

РОССИЙСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени Д. И. МЕНДЕЛЕЕВА

На правах рукописи

АКЧУРИН ИГОРЬ ОЛЕГОВИЧ

**СИНТЕЗ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ
ФЛУОРОФОРОВ – ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ГЕТАРЕНОКУМАРИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д. х. н., профессор Травень В.Ф.

Москва – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Методы синтеза производных 4 <i>H</i> -фууро-,4 <i>H</i> -тиено[3,2-с]хромен-4-онов и хромено[4,3- <i>b</i>]пиррол-4(1 <i>H</i>)она	10
1.2. Методы синтеза производных 4 <i>H</i> -фууро-,4 <i>H</i> -тиено[2,3-с]хромен-4-онов и хромено[3,4- <i>b</i>]пиррол-4(3 <i>H</i>)-она.....	33
1.3. Методы синтеза производных 4 <i>H</i> -фууро-,4 <i>H</i> -тиено[3,4-с]хромен-4-онов и хромено[3,4-с]пиррол-4(2 <i>H</i>)-она.....	48
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	58
2.1. Синтез производных 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]хромен-4-она.....	60
2.2. Синтез производных 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она.....	65
2.3. Изучение спектральных характеристик производных 7-(диэтиламино)фууро- и тиено[3,2-с]хромен-4-онов.....	68
2.4. Синтез BODIPY-красителей на основе производных хромено[4,3- <i>b</i>]пиррол-4(1 <i>H</i>)она	79
2.5. Изучение спектральных характеристик BODIPY-красителей на основе хромено[4,3- <i>b</i>]пиррол-4(1 <i>H</i>)-она.....	89
2.6. Изучение биологической активности полученных BODIPY-производных, содержащих кумариновый фрагмент.....	93
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	96
ВЫВОДЫ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac – ацетил

AIBN – 2,2'-бисизобутиронитрил

Alk – алкил

Ar – арил

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

Boc – трет-бутоксикарбонил

CyH – циклогесан

m-CPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота

Cp – циклопентадиенил

DCC – дицклогексилкарбодиимид

DCE – дихлорэтан

DCM – дихлорметан

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMA – *N,N*-диметилацетамид

DMAP – *N,N*-диметиламинопиридин

DMF – диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

dpfp – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDDA – этилендиаминдиацетат

EtOAc – этилацетат

EtOH – этиловый спирт

IPA – изопропиловый спирт

LDA – литийдиизопропиламид

MeCN – ацетонитрил

MeOH – метиловый спирт

MW – микроволновое облучение

NBS – *N*-бромсукцинимид

NMM – *N*-метилморфолин

PEG – полиэтиленгликоль

PG – защитная группа

Ph –фенил

Pip – пиперидин

PPA – полифосфорная кислота

Pu – пиридин

RT – комнатная температура

TBAF – тетрабутиламмония фторид

TEBACl – бензил триметиламмония хлорид

TFA – трифторуксусная кислота

TFAA – трифторуксусный ангидрид

THF – тетрагидрофуран

TMS – триметилсилил

Ts – *p*-толуолсульфонил

ВВЕДЕНИЕ¹

Актуальность работы. Традиционно значимым и по-прежнему востребованным направлением развития химии гетероциклических соединений является молекулярный дизайн, синтез и изучение свойств органических молекул, находящих применение в различных областях науки и техники. Среди большого количества разнообразных гетероциклических соединений привлекают внимание кумарин (2*H*-хромен-2-он) и его производные.

Флуоресцентные свойства данного класса соединений хорошо исследованы. Различные производные кумарина показали себя эффективными флуорофорами [1–4], а некоторые из них хорошо зарекомендовали себя как лазерные красители [5–7]. Как видно из рисунка 1, типичные лазерные красители на основе кумарина содержат электронодонорный заместитель (*EDG*) в положении 7 и электрооакцепторный (*EWG*) заместители в положении 3 или 4 кумарина, формируя тем самым регулируемую *push-pull* систему.

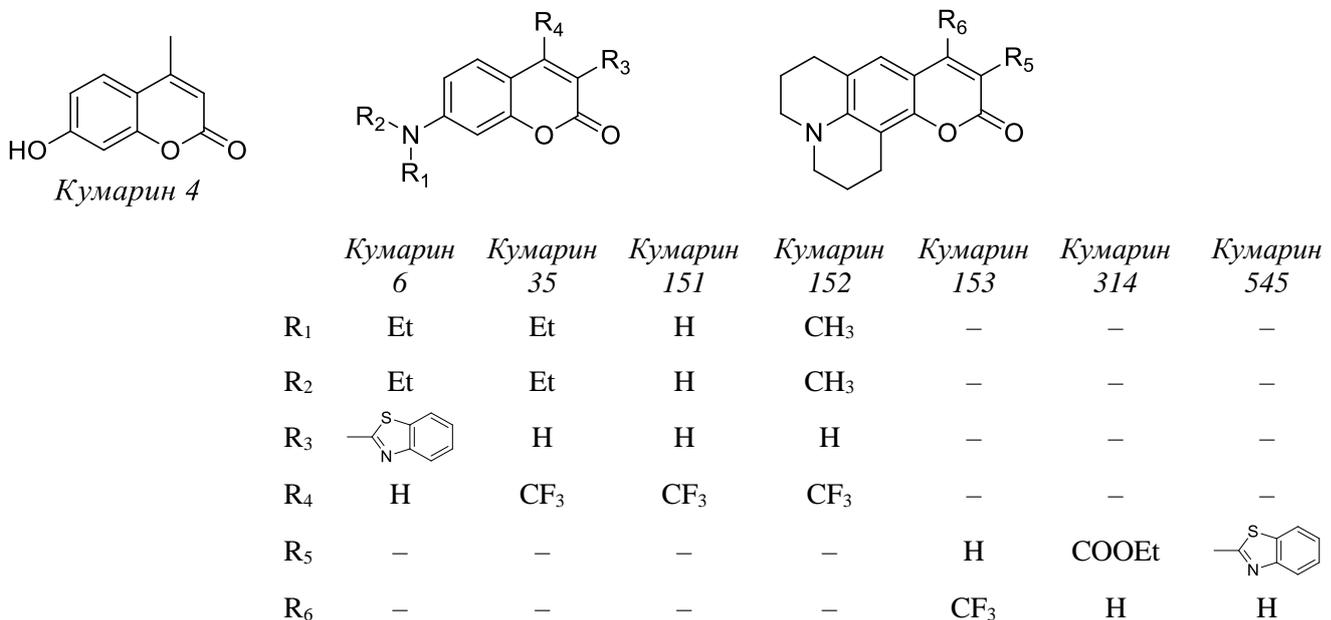


Рисунок 1 – Некоторые представители кумариновых лазерных красителей

¹ Введение, обзор литературы и обсуждение результатов имеют независимую нумерацию соединений, рисунков и схем.

Интерес к флуоресцентным производным кумарина обусловлен широким спектром их практического применения – они способны выступать в роли компонентов жидкостных и полимерных активных сред перестраиваемых лазеров [8], красителей для органической электроники в качестве фоточувствительной добавки при создании электродов на основе TiO_2 в составе солнечных батарей (DSSC) [9,10], а так же могут использоваться как флуоресцентные метки при биохимических исследованиях [11,12]. Известно, что они показывают интенсивную флуоресценцию в растворах, характеризуются высокими квантовыми выходами флуоресценции и имеют большие Стоксовы сдвиги [13,14].

Несмотря на то, что многочисленные флуорофоры на основе кумарина изучены весьма подробно и многие из них нашли широкое применение, флуоресцентные свойства кумаринов, аннелированных по положению 3,4, оказались практически не изученными до настоящего времени. Есть основание предполагать существенное влияние дополнительных гетероциклических систем на электронное строение и фотофизические свойства подобных соединений (ожидается увеличение квантовых выходов флуоресценции, батохромные сдвиги максимумов полос поглощения и флуоресценции, а также повышение светостойкости). Таким образом, подробное исследование 3,4-конденсированных гетаренокумаринов представляет не только фундаментальный интерес, но имеет ещё и практическое значение.

Производные кумарина отличаются также широким спектром биологической активности [15–17]. В частности, фурукумарины обладают фотохимической, фотофизической и фотобиологической активностью, благодаря чему используются для терапии в дерматологии и при аутоиммунных заболеваниях, поскольку являются фотосенсибилизаторами и способны увеличивать чувствительность биологических объектов к УФ облучению [18–21].

Цель диссертационной работы заключается в синтезе и изучении фотофизических свойств представителей нового ряