6, H<sub>Ar</sub>). Масс-спектр *m/z* (I<sub>отн</sub> (%)): 333 [M]<sup>+</sup> (32), 315 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (45), 287 [M-H<sub>2</sub>O-CO]<sup>+</sup> (54).

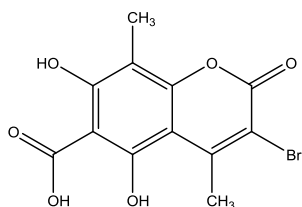
### Синтез 3,6-дибром-5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она (23)



К раствору 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** (0.2 г, 1 ммоль) в 3 мл хлороформа порциями добавляли Br<sub>2</sub> (0.35 г, 2.2 ммоль) в 2 мл хлороформа. Реакционную массу кипятили до исчезновения HBr. После охлаждения выпавший белый осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Продукт перекристализовали из MeOH. Получено 0.28 г (80%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 216 °С. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 265.4 (3.82); 333.45 (4.12). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.20 (с, 3H, Me(8)); 2.80 (с, 3H, Me(4)); 9.80 (с, 1H, 7-OH); 10.10 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр, *m/z* (I<sub>отн</sub> (%)): 364 [M]<sup>+</sup> (40); 336 [M – CO]<sup>+</sup> (20); 308 [M – 2CO]<sup>+</sup> (5); 284 [M – Br]<sup>+</sup> (15); 256 [M – Br – CO]<sup>+</sup> (20); 228 [M –

$\text{Br} - 2\text{CO}^+$  (15); 29  $[\text{HCO}]^+$  (100). Найдено, %: С, 36.25; Н, 2.30.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4\text{Br}_2$   
Вычислено, %: С 36.30; Н 2.22.

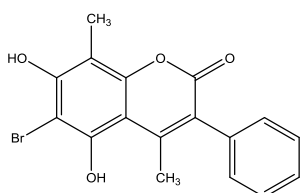
### Синтез 3-бром-5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-карбоновой кислоты (24)



К раствору 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-карбоновой кислоты **5** (0.09 г 0.36 ммоль) в 2 мл хлороформа, при перемешивании постепенно прибавляли раствор  $\text{Br}_2$  (0.06 г, 0.4 ммоль) в 1 мл хлороформа. Смесь перемешивали до обесцвечивания. Осадок отделяли на фильтре Шотта (16 мкм). Полученный продукт перекристаллизовали из EtOH. Получено 0.1 г (85%) продукта в виде порошка белого цвета. Т.пл. 208 °С.  $R_f = 0.38$  ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH-НОAc- $\text{H}_2\text{O}$  85:15:10:3). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 288.02 (4.19); 358.17 (4.27). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.0 (с, 3H, Me(8)); 2.79 (с, 3H, Me(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 328  $[\text{M}]^+$  (30); 312 (100); 284(40); 231 (50); 204(25). Найдено, %: С, 43.86; Н, 2.72  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_6\text{Br}$ . Вычислено, %: С, 43.80; Н, 2.76.

**Общая методика бромирования 3-арил замещенных 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-онов (25а-в).** К раствору соответствующего 2H-1-бензопиран-2-она **8а-в** (1 ммоль) в 3 мл хлороформа порциями добавляли  $\text{Br}_2$  (0.18 г, 1.1 ммоль) в 2 мл хлороформа. Реакционную массу кипятили до полного исчезновения паров  $\text{HBr}$ . После охлаждения выпавший белый осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Продукты перекристаллизовали из EtOH.

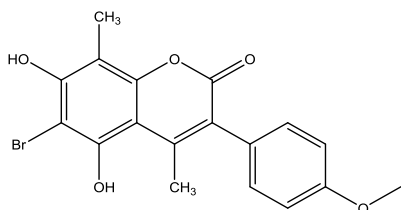
### 6-Бром-5,7-дигидрокси-3-фенил-4,8-диметилхромен-2-он (25а)



Получено 0.1 г (78%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 229 °С.  $R_f = 0.64$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 264.27 (3.91); 328.08 (4.14). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.21 (с, 3H, Me(8)); 2.37 (с, 3H, Me(4)); 7.25 (д, 2H,  $J = 7.1$ , *o*-Ph); 7.37 (т, 1H,  $J = 7.1$ , *p*-Ph); 7.43 (т, 2H,  $J = 7.1$ , *m*-Ph); 9.56 (с, 1H, 5-OH), 9.95 (с, 1H, 7-OH).

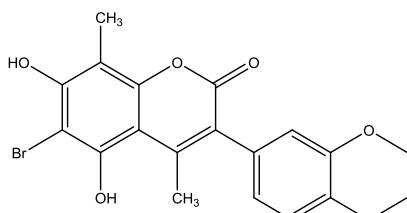
ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д) 9.0 (Me(8)); 21.5 (Me(4)); 98.9 (C(6)); 104.6 (C(8)); 105.1 (C(4a)); 122.5 (C(3)); 127.5 (*p*-Ph); 128.2 (*m*-Ph); 130.3 (*o*-Ph); 135.4 (*i*-Ph); 149.6 (C-4); 151.0 (C-5); 151.3 (C-8a); 154.5 (C-7); 159.6 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 362  $[\text{M}]^+$  (45); 332  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (50); 255  $[\text{M} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5]^+$  (10); 181 (100); 167 (50).  
Найдено, %: С 56.45; Н 3.57 С<sub>17</sub>Н<sub>13</sub>О<sub>4</sub>Br. Вычислено, %: С 56.53; Н 3.63.

### 6-Бром-5,7-дигидрокси-3-(4-метокифенил)-4,8-диметилхромен-2-он (25б)



Получено 0.1 г (72%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 242 °С.  $R_f = 0.66$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 263.71 (3.81); 331.56 (4.01). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 3H, Me(8)); 2.40 (с, 3H, Me(4)); 3.88 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.90 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>), 7.10 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.60 (с, 1H, 7-OH); 10.00 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 392  $[\text{M}]^+$  (45); 362  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (50). Найдено, %: С 55.31; Н 3.77 С<sub>18</sub>Н<sub>15</sub>О<sub>5</sub>Br. Вычислено, %: С, 55.26; Н, 3.86.

### 6-Бром-5,7-дигидрокси-3-(3,4-диметоксифенил)-4,8-диметилхромен-2-он (25в)

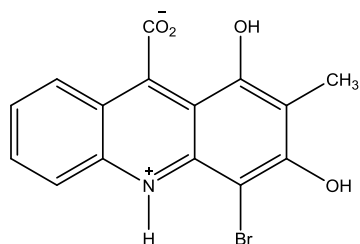


Получено 0.12 г (79%) продукта в виде порошка белого цвета. т.пл. 230 °С.  $R_f = 0.67$  (EtOH – бензол 1:5). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 256.67 (3.82); 328.95 (4.01). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 3H, Me(8)); 2.40 (с, 3H, Me(4)); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.80 (с, 1H, H<sub>Ar</sub>); 6.90 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 7.75 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H<sub>Ar</sub>); 9.60 (с, 1H, 7-OH); 10.00 (с, 1H, 5-OH). Масс-спектр, ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 422  $[\text{M}]^+$  (45); 392  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (50). Найдено, %: С 54.20; Н 4.01 С<sub>19</sub>Н<sub>17</sub>О<sub>6</sub>Br. Вычислено, %: С, 54.18; Н, 4.07.

**Общая методика бромирования производных 1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновых кислот (2ба-в).** К суспензии соответствующей акридин-9-карбоновой кислоты **12а-в** (0.36 ммоль) в 2 мл хлороформа, порциями

добавляли  $\text{Br}_2$  (0.6 г, 0.36 ммоль) в 1 мл хлороформа. Реакционную массу кипятили до полного исчезновения паров  $\text{HBr}$ . После охлаждения выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм). Полученный осадок растворяли в  $\text{EtOH}$  и отфильтровывали на фильтре Шотта (16 мкм) от нерастворившихся примесей. Растворитель отгоняли на ротонном испарителе.

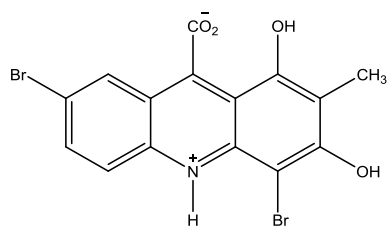
#### 4-Бром-1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновая кислота (26а)



Получено 0.08 г (64%) продукта в виде порошка красного цвета. Т.пл. 180 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMFSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 3H, Me(2)); 7.58 (т, 1H,  $J = 7.7$ , H(7)); 7.83 (д, 1H,  $J = 8.4$ , H(5)); 7.89 (т, 1H,  $J = 7.6$ , H(6)); 8.31 (д, 1H,  $J = 8.6$ , H(8)).

Масс-спектр, ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 331  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (100); 303 (30). Найдено (%): С, 51.79; Н, 2.85; N, 4.07  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ . Вычислено (%): С, 51.75; Н, 2.90; N, 4.02.

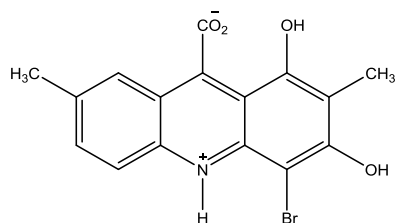
#### 4,7-Дибром-1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновая кислота (26б)



Получено 0.13 г (84%) продукта в виде порошка красного цвета. Т.пл. 240 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMFSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.19 (с, 3H, Me(2)); 7.80 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(5)); 7.97 (д, 1H,  $J = 7.4$ , H(6)); 8.48 (с, 1H, H(8)).

Масс-спектр, ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 409  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (100); 381 (35). Найдено (%): С, 42.11; Н, 2.15; N, 3.31  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_4$ . Вычислено (%): С, 42.19; Н, 2.12; N, 3.28.

#### 4-Бром-1,3-дигидрокси-2,7-диметилакридин-9-карбоновая кислота (26в)



Получено 0.09 г (70%) продукта в виде порошка красного цвета. Т.пл. 210 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMFSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 3H, Me(2)); 2.44 (с, 3H, Me(7)); 7.79 (д, 1H,  $J = 7.8$ , H(5)); 7.87 (д, 1H,  $J = 7.6$ , H(6)); 8.25 (с, 1H, H(8)).

Масс-спектр, ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 345  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (100); 317 (25). Найдено (%): С, 53.10; Н, 3.25; N, 3.83  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ . Вычислено (%): С, 53.06; Н, 3.34; N, 3.87.



## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований с использованием разнообразных по строению полифункциональных реагентов показано, что 2,4,6-тригидрокситолуол (метилфлороглуцин) является высокорекреационноспособным, перспективным субстратом в синтезе шестичленных конденсированных O,N-гетероциклических соединений (2*H*-бензопиран-2-онов, ксантонов, акридинов).

2. Установлено, что вследствие несимметричности строения метилфлороглуцин в зависимости от типа реагента и условий реакций может образовывать в реакции циклоконденсации региоизомеры. В некоторых случаях подобраны условия региоселективного проведения отдельных реакций.

3. Впервые реакцией метилфлороглуцина с  $\beta$ -оксонитрилами и изатинами, синтезированы неописанные ранее гетероциклические соединения и с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа подтверждены их структуры. Описаны некоторые полученные ранее конденсированные гетероциклы, структуры которых не были однозначно установлены. Всего разработаны методики синтеза, выделены и идентифицированы 49 неописанных ранее соединений.

4. Установлено, что азосоединения, синтезированные на основе 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она могут быть использованы в качестве дисперсных красителей, для колорирования текстильных материалов. Обнаружены флуоресцентные свойства синтезированных продуктов и показана зависимость этих свойств от строения изученных соединений.

5. Результаты компьютерного скрининга биофизических характеристик, биологической активности и острой токсичности полученных соединений, а также испытаний на противомикробную и фунгицидную активность позволяют сделать вывод о перспективности использования синтезированных продуктов как объектов для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна перспективных лекарственных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. STN The Scientific and Technical Information Network // Columbus, Ohio and Karlsruhe, Germany 2015. – Режим доступа: <http://www.stn-international.de/index.php?id=123>; Reaxys // Reed Elsevier Properties SA 2015. – Режим доступа: <https://www.reaxys.com/reaxys/session.do>.
2. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс - 2-е перераб. изд; пер. с англ. Ф. В. Зайцевой и А. В. Карчава; под ред. М. А. Юровской - М.: Мир, 2004. - 728 с.
3. Bulow, C. Ueber Derivate des 1.4-Benzopyranols, der Muttersubstanz einer neuen Klasse von Farbstoffen. II / C. Bulow, H. Wagner // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1901. - Vol. 34, № 2. – P. 1782-1804.
4. Bulow, C. Ueber Derivate des 1.4-Benzopyranols, der Muttersubstanz einer neuen Klasse von Farbstoffen / C. Bulow, H. Wagner // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1901. - Vol. 34, № 1. - P. 1189-1210.
5. Healey, M. Some derivatives of hydroxyquinol, including a synthesis of pyrylium salts of anthocyanidin type. Part XXII / M. Healey, R. Robinson // J. Chem. Soc. – 1934. – P. 1625-1631.
6. Kehrmann, F. Sur quelques sels “oxonium” dérivés du benzopyrane / F. Kehrmann, M. Rieder; // Helv. Chim. Acta. – 1926. - Vol. 9. - P. 491-499.
7. Bulow, C. Ueber Derivate des 1.4-Benzopyranols, der Muttersubstanz einer neuen Klasse von Farbstoffen. III / C. Bulow, W. V. Sicherer // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1901. - Vol. 34, № 2. - P. 2368-2385; Bulow C. Ueber Dioxyderivate des 2.4-Diphenyl-[1.4-benzopyranols], ein Beitrag zur Kenntniss des vierwerthigen Sauerstoffs/ C. Bulow, W. V. Sicherer // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1901. - Vol. 34, № 3. - P. 3916-3929.
8. Zur Synthese und spektralen Charakterisierung von verbrückten 2, 2-Difluoro-1,3,2-dioxaborinen / P. Czerney [et al.] // Z. Chem. – 1988 – Vol. 28, № 1. – P. 23-24.

9. Parmar, Manisha N. A Synthetic Approach Towards Bioactive Molecules and Related Studies: PhD thesis / Parmar, Manisha N. A; Saurashtra University. – 2011. – 294 p. - Режим доступа: <http://theses.saurashtrauniversity.edu/id/eprint/543>.
10. Brockmann, H. Über Benzopyryliumverbindungen, III. Mitteil.: Vergleich des Dracorhodins mit ähnlich gebauten Verbindungen / H. Brockmann, H. Junge, I. Eckhardt // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1944. - Vol. 77, № 5. - P. 347-353.
11. Синтез и свойства некоторых о-диоксихроменолов / Н. Л. Оленович [и др.] // Укр. Хим. Ж. – 1977. – Т. 43, №8. – С. 885-887.
12. Sweeny, J. G. Synthesis of anthocyanidins-III<sup>1</sup>: Total synthesis of apigeninidin and luteolinidin chlorides / J. G. Sweeny, G. A. Iacobucci // Tetrahedron. – 1981. – Vol. 37, № 8 - P. 1481-1483.
13. Brockmann, H. Die Konstitution des Dracorhodins, eines neuen Farbstoffes aus dem “Drachenblut”/ H. Brockmann, H. Junge // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1943. - Vol. 76, № 8. - P. 751-763.
14. Robinson, R. A new synthesis of chromylium salts. Part II / R. Robinson, J. Walker // J. Chem. Soc. – 1935. – P. 941-946.
15. Keller, E. Pyrylium salts with two fused benzopyran nuclei / E. Keller, R. Robinson // J. Chem. Soc. – 1934. – P. 1533-1535.
16. Robinson, R. A new synthesis of benzopyrylium salts by condensation of reactive phenols with unsaturated aldehydes or ketones in the presence of a strong acid and an oxidising agent. Part I. Typical cases with resorcinol as phenolic component / R. Robinson, J. Walker // J. Chem. Soc. – 1934. – P. 1435-1440.
17. Dimroth, K. Reaktionen mit Benzo- und Naphthopyryliumsalzen / K. Dimroth, H. Odenwalder // Chem. Ber. – 1971 – Vol. 104, № 10. – P. 2984-2994.
18. Несмеянов, А. Н. Синтез 2-алкилнафто- и 2-алкилбензопирилиевых солей на основе β-хлорвинилкетонов / А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков, М. И. Рыбинская // Изв. АН СССР Отд. Хим. Наук. – 1953. – Т48, № 3. – С. 479-483.
19. Synthesis of β -acetyl- and β - carbethoxy-pyrylium salts / G. N. Dorofeenko [et. al] // Chem. Heterocyclic Comp. – 1973. – P. 1188

20. Johnson, A. W. A new synthesis of benzopyrylium salts / A.W. Johnson, R.R. Melhuish // J. Chem. Soc. – 1947. – P. 346-350.
21. Gramshaw, J. W. The synthesis of flavan-2: 3-diols (dihydro- $\alpha$  : 2-dihydroxy-chalcones) / J. W. Gramshaw, A. W. Johnson, T. J. King // J. Chem. Soc. – 1958. – P. 4040-4049.
22. Quantitative measurement of proton dissociation and tautomeric constants of apigeninidin / L. Costantino [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. - 1995. – № 2. - P. 227-234.
23. Brockmann, H. Über Benzopyryliumverbindungen, I. Mitteil.: *o*-Chinoide blaue Anhydrobasen / H. Brockmann, H. Junge // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1943. - Vol. 76, № 10. - P. 1028-1034.
24. Pratt, D. D. A synthesis of pyrylium salts of anthocyanidin type. Part IV. Flavylum salts related to chrysin, apigenin, and luteolin / D. D. Pratt, R. Robinson, P. N. Williams // J. Chem. Soc., Trans. – 1924. – Vol. 125. – P. 199-207.
25. Pratt, D. D. A synthesis of pyrylium salts of anthocyanidin type. Part XII / D.D. Pratt, A. Robertson, R. Robinson // J. Chem. Soc. – 1927. – P. 1975-1983.
26. Iacobucci, G. A. The chemistry of anthocyanins, anthocyanidins and related flavylum salts / G. A. Iacobucci, J. G. Sweeny // Tetrahedron. – 1983. – Vol. 39, № 19. – P. 3005–3038.
27. Chitosan as heterogeneous catalyst in Michael additions: the reaction of cinnamionitriles with active methylene moieties and phenols / Hamad M. Al-Matar [et al.] // ARKIVOC – 2008. – № 16. – P. 288-301.
28. Masesane, I. B. Efficient and green preparation of 2-Amino-4H-chromenes by a room temperature, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-catalysed, three-component reaction of malononitrile, benzaldehydes, and phloroglucinol or resorcinol in aqueous medium / I. B. Masesane, S. O. Mihigo // Synth. Commun. – 2015. Vol. 45, № 13. – P.1546-1551.
29. Highly efficient and practical synthesis of 2-amino chromene derivatives using ionic base / Kamlesh M. Khokhani [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2013. – Vol. 5, № 2. –P. 199-205.

30. Deb, M. L. Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature / M. L. Deb, P. J. Bhuyan // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 38. – P. 6453–6456.
31. 2-Amino-5-hydroxy-4-phenyl-7-methyl-4H[1-chromeno-3-carbonitrile as a key precursor for the synthesis of several chromene based heterocyclic systems / F. K. Mohammed [et al.] // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 213-224.
32. Kolla, S. R. Ca(OH)<sub>2</sub>-mediated efficient synthesis of 2-amino-5-hydroxy-4H-chromene derivatives with various substituents / S. R. Kolla, Y. R. Lee // *Tetrahedron.* – 2011. Vol. 67, № 43. – P. 8271-8275.
33. Khokhsar, S. A facile and efficient synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-chromenes and tetrahydrobenzo[b]pyrans using 2,2,2-trifluoroethanol as a metal-free and reusable medium / S. Khokhsar, A. Rouhollahpour, S. M. Talesh // *J. Fluorine Chem.* – 2012. – Vol. 141. – P. 11-15.
34. Kiyani, H. Potassium phthalimide promoted green multicomponent tandem synthesis of 2-amino-4H-chromenes and 6-amino-4H-pyran-3-carboxylates / H. Kiyani, F. Ghorbani // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 689–701.
35. One-pot synthesis of 4-alkyl-2-amino-4H-chromene derivatives / I. N. Bardasov [et al.] // *Heterocycl. Commun.* – Vol. 21, № 3. – P. 175–177.
36. Radwan, S. M. Synthesis and some reactions of new benzo[b]pyran derivatives / S. M. Radwan, E. A. Bakhite, A. M. K. El-Dean // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 1995. – Vol. 101, № 1-4. – P. 207-211.
37. Synthesis of new condensed 2-amino-4h-pyran-3-carbonitriles and of 2-aminoquinoline-3-carbonitriles / S. M. Al-Mousawi [et al.] // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1999. – Vol. 31, № 3. – P. 305 – 313.
38. Nitriles in heterocyclic synthesis: Novel syntheses of benzo[b]pyrans, naphtho[1,2-b]pyrans, naphtho[2,1-b]pyrans, pyrano[3,2-h]quinolines and pyrano[3,2-c]quinolones / A. G. A. Elagamey [et al.] // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1988. – Vol. 53, № 7. – P. 1534 – 1538.

39. Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK-2) / D. R. Anderson [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, № 6. – P. 1587 – 1590.
40. Cyclization of nitriles. XXIII. Addition of active phenols to electron-deficient ethylenes with cyclization to 2-amino-4H-benzo[b]pyrans. Crystal structure of 2-amino-4-(2-fluorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)4H-naphtho[2,1-b]pyran / G. V. Klokol [et al.] // *J. Org. Chem. USSR (English Translation)*. – 1987. – Vol. 23. – P. 369 – 377; *Z. Org. Khim.* – 1987. – Vol. 23, № 2. – P. 412 – 421.
41. Critical assessment of the efficiency of chitosan biohydrogel beads as recyclable and heterogeneous organocatalyst for C–C bond formation / D. Kühbeck [et al.] // *Green Chem.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 378 – 392.
42. Elnajjar, A. A. Green heterogeneous catalysis: Chitosan and nanoparticulated magnesium oxide as ecofriendly catalyses for Michael addition / A. A. Elnajjar, M. A. Attala, Y. M. Elkholy // *Egyptian J. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 6. – P. 891 – 903.
43. Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4H-chromenes and in vitro study as antibacterial agents / M. Kidwai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, № 19. – P. 4295 – 4298.
44. Mobinikhaledia, A. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 2-Amino-2-chromenes Using Piperazine as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions / A. Mobinikhaledia, H. Moghaniana, F. Sasani // *Synth. Reactiv. Inorg. Metal-Org. Nano-Metal Chem.* – 2011. – Vol. 41, № 3. – P. 262 – 265.
45. Safari, J. Practical, ecofriendly, and highly efficient synthesis of 2-amino-4H-chromenes using nanocrystalline MgO as a reusable heterogeneous catalyst in aqueous media / J. Safari, Z. Zarnegar, M. Heydarian // *J. Taibah Univ. Sci.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 17–25.
46. Khaksar, S. A facile and efficient synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-chromenes and tetrahydrobenzo[b]pyrans using 2,2,2-trifluoroethanol as a metal-free and reusable medium / S. Khaksar, A. Rouhollahpour, S. M. Talesh // *J. Fluorine Chem.* – 2012. – Vol. 141. – P. 11–15.

47. Three-component process for the synthesis of 2-amino-2-chromenes in aqueous media / R. Ballini [et al.] // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57, № 7. – P. 1395-1398
48. A clean one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives catalyzed by hexadecyltrimethylammonium bromide (HTMAB) in aqueous media / T.-Sh. Jin [et al.] // *Synlett*. – 2004. – № 5. – P. 871–873.
49. Mobinikhaledi, A. Green synthesis of 2-amino-7-hydroxy-4-aryl-4H -chromene-3-carbonitriles using ZnO nanoparticles prepared with mulberry leaf extract and ZnCl<sub>2</sub> / A. Mobinikhaledi, A. Yazdanipour, M. Ghashang // *Turk. J. Chem.* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 667 – 675.
50. Paul, S. One-pot synthesis of dihydropyrano [2,3-c] chromenes via a three component coupling of aromatic aldehydes, malononitrile, and 3-hydroxycoumarin catalyzed by nano-structured ZnO in water: a green protocol / S. Paul, P. Bhattacharyya, A. R. Das // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 36 – P. 4636–4641.
51. Safari, J. Ultrasound assisted the green synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives catalyzed by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-functionalized nanoparticles with chitosan as a novel and reusable magnetic catalyst / J. Safari, L. Javadian // *Ultrason. Sonochem.* – 2015. – Vol. 22. – P. 341–348.
52. Safari, J. Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-MNPs and their surface modification by APTES / J. Safari, Z. Zarnegar // *J. Mol. Struct.* – 2014. – Vol. 1072. – P. 53–60.
53. Sethna S. M. The Chemistry of Coumarins / S. M. Sethna, N. M. Shah // *Chem. Rev.* – 1945. – Vol. 36, № 1. – P. 1–62
54. Short Synthesis of Cytotoxic 4 - Arylcoumarins / E. Rizzi [et al.] // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, № 8. – P. 1117-1122.
55. Sato, K. Coumarins. V. Acid-catalyzed reaction of phenols with beta-oxonitriles / K. Sato, T. Amakasu // *J. Org. Chem.* – 1968. – Vol. 33, № 6. – P. 2446-2450.
56. Garazd, M. M. Neoflavones. 2. Methods for Synthesizing and Modifying 4-Arylcoumarins / M. M. Garazd, Y. L. Garazd, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* – 2005. – Vol. 41, № 3. – P. 245-271.

57. Pechmann, H. v. Neue Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins / H. v. Pechmann, C. Duisberg // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* - 1884. - Vol. 17, № 1. - P. 929-936.
58. Ли, Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Дж. Дж. Ли - пер. с англ. В. М. Демьянович. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. - 456 с.
59. Karami, B.  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O/SiO_2$ : An efficient and recyclable catalyst for the preparation of coumarin derivatives by Pechmann condensation reaction / B. Karami, M. Kian // *Catal. Commun.* - 2011. - Vol. 14, № 1. - P. 62-67.
60. Kuarm, B. S. Xanthan Sulfuric Acid: An Efficient and Recyclable Solid Acid Catalyst for Pechmann Condensation / B. S. Kuarm, J. V. Madhav, B. Rajitha // *Synth. Commun.* - 2012. - Vol. 42, № 12. - P. 1770-1777.
61. Silica Sulfuric Acid as an Efficient and Reusable Catalyst for the Pechmann Synthesis of Coumarins under Solvent-Free Conditions / M. Dabiri [et al.] // *Heterocycles.* - 2007. - Vol. 71, № 3. - P. 677-682.
62. Karami, B. Alternative two-step route to khellactone analogues using silica tungstic acid and sodium hydrogen phosphate / B. Karami, S. Khodabakhshi, K. Eskandari // *Chem. Papers.* - 2013. - Vol. 67, № 11. - P. 1474-1478.
63. Synthesis of Regioisomeric Functionalized Benzodifurans and Angelicins / E. Quezada [et al.] // *Helv. Chim. Acta.* - 2009. - Vol. 92, № 7. - P. 1309-1314.
64. Ceric Ammonium Nitrate (CAN): An Efficient Catalyst for the Coumarin Synthesis via Pechmann Condensation using Conventional Heating and Microwave Irradiation / Y. T. Reddy [et al.] // *Synth. Commun.* - 2008. - Vol. 38, № 13. - P. 2082-2088.
65. Whalley W. B. Organic fluoro-compounds. Part VI. Some trifluoromethylchromones and -coumarins / W. B. Whalley // *J. Chem. Soc.* - 1951. - P. 3235-3238.
66. Calanolide analogues and methods of their use / Z.-Q. Xu [et al.]. It is published 21.08.2001 // Pat. US6277879 B1. - 80 p. - режим доступа: <http://www.google.com/patents/US6277879>.



67. Microwave-promoted automated synthesis of a coumarin library / M. Katkevics [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – Vol. 43, № 2. – P. 151-159.
68. Valizadeh, H. An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using  $\text{TiCl}_4$  as catalyst under solvent-free conditions / H. Valizadeh, A. Shockravi // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 20. – P. 3501-3503.
69. Wang, H. Magnesium bis(trifluoromethane)sulfonimide: an efficient catalyst for the synthesis of coumarins under solvent-free conditions/ H. Wang // Monatsh. Chem. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 411-414.
70. Discovery and Optimization of Novel 3-Piperazinylcoumarin Antagonist of Chemokine-like Factor 1 with Oral Antiasthma Activity in Mice / G. Li [et al.] // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, № 4. – P. 1741-1754.
71. Prateptongkum S. Facile iron(III) chloride hexahydrate catalyzed synthesis of coumarins/ S. Prateptongkum, N. Duangdee, P. Thongyoo // ARKIVOC – 2015. – № 5. – P. 248-258.
72. Sun, W.-C. Synthesis of novel fluorinated coumarins: Excellent UV-light excitable fluorescent dyes / W.-C. Sun, K. R. Gee, R. P. Haugland / Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – Vol. 8, № 22. – P. 3107-3110.
73. Sugino, T. Solvent-Free Coumarin Synthesis / T. Sugino, K. Tanaka // Chem. Lett. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 110-111.
74. Novel approach for synthesis of ( $\pm$ )-calanolide a and its anti-HIV activity / A. Kucherenko [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1995. – Vol. 36, № 31. – P. 5475-5478.
75. Mouli, G. V. P. C. Aflatoxin Analogues as Possible Anti-coagulants. Part II / G. V. P. C. Mouli, R. B. Reddy, Y. D. Reddy // J. Indian Chem. Soc. – 1990. – Vol. 67, № 11. – P. 917-919.
76. Dean, F. M. Usnic acid. Part X. The exploration of a route to 4 : 6-dimethoxy-3 : 5-dimethylcoumarilic acid / F. M. Dean, E. Evans, A. Robertson // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 4565-4572.
77. Sethna, S. M. Aluminium chloride, a new reagent for the condensation of  $\beta$ -ketonic esters with phenols. Part I. The condensations of methyl  $\beta$ -resorcylic acid,  $\beta$ -resorcylic acid, and resacetophenone with ethyl acetoacetate / S. M. Sethna, N. M. Shah, R.

- C. Shah // J. Chem. Soc. – 1938. – P. 228-232; Woodruff, E. H. 4-methylcoumarin / E. H. Woodruff // Org. Synth. Coll. – 1955. – Vol. 3 – P. 581.
78. Bose, D. S. The indium(III) chloride-catalyzed von Pechmann reaction: a simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins / D. S. Bose, A. P. Rudradas, M. H. Babu // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43, № 50. – P. 9195-9197.
79. Bahekar, S. S. Samarium(III) catalyzed one-pot construction of coumarins / S. S. Bahekar, D. B. Shinde // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45, № 43. – P. 7999-8001.
80. Alexander, V. M. Bismuth(III) nitrate pentahydrate—a mild and inexpensive reagent for synthesis of coumarins under mild conditions / V. M. Alexander, R. P. Bhat, S. D. Samant // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 40. – P. 6957-6959.
81.  $\text{CuX}_2$  (X = Cl, Br) as catalysts for Pechmann reaction: synthesis of 4-substituted coumarins / Y. Wang [et al.] // J. Chem. Res. – 2009. № 6. – P. 339 – 341.
82. NbCl<sub>5</sub>-Catalyzed, Solvent-Free, One-Pot Synthesis of Coumarins / S.-T. Gao [et al.] // Synth. Commun. – 2011. – Vol. 41, № 10. – P. 1486 – 1491.
83. Smitha, G. ZrCl<sub>4</sub> - Catalyzed Pechmann Reaction: Synthesis of Coumarins Under Solvent - Free Conditions / G. Smitha, C. S. Reddy // Synth. Commun. – 2004. – Vol. 34, № 21. – P. 3997–4004; An efficient ZrCl<sub>4</sub> catalyzed one-pot solvent free protocol for the synthesis of 4-substituted coumarins / G. V. M. Sharma [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 36. – P. 6119-6121.
84. Vanadium(III) chloride as an effective catalyst for the Pechmann reaction / B. S. Kumar [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. (N.Y., U. S.) – 2006. – Vol. 42, № 2 – p. 172 -175; Khim. Geterotsykl. Soed. – 2006. – Vol. 42; № 2 – P. 197 – 200.
85. Goswami, P. Dually Activated Organo- and Nano-cocatalyzed Synthesis of Coumarin Derivatives / P. Goswami // Synth. Commun. – 2009. – Vol. 39, № 13. – P. 2271–2278.
86. FeCl<sub>3</sub>-Catalyzed Pechmann Synthesis of Coumarins in Ionic Liquids / V. Kumar [et al.] // Synth. Commun. – 2008. – Vol. 38, № 15. – P. 2646–2654.

87. Synthesis of 7-hydroxy-4-( $\omega$ -carboxyalkyl)coumarins and 7-(dimethylamino)-4-( $\omega$ -carboxyalkyl)coumarins / M. Adamczyk [et al.] // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 627–634.
88. Singhal, S. MoO<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: An Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for Solvent-Free Synthesis of Coumarins via Pechmann Condensation / S. Singhal, S. L. Jain, B. Sain // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 75, № 5. – P. 1205–1211.
89. Synthesis of coumarin by Yb(OTf)<sub>3</sub> catalyzed Pechmann reaction under the solvent-free conditions / L. Wang [et al.] // *Ind. J. Chem.* – 2003. – Vol. 42B, № 9. – P. 2097–2099.
90. Dipyrindine copper chloride catalyzed coumarin synthesis via Pechmann condensation under conventional heating and microwave irradiation / B. Rajitha [et al.] // *ARKIVOC* – 2006. – № 12. – P. 23-27.
91. Ammonium Metavanadate: A Mild and Efficient Catalyst for the Synthesis of Coumarins / Priyanka G Mandhane [et al.] // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 30, № 12. – P. 2969–2972.
92. Frere, S. Microwave acceleration of the Pechmann reaction on graphite/montmorillonite K10: application to the preparation of 4-substituted 7-aminocoumarins / S. Frere, V. Thieryand, T. Besson // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 15. – P. 2791-2794.
93. Microwave initiated reactions: Pechmann coumarin synthesis, Biginelli reaction, and acylation / M. S. Manhas [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 14. – P. 2423-2425.
94. Microwave accelerated preparation of [bmim][HSO<sub>4</sub>] ionic liquid: an acid catalyst for improved synthesis of coumarins / V. Singh [et al.] // *Catal. Commun.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 57-60.
95. Microwave-assisted solventless Pechmann condensation / V. B. Helavi [et al.] // *J. Chem. Res.* – 2003. – № 5. – P. 279-280.
96. The reactivity of 4-hydroxycoumarin under heterogeneous high-intensity sonochemical conditions / G. Cravotto [et al.] // *Synthesis*. – 2003. – № 8. – P. 1286-1291.

97. Synthesis of 6-Bromocoumarins Using Tetrabutylammonium Tribromide as a Selective Brominating Agent and an Efficient Generator of HBr / L.-Q. Wu [et al.] // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 606-608.
98. Shah, V. Communication- New Synthesis of 4-Hydroxycoumarins / V. Shah, J. Bose, R. Shah // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25. – P. 677–678.
99. Discovery of a Novel Class of Potent Coumarin Monoamine Oxidase B Inhibitors: Development and Biopharmacological Profiling of 7-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-[(methylamino)methyl]-2H-chromen-2-one Methanesulfonate (NW-1772) as a Highly Potent, Selective, Reversible, and Orally Active Monoamine Oxidase B Inhibitor/ L. Pisani [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 21. – P. 6685-6706.
100. Synthesis and characterization of some novel coumarin based pyrazoles, isoxazole and pyrimidyl derivatives / J. Pochampalli [et al.] // *J. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 1957-1962.
101. Krajniak, E. R. Experiments on the synthesis of some coumarin derivatives // E. R. Krajniak, E. Ritchie, W. C. Taylor // *Aust. J. Chem.* – 1973. – Vol. 26, № 4. – P. 899-906.
102. Synthesis and bio-evaluation of novel 7-hydroxy coumarin derivatives via Knoevenagel reaction / Mark Manidhar Darla [et al.] // *Res. Chem. Intermediates.* – 2015. – Vol. 41, № 2 – P. 1115-1133.
103. Al-Bayati, R. I. Design, synthesis and bioassay of novel coumarins / R. I. Al-Bayati, A. A. H. Al-Amiery, Y. K. Al-Majedy // *Afr. J. Pure Appl. Chem.* – 2010. – Vol. 4, № 6 – P. 74-76.
104. Späth, E. Die Strukturformel des Toddalolactons (XLIV. Mitteil. über natürliche Cumarine) / E. Späth, B. B. Dey, E. Tyray // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* - 1939. - Vol. 72, № 1. - P. 53-56.
105. Smodis, J. The synthesis and transformations of substituted 2-hydroxy-3-dimethylaminopropenoates. The preparation of condensed 3-hydroxypyran-2-ones / J. Smodis, B. Stanovnik // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, № 33. – P. 9799-9810.

106. Stanovnik, B. Methyl 2-benzoylamino-3-dimethylaminopropenoate in the synthesis of heterocyclic systems. The synthesis of benzoyl- amino substituted 7H-pyrano[2,3-d]pyrimidine, 1H,6H-pyrano- [2,3-c]pyrazole and 2H-1-benzopyran derivatives / B. Stanovnik, J. Svete, M. Tisler // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – Vol. 26, № 5. – P. 1273-1275.
107. Toplak, R. The synthesis of methyl 2-(benzyloxycarbonyl)amino-3-dimethylaminopropenoate. The synthesis of trisubstituted pyrroles, 3-amino-2H-pyran-2-ones, fused 2H-pyran-2-ones and 4H-pyridin-4-ones / R. Toplak, J. Svete, B. Stanovnik // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 225-235.
108. Speranza, G. The Michael Reaction of N-Cinnamoylazoles with Phenols. A Simple Synthesis of 4-Arylchroman-2-ones and 1-Arylbenzo[f]chroman-3-ones / G. Speranza, C. F. Morelli, P. Manitto // *Synthesis.* – 2000. – № 1 – P. 123-126.
109. Uncatalyzed Reaction of Phenols and Naphthols with Methyl Cinnamates. A Simple Synthesis of 4-Arylchroman-2-ones and 1-Arylbenzo[f]chroman-3-ones / G. Speranza [et al.] // *Synthesis.* – 1997. – № 8 – P. 931-936.
110. Suthunuru, R. Facile and regioselective synthesis of 4', 7-dihydroxy-4-phenylchroman-2-ones / R. Suthunuru, E. Biehl // *ARKIVOC* – 2004. – № 1. – P. 138-145.
111. Simpson, J. D. The reaction between cinnamic acid and phenols in presence of hydrochloric acid. A new method for the preparation of 3 : 4-dihydro-4-phenylcoumarins / J. D. Simpson, H. Stephen // *J. Chem. Soc.* – 1956. – P. 1382-1384.
112. Reichel, L. Flavonoid- und Cumarin-Synthesen mit Polyphosphorsäure / L. Reichel, G. Proksh // *Naturwissenschaften.* – 1963. – Vol. 50, № 15 – P. 520.
113. A. K. Das Gupta; K. R. Das; A. Das Gupta // *Indian J. Chem.* – 1972. – Vol. 10. – P. 32.
114. Highly Efficient and Single Step Synthesis of 4-Phenylcoumarins and 3,4-Dihydro-4-phenylcoumarins Over Montmorillonite K-10 Clay, Under Microwave Irradiation / J. Singh [et al.] // *J. Chem. Res. (S).* – 1998. – P. 280.

115. Cologne, J. The isomerization of phenolic esters of  $\alpha$ -ethylenic acids / J. Cologne, R. Chambard // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1953. – P. 573.
116. A. K. Das Gupta; Paul, M. S. // *J. Indian Chem. Soc.* – 1970. – Vol. 47. – P. 95.
117. Synthesis of clausenin, xanthoxyletin, alloxanthoxyletin, xanthyletin and nor-dalbergin / A. K. Ganguly [et al.] // *Tetrahedron.* – 1967. – Vol. 23, № 12 – P. 4777-4784.
118. Efficient preparation of 4-substituted-6-acyl-7-methoxycoumarins / M. V. Paradkar [et al.] // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1996. – Vol. 28, № 3 – P. 348-351.
119. Woods, L. L. Synthesis of substituted coumarins with fluorescent properties / L. L. Woods, S. M. Shamma // *J. Chem. Eng. Data.* – 1971. – Vol. 16, № 1 – P. 101-102.
120. Woods, L. L.; Hollands, V. // *Tex. J. Sci.* – 1969. – Vol. 21. – P. 91.
121. Reichel, L. *Chemie und Biochemie der Pflanzenstoffe*, XXVIII. Synthesen von Flavonoiden und Cumarinen mittels Polyphosphorsäure / L. Reichel, G. Proksh // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1971. – Vol. 745, № 1 – P. 50-70.
122. Noburu, H. // *J. Chem. Soc. Jpn. Pure Chem. Sec.* – 1962. – Vol. 83, № 1. – P. 98-100.
123. Noburu, H. // *Yamagata Daigaku Kiyo, Shizen Kagaku.* 1968. – Vol. 7. – P. 29.
124. Satyanarayana, P. Synthesis of 4-phenylcoumarines / P. Satyanarayana // *Curr. Sci.* – 1980. – Vol. 49, № 15 – P. 592.
125. Hoz, A. d. I. Use of Microwave Irradiation and Solid Acid Catalysts in an Enhanced and Environmentally Friendly Synthesis of Coumarin Derivatives / A. d. I. Hoz, A. Moreno, E. Vazquez // *Synlett.* – 1999. – № 5 – P. 608-610.
126. Shamsuddin, K. M. One-pot Synthesis of 4-Phenylcoumarins / K. M. Shamsuddin, M. J. A. Siddiqui // *J. Chem. Res. (S).* – 1998. – № 7 – P. 392-393.
127. Synthesis of 7-hydroxycoumarins catalysed by solid acid catalysts / A. J. Hoefnagel [et al.] // *Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1995. – № 2 – P. 225-226.

128. Fozdar, B. I.; Shamsuddin, K. M.; Khan, S. A. // *Chem. Ind. (London)*. – 1986. – P. 566.
129. Старков, С. П. Конденсация фенилпропиоловой кислоты с некоторыми двух- и трехатомными фенолами в присутствии фтористого бора и галогеноводородных кислот / С. П. Старков, Д. В. Пручкин // *Изв. ВУЗ. Хим. Хим. Технол.* – 1974. – Т. 17, № 11. – С. 1665-1668.
130. McGarry, L. W. Synthesis of highly functionalized flavones and chromones using cycloacylation reactions and C-3 functionalization. A total synthesis of hormothamnione // L. W. McGarry, M. R. Detty // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 14 – P. 4349-4356.
131. Trost, B. M. A New Palladium-Catalyzed Addition: A Mild Method for the Synthesis of Coumarins / B. M. Trost, F. D. Toste / *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – Vol. 118, № 26 – P. 6305-6306.
132. Novel Pd(II)- and Pt(II)-Catalyzed Regio- and Stereoselective trans-Hydroarylation of Alkynes by Simple Arenes / C. Jia [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122, № 30 – P. 7252-7263.
133. Efficient Activation of Aromatic C-H Bonds for Addition to C-C Multiple Bonds / C. Jia [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 287, № 5460. – P. 1992-1995.
134. Baker, W. Synthetical experiments in the isoflavone group. Part I / W. Baker, R. Robinson // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1925. – Vol. 127. – P. 1981-1986.
135. Baker, W. The formation of chromones / W. Baker // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1925. – Vol. 127. – P. 2349-2358.
136. Bargellini // *Gazz. Chim. Ital.* – 1925. – Vol. 55. – P. 947; *Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali, Rendiconti.* – 1925. – Vol. 2. – P. 266.
137. Ghosh B. N. A synthesis of flavones / B. N. Ghosh // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1916. – Vol. 109. – P. 105-122.
138. Woods, L. L. Two Abbreviated Syntheses of Flavones and Flavone Analogs / L. L. Woods, J. Sapp // *J. Org. Chem.* – 1964. – Vol. 29, № 11. – P. 3445-3447.

139. Sen, R.N. Condensations of aldehydes with resorcinol and some other aromatic hydroxy compounds / R. N. Sen, N. N. Sinha // *J. Am. Chem. Soc.* – 1923. – Vol. 45, № 12. – P. 2984-2996.
140. Pope, F. G. Fluorones / F. G. Pope, H. Howard // *J. Chem. Soc., Trans.* - 1910. - Vol. 97. - P. 1023-1028.
141. Biggs, S. Succinylfluorescein and its derivatives / S. Biggs, F. G. Pope // *J. Chem. Soc., Trans.* - 1923. - Vol. 123. - P. 2934-2943.
142. Amat-Guerri, F. Application of factor analysis to the study of the forms of succinylfluorescein present in buffer solutions in aqueous methanol / F. Amat-Guerri, J. Sanz, R. Martinez-Utrilla // *Talanta.*- 1989.- Vol. 36, №. 6. - P. 704-707.
143. Jurd, L. Quinones and quinone methides—V: Further rearrangements of the dimer from 5-methoxy-2-(4-methoxyphenylmethyl)-1,4-benzoquinone / L. Jurd, J. N. Roitman // *Tetrahedron.* - 1979. – Vol. 35, № 13. – P. 1567-1574.
144. Thermorubin II. 1,3-Dihydroxy-9H-xanthenes and 1,3-dihydroxy-9H-xanthenes. New methods of synthesis / R. K. M. Pillai [et al.] // *J. Org. Chem.* - 1986. – Vol. 51, № 5. – P. 717-723.
145. Patolia, R. J. Studies in synthesis of xanthone derivatives: Part III – A new one-step synthesis of xanthenes / R. J. Patolia, K. N Trivedi // *Indian J. Chem., Sect. B.* – 1983. – Vol. 22, № 5. – P. 444-447.
146. Patolia, R. J.; Trivedi, K. N. // *Chem. Ind. (London).* – 1978. – P. 235.
147. Patel, G. N. Studies in synthesis of xanthenes / G. N. Patel, K. N. Trivedi // *Indian J. Chem., Sect. B.* – 1991. – Vol. 30, № 4. – P. 437-439.
148. Synthesis of New Lichen Xanthenes / J. A. Elix [et al.] // *Aust. J. Chem.* - 1992. – Vol. 45, № 5. – P. 845-855.
149. Patel, G. N. A Convenient Synthesis of Naturally Occuring Xanthenes / G. N. Patel, K. N. Trivedi // *Synth. Commun.* – 1989. – Vol. 19, № 9-10. – P. 1641-1647.
150. O<sup>5</sup>-Methyl-(±)-(2'R,3'S)-psorospermin / D. K. Ho [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, № 3. – P. 342-347.



151. Locksley, H. D. Extractives from Guttiferae. Part XXIII. An unambiguous synthesis of 6-deoxyjacareubin and related 3,3- and 1,1-dimethylallyl and annulated xanthenes / H. D. Locksley, A. J. Quillinan, F. Scheinmann // J. Chem. Soc. C. – 1971. – P. 3804.
152. Nevrekar, N. B.; Lele, S. V.; Mucheli, M. V. R.; Kudav, N. A. // Chem. Ind. (London). – 1983. – Vol. 12. – P. 479.
153. Niementowski, S. v. Oxy-chinacridin und Phlorchinyll / S. v. Niementowski // Ber. Deutsch. Chem. Ges. - 1906. - Vol. 39, № 1. - P. 385-392.
154. Hughes, G. K. The synthesis of acridone alkaloids / G. K. Hughes, E. Ritchie // Aust. J. Sci. Res., Ser. A. – 1951. – Vol. 4. – P. 423-431.
155. Linnell, W. H. The condensation of isatin with phenols in alkaline solution; hydroxy-acridinemesocarboxylic acids / W. H. Linnell, L. K. Sharp // Q. J. Pharm. Pharmacol. – 1948. – Vol. 21 – P. 58-62.
156. Synthese des 9-, 10- et 11-fluoroacronycines / R. R. Smolders [et al.] // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1982. – Vol. 91, № 1. – P. 33-42.
157. Hlubucek, J. A synthesis of acronycine / J. Hlubucek, E. Ritchie, W. C. Taylor // Aust. J. Chem. - 1970. - Vol. 23, № 9. - P. 1881-1889.
158. Sarkis, G. Y. Synthesis and spectral data for cinchoninic acids / G. Y. Sarkis // J. Chem. Eng. Data. - 1972. - Vol. 17, № 3. - P. 388-391.
159. Швехгеймер, М.-Г. А. Синтез новых производных акридин-9-карбоновой кислоты / М.-Г. А. Швехгеймер, О.А. Морева // Доклады Акад. Наук. – 2000. – Т. 372, № 6. – С. 778-781.
160. Lackey, K. Synthesis of Substituted Quinoline-4-carboxylic Acids / K. Lackey, D. D. Sternbach // Synthesis. - 1993. - № 10. - P. 993-997.
161. Al-Tai, F. A.;  $\alpha$ -Tetralone in the Pfitzinger reaction / F. A. Al-Tai, A. M. El-Abbady, A. S. Al-Tai // J. Chem. U. A. R. – 1967. – Vol. 10, № 3. – P. 339-352.
162. Synthesis and Cytotoxic and Antitumor Activity of Benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one Analogues of Acronycine / Costes, N. [et al.] // J. Med. Chem. - 2000. - Vol. 43, № 12. - P. 2395-2402.

163. Brogden, P. J. Pyrans and Fused Pyrans / P. J. Brogden, C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth // *Compr. Heterocycl. Chem.* – 1984. Vol. 3. – P. 573-645.
164. Nilsson, E. Mass spectra of some flavylum compounds / E. Nilsson // *Arkiv. Kemi.* - 1969. - V. 30, № 56. - P. 393-401.
165. Vulfson, N. S. Mass spectrometry of chromen-2-ones (coumarins) and of furo- and pyrano-chromenones / N.S. Vulfson, L. S. Golovkina // *Russ. Chem. Rev.* – 1975. – Vol. 44. – P. 603–623.
166. Kutney, J.P. Mass spectral fragmentation studies in monomeric and dimeric coumarins/ J. P. Kutney, G. Eigendorf, T. Inaba // *Organic Mass Spectrometry.* – 1971. – Vol. 5. – P. 249-263.
167. Porter, Q. N. Mass spectrometry of heterocyclic compounds/ Q. N. Porter, J. Baldas // Wiley: New York. – 1971.
168. Silverstein, R. M. Spectrometric Identification of Organic Compounds / R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill // 5th ed. John Wiley & Sons: New York. – 1991.
169. Creswell, C. J. Spectral Analysis of Organic Compounds / C. J. Creswell, O. Runquist, M. M. Campbell // 2nd ed. Burgess Publishing Company: Minneapolis. – 1972.
170. Justensen, U. Collision-induced fragmentation of deprotonated methoxylated flavonoids obtained by electrospray ionisation mass spectrometry/ U. Justensen // *J. Mass Spectrom.* – 2001. – Vol. 36. – P. 169–178.
171. Laure, F. // These de doctorat, Universite de Polynesie Francaise. – 2005. – P. 236–250.
172. Synthesis and spectroscopic investigation of some dimeric coumarins and furanocoumarins models / H. A. Elgamal [et al.] // *Monatsh. Chem.* – 1997. – Vol. 128, № 6–7. – P. 701–712.
173. El-Deen, I. M. Synthesis and investigation of mass spectra of 3-(substituent)-benzopyran[3,2-c]-[1]-benzopyran-6,7-diones / I. M. El-Deen, H. K. Ibrahim // *J. Korean Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 137–146.

174. Michel, A. // These de Doctorat Es Sciences. Universite de Neuchatel (Belgique). – 2001. – P. 35–55.
175. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. // Identification Spectrometrique de Composes Organiques, Ed. de Boeck, Bruxelles. – 2007. – P. 27–70.
176. Tandem mass spectral strategies for the structural characterization of flavonoids glycosides: Structure elucidation by LC-MS. / F. Cuyckens [et. al] // Analysis. – 2000. – Vol. 28, № 10. – P. 888–895.
177. Analysis of fragmentations of coumarins in mass spectrometry using the electronic charges of atoms / L. Cissé [et al.] // Bull. Chem. Soc. Ethiop. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 305-310.
178. Barnes, C. S. The mass spectra of some naturally occurring oxygen heterocycles and related compounds / C. S. Barnes, J. L. Occolowitz // Aust. J. Chem. – 1964. – Vol. 17, № 9. – P. 975-986.
179. Pandit U. K. An anomalous hunsdiecker reaction of 3,3-diphenylpropionic acid / U. K. Pandit, I. P. Dirk // Tetrahedron Lett. – 1963. – Vol. 4, № 14. – P. 891–895.
180. Захаров, П. И. Масс-спектрометрическое изучение некоторых замещенных кумаринов / П. И. Захаров // Ж. Орг. Хим. - 1971. - Т. 7, № 2. - С. 388-390.
181. Mass spectrometry of tautomeric compounds. Part IV. Structure of the molecular ions of 4-hydroxycoumarins / H. Nakata [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1972. – P. 1924-1926.
182.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra and Stereochemistry of Substituted 3,4-hydrocoumarines / L. Markova [et al.] // Commun. Dept. Chem. Bulg. Acad. Sci. - 1985. - Vol. 18, № 1. - P. 123.
183. Complete proton and C-13 nuclear-magnetic-resonance assignments for some 2-styrylchromones, and the influence of alkyl ring substituents on their mass-spectral fragmentation / F. Zammattio [et. al] // J. Chem. Res. (S). - 1995. - Vol. 2 - P. 58-59.

184. Arends, P. Mass spectrometry of xanthenes-I: The electron-impact-induced fragmentation of xanthone, monohydroxy- and monomethoxyxanthenes // P. Arends, P. Helboe, J. Moller // *Org. Mass Spectrom.* – 1973. – Vol. 7, № 6. – P. 667-681.
185. Spectral Database for Organic Compounds // National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan - режим доступа: [http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre\\_index.cgi](http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi)
186. Steck, W. Identification of natural coumarins by NMR spectroscopy/ W. Steck M. Mazurek // *Lloydia.* – 1972. – Vol. 35, №4. – P. 418-439.
187. Gray, A. I. Interactions of coumarins with a lanthanide shift reagent: determination of substitution pattern / A. I. Gray, R. D. Waigh, P. G. Waterman // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1978. – P. 391-395.
188. Phenolic Compounds from *Elsholtzia Bodinieri* Van't / H.-B. Hu [et al.] // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 54, № 5. – P. 1189-1194.
189. Jung, K. Scandium(III) Triflate–Catalyzed Coumarin Synthesis/ K. Jung, Y.-J. Park, J.-S. Ryu // *Synth. Commun.* – 2008. – Vol. 38, № 24. – P. 4395–4406.
190. Haldorai, Y. Brønsted-Acidic Imidazolium Ionic Liquid [bmim(SO<sub>3</sub>H)][OTf]: A Mild Catalyst for Highly Efficient Synthesis of Coumarins / Y. Haldorai, R. G. Kalkhambkar, J.-J. Shim // *Asian J. Chem.* . – 2013. – Vol. 25, № 16. – P. 9379–9383.
191. NMR study of some coumarins and furocoumarins methylated / R. Miranda [et al.] // *Spectrochim. Acta.* – 1994. – Vol. 50A, № 1. – P. 161-167.
192. <sup>13</sup>C NMR of coumarins. III—Simple coumarins / F. A. Macias [et al.] // *Magn. Reson. Chem.* – 1989. – Vol. 27, № 9. – P. 892–894.
193. Natural abundance <sup>17</sup>O NMR spectra of coumarins, furocoumarins and related compounds / H. Duddeck [et al.] // *Magn. Reson. Chem.* – 1987. – Vol. 25, № 6. – P. 489–491.
194. Chandrasekaran, S. <sup>17</sup>O NMR studies on polycyclic quinones, hydroxyquinones and related cyclic ketones: Models for anthracycline intercalators

- / S. Chandrasekaran, W. D. Wilson, D. W. Boykin // *Magn. Reson. Chem.* – 1984. – Vol. 22, № 12. – P. 757–760.
195. An easy and absolute diagnosis for the coumarin/chromone discrimination by using oxygen-17 NMR / K. Nagasawa [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1993. – Vol. 41, № 1. – P. 211–213.
196. Feyns, L. V.; Dragota, I. I.; Niculescu-Duvaz, I. // *Rev. Roum. Chim.* – 1976. – Vol. 21. – P. 1207.
197. Armarego, W. L. F. // *Phys. Methods Heterocycl. Chem.* – 1971. – Vol. 3. – P. 67.
198. Ganguly, B.K. Studies on the Ultraviolet Absorption Spectra of Coumarins and Chromones. Part I / B.K. Ganguly, P. Bagchi // *J. Org. Chem.* – 1956. – Vol. 21, № 12. – P. 1415–1419.
199. Bagchi, P. Kalyanmay Sen Studies on the Ultraviolet Absorption Spectra of Coumarins and Chromones. II. Hydroxy Derivatives/ P. Bagchi // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24 № 3. – P. 316–319.
200. Goodwin, R. H. Ultraviolet absorption spectra of coumarin derivatives / R. H. Goodwin, B. M. Pollock // *Archives of Biochem. and Biophys.* – 1954. – Vol. 49 № 1. – P. 1–6.
201. Wolfbeis, O. S. The Unusually Strong Effect of a 4-Cyano Group upon Electronic Spectra and Dissociation Constants of 3-Substituted 7-Hydroxycoumarin / O. S. Wolfbeis, E. Koller, P. Hoghmuth // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1985. Vol. 58, № 2. – P. 731–734.
202. O'Kennedy R. Coumarins: Biology, Applications, and Mode of Action / R. O'Kennedy, R. Douglas Thornes. – English, Wiley, 1997.-348 p.
203. Hoult, J. R. S. Pharmacological and Biochemical Actions of Simple Coumarins: Natural Products with Therapeutic Potential / J. R. S. Hoult, M. Paya // *Gen. Pharmac.* – 1996. – Vol. 27, № 4. – P. 713–722.
204. Piller, N.B. A comparison of the effectiveness of some anti inflammatory drugs on thermal oedema / N. B. Piller // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1975. – Vol. 56, № 6. – P. 554–560.

205. Cinnamates and coumarins from the leaves of *Murraya paniculata* / Atta-ur-Rahman [et al.] // *Phytochem.* – 1997. – Vol. 44, № 4. – P. 683–685.
206. Anovel dimeric coumarin analog and antimycobacterial constituents from *Fatoua pilosa* / C. C. Chiang [et al.] // *Chem. Biodiversity.* – 2010. – Vol. 7, № 7. – P. 1728–1736.
207. Witaicenis, A. Intestinal anti-inflammatory activity of esculetin and 4-methylesculetin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis / A. Witaicenis, L. N. Seito, L. C. Di Stasi // *Chem.-Biol. Interact.* – 2010. – Vol. 186, № 2. – P. 211–218.
208. Hodak, K. On the antibiotic effects of natural coumarins. VI. The relation of structure to the antibacterial effects of some natural coumarins and the neutralization of such effects / K. Hodak, V. Jakesova, V. Dadak // *Ces. Slov. Farm.* – 1967. – Vol. 16, № 2. – P. 86–91.
209. Efficacy of osthol, a potent coumarin compound, in controlling powdery mildew caused by *Sphaerotheca fuliginea* / C. M. Wang [et al.] // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 783–791.
210. Natural compounds, fraxin and chemicals structurally related to fraxin protect cells from oxidative stress / W. K. Whang [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 37, № 5. – P. 436–446.
211. Yusupov, M. I. Fraxidin and isofraxidin from *Artemisia scotina* / M. I. Yusupov, G. P. Sidyakin // *Chem. Nat. Compd.* – 1975. – Vol. 11, № 1. – P. 94.
212. Srivastava, S. Pharmacological activity of *Tamarix troupisii*: A short Review / S. Srivastava, G.P. Choudhary // *Sch. Acad. J. Pharm.* – 2014. – Vol. 3, № 5. – P. 363-365.
213. Lewis, D. F. V. Metabolism of coumarin by human P450s: A molecular modelling study / D. F.V. Lewis, Y. Ito, B. G. Lake // *Toxicol. Vitro.* – 2006. Vol. 20, № 2. – P. 256–264.
214. Lake, B. G. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment / B. G. Lake // *Food Chem. Toxicol.* – 1999. – Vol. 37, № 4. – P. 423-453.

215. Lacy, A. Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer / A. Lacy, R. O'Kennedy // *Curr. Pharm. Design.* – 2004. – Vol. 10, № 30. – P. 3797-3811.
216. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): Review / W. A. Yehye [ et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 295-312.
217. Martin-Arago, S. Effects of the Antioxidant (6,7-Dihydroxycoumarin) Esculetin on the Glutathione System and Lipid Peroxidation in Mice /S. Martin-Arago, J. M. Benedi, A. M. Villar // *Gerontology.* – 1998. – Vol. 44, № 1. – P. 21-25.
218. Subramaniam, S. R. Esculetin-induced protection of human hepatoma HepG2 cells against hydrogen peroxide is associated with the Nrf2-dependent induction of the NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 gene / S. R. Subramaniam, E. M. Ellis // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 250, № 2. – P. 130-136.
219. Jagadeesh, G. S. Protective effects of 7-hydroxycoumarin on cardiac markers and non-enzymatic antioxidant in isoproterenol induced myocardial infarction / G. S. Jagadeesh, P. Selvaraj, M. F. N. Meeran // *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.* – 2014. – Vol. 1, № 5. – P. 46-53.
220. Šeršeň, F. Antioxidant activity of some coumarins / F. Šeršeň, M. Lácová // *Acta Fac. Pharm. Univ. Comen.* – 2015. – Vol. 62, № s9. – P. 41-45.
221. Studies on structure activity relationship of some dihydroxy-4-methylcoumarin antioxidants based on their interaction with Fe(III) and ADP / S. D. Sharma [et al.] // *BioMetals.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 143–154.
222. Structure-activity relationship of dihydroxy-4-methylcoumarins as powerful antioxidants: Correlation between experimental & theoretical data and synergistic effect / V. D. Kancheva [et al.] // *Biochim.* – 2010. - Vol 92, № 9. – P. 1089-1100.
223. C'avar, S. Synthesis and antioxidant activity of selected 4-methylcoumarins / S. C'avar, F. Kovac, M. Maksimovic // *Food Chem.* – 2009. – Vol. 117, № 1. – P. 135–142.

224. Synthesis of novel amino and acetyl amino-4-methylcoumarins and evaluation of their antioxidant activity / Y. K. Tyagi [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40, № 4. – P. 413–420.
225. Souza, S. M. d. Antibacterial activity of coumarins / S. M. d. Souza, F. D. Monache, A. J. Smania // Z. Naturforsch. – 2005. – Vol. 60C. – P. 693–700.
226. Synthesis and Evaluation of Antibacterial Activities of 5,7-Dihydroxycoumarin Derivatives / Y.-P. Chin [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2011. – Vol. 344, № 6. – P. 386–393.
227. *In vitro* Antimicrobial Activity of Some Phenolic Compounds (Coumarin and Quercetin) Against Gastroenteritis Bacterial Strains / L. W. Nitiema [et al.] // Int. J. Microbiolog. Res. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 183-187.
228. Synthesis and Biological Screening of 7-Hydroxy-4-Methyl-2 H -Chromen-2- One, 7-Hydroxy-4,5-Dimethyl-2H-Chromen-2-One and their Some Derivatives / K. M. Khan // Natur. Prod. Res. – 2003. - Vol. 17, № 2. – P. 115–125.
229. Sudhir, K. P. Evaluation of *in-vitro* antimicrobial activity of some newly synthesized 7-hydroxy-4-methylcoumarin congeners / K. P. Sudhir, J. Sahoo // Der Pharm. Letter. - 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 60-64.
230. A natural occurring 4-phenylcoumarin, inhibits HIV-1 replication by targeting the NF-kB pathway / N. M´arquez [et al.] // Antivir. Res. – 2005. – Vol. 66, № 2-3. – P. 137–145.
231. Antinociceptive and antiinflammatory properties of 7-hydroxycoumarin in experimental animal models: potential therapeutic for the control of inflammatory chronic pain / T. A d. A. Barros [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 2010. – Vol. 62, № 1. – P. 1–9.
232. Synthesis and anti-inflammatory effects of a series of novel 7-hydroxycoumarin derivatives / J. M. Timonen [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46, № 9. – P. 3845-3850.
233. An updated review of the clinical development of coumarin (1,2-benzopyrone) and 7-hydroxycoumarin / M. Marshall [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 120, № 1. – P. S39-S42.



234. The effect of coumarin and 7-hydroxycoumarin on the growth of human tumor cell lines / E. Moran [et al.] // *J. Irish Colleg. Physic. Surgeons.* – 1993. – Vol. 22, № 1. – P. 41–47.
235. Myers, R. The effects of coumarin and suramin on the growth of malignant renal and prostatic cell lines / R. Myers, M. Parker, W. Grizzle // *J. Cancer Res. Clin.Oncol.* – 1994. – Vol. 120, № 1. – P. S11-S13.
236. Siegers, C. P. Effect of coumarin on cell cycle proliferation in human tumor cell lines / C. P. Siegers, H. C. Bostelmann // *J. Irish Colleg. Physic. Surgeons.* – 1993. – Vol. 22, № 1. – P. 47–50.
237. Antitumor activity of some coumarin derivatives / L.D Raev [et al.] // *Die Pharm.* – 1990. – Vol. 45, № 9. – P. 696.
238. Maucher, A. Antitumor activity of coumarin and 7-hydroxycoumarin against 7,12-dimethylbenz[a] anthracene-induced rat mammary carcinoma / A. Maucher, E. v. Angerer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol* – 1994. – Vol. 120, № 8. – P. 502–504.
239. Treatment with coumarin to prevent or delay recurrence of malignant melanoma / R. Thornes [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 120, № 1. – P. S32–S34.
240. Marshall, M. E. Phase I evaluation of coumarin (1,2-benzopyrone) and cimetidine in patients with advanced malignancies / M. E. Marshall, K. Butler, A. Fried // *Mol. Biother.* – 1991. – Vol. 3, № 3. – P. 170–178.
241. Phase II evaluation of coumarin (1,2-benzopyrone) in metastatic prostatic carcinoma / J. L. Mohler [et al.] // *The Prostate* – 1992. – Vol. 20, № 2. – P. 123–131.
242. Bioactive Coumarin Derivatives from the Fern *Cyclosorus interruptus* / T. Quadri-Spinelli [et al.] // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66, № 8. – P. 728-733.
243. Structure -Cytotoxicity Relationships of a Series of Natural and Semi-Synthetic Simple Coumarins as Assessed in Two Human Tumour Cell Lines / H. Kolodziej [et al.] // *Z. Naturforsch.* – 1997. – Vol. 52C. – P. 240-244.

244. Finn, G. J. Study of the in vitro cytotoxic potential of natural and synthetic coumarin derivatives using human normal and neoplastic skin cell lines / G. J. Finn, B. Creaven, D. A. Egan // *Melanoma Res.* – 2001. – Vol. 11, № 5. – P. 461-467.
245. Schreier, A. Uber die Reaktionsfahigkeit substituierter Phloroglucine bei der Fluoronbildung / A. Schreier, F. Wenzel // *Monatsh. Chem.* – 1904. – Vol. 25, № 3. – P. 311-318.
246. Cepaic acid, a novel yellow xanthylum pigment from the dried outer scales of the yellow onion *Allium cepa* / Yusai Ito [et. al] // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 28. – P. 4084–4086.
247. New Phenolic Compounds Formed by Evolution of (+)-Catechin and Glyoxylic Acid in Hydroalcoholic Solution and Their Implication in Color Changes of Grape-Derived Foods / N.-E. Es-Safi [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – Vol. 48. – P. 4233-4240.
248. Isolation of a New Xanthylum-Related Pigment from Adzuki Vignf angular / E. Yanase [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2012. – Vol. 76, № 8. – P. 1571-1572.
249. 2D NMR analysis for unambiguous structural elucidation of phenolic compounds formed through reaction between (+)-catechin and glyoxylic acid / N.-E. Es-Safi [et al.] // *Magn. Reson. Chem.* – 2002. – Vol. 40. – P. 693–704.
250. Antioxidant, anti-inflammatory and antiinvasive activities of biopolyphenolics / S. Malhotra [et al.] // *ARKIVOC* – 2008. – № 6. – P. 119-139.
251. Метилфлороглюцин — доступный полупродукт для синтеза азокрасителей / В. И. Ушкаров [и др.] // *Хим. технол.* – 2006. – № 8. – С. 5.
252. Базовый лабораторный практикум по химической технологии волокнистых материалов // Учебник для вузов под ред. Булушевой Н.Е. М.: РИО МГТУ, 2000. – 350 с.
253. Корчагин, М. В. Лабораторный практикум по химической технологии волокнистых материалов / М. В. Корчагин, Н. М. Соколова, И. А. Шиканова // М.: Легкая индустрия, 1976. – 230 с.

254. ГОСТы: 9733.27-83, 9733.4-83. Методы испытаний устойчивости окрасок к физико-химическим воздействиям. – М.: Изд-во Стандартов, 1985.
255. Красовицкий, Б.М. Органические люминофоры / Б. М. Красовицкий, Б. М. Болотин – М.: Химия, 1984. - 336 с.
256. Степанов, Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей / Б. И. Степанов. – М.: Химия, 1984. – 349 с.
257. Ayyangar, N. R. Polycyclic compounds part VII. Synthesis laser characteristics and dyeing behavior of 7-diethylamino-2H-1-benzopyran-2-ones / N. R. Ayyangar, K. V. Srinivasan, T. Daniel // *Dyes Pigments*. – 1991. - Vol 16, № 3. – P. 197-204.
258. Ayyangar, N. R. Polycyclic compounds part VI. Structural features of C. I. disperse yellow 232 / N. R. Ayyangar, K. V. Srinivasan, T. Daniel // *Dyes Pigments*. – 1990. - Vol 13, № 4. – P. 301-310.
259. Dsouza, R. N. Fluorescent Dyes and Their Supramolecular Host/Guest Complexes with Macrocycles in Aqueous Solution /R. N. Dsouza, U. Pischel, W. M. Nau // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111, № 12. – P. 7941–7980.
260. Murphree, S. S. Heterocyclic Dyes: Preparation, Properties, and Applications / S. S. Murphree // *Prog. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 22. – P. 21-58.
261. Davidson, R. S. The use of fluorescent probes in immunochemistry / R. S. Davidson, M. M. Hilchenbach // *Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 52, №. – P. 431-438.
262. Wagner, B. D. The use of coumarins as environmentally-sensitive fluorescent probes of heterogeneous inclusion systems / B. D. Wagner // *Molecules*. – 2009. – V. 14. – P. 210–237.
263. Sameiro, M. Fluorescent Labeling of Biomolecules with Organic Probes / M. Sameiro T. Gonçalves // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, №1. – P. 190–212.
264. Синтез новых фотохромов в условиях микроволнового облучения / А. Ю. Бочков [и др.] // *Успехи Хим. Хим. Технол.* – 2007. – Т. XXI, №6. – С. 74-77.

265. Кузнецова, Н.А. Фотохимия кумаринов/ Н. А. Кузнецова, О. Л. Каляя // Успехи химии. – 1992. – Т. 61, № 7. – С. 1243-1267.
266. Поройков, В. В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного/ В. В. Поройков // Химия в России. – 1999. – № 2. – С. 8–12.
267. Poroikov, V.V. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov // J. Comput. Aid. Molec. Des. – 2002 – Vol. 16, № 11. – P. 819-824.
268. Баренбойм, Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска / Г. М. Баренбойм, А. Г. Маленков. – М.: Наука, 1986. – 340с.
269. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 1997. – Vol. 23. – P. 3-25.
270. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries / S. J. Teague [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1999. – Vol. 38. – P. 3743–3748.
271. Molinspiration Cheminformatics Slovak Republic – режим доступа: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
272. Физиология человека / под ред. В. М. Покровского. – Учебник, М.: Медицина, 1997. – 448 с.
273. Граник, В.Г. Основы медицинской химии / В. Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
274. Wood, M. Plasma Drug Binding: Implications for Anesthesiologists / M. Wood // Anesthesia & Analgesia. – 1986. – Vol. 65, № 7. – P. 786-804.
275. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Рос. хим. ж. – 2006 – Т. L, №2. – С. 66-75.
276. Institute of Biomedical Chemistry. – режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
277. Токсикологическая химия / под ред. Т. В. Плетеневой. - 2-е изд., испр. - М.: Гэотар-медиа, 2006. - 509 с.

278. Institute of Biomedical Chemistry. – режим доступа: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>
279. Государственная фармакопея СССР / Изд. XI. Вып.2. – М.: Медицина, 1990. - 398 с.
280. Инвазивный аспергиллез легких в гематологической практике / Г. А. Клясова [и др.] // Успехи медицинской микологии. – 2005. – Т. 6, гл. 4. – С. 96-97.
281. Бурова, С. А. Редкие микозы – возрастающая проблема / С. А. Бурова, И. М. Локшина // Успехи медицинской микологии. – 2005. – Т. 6, гл. 4. – С. 68-70.
282. Эффективный экспресс метод тестирования препаратов для защиты текстильных материалов от биоповреждений / М. Б. Дмитриева [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т. 33, №3. – С. 109-115.
283. Crosby, G.A. Measurement of photoluminescence quantum yields. Review / G. A. Crosby, J. N. Demas // J. Phys. Chem. – 1971. – Vol. 75, № 8. – P. 991-1024.
284. Павлов, И. В. Синтез и исследование свойств гетарилзамещенных аминопиразолов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Иван Викторович Павлов. – М., 2005. – 170 с.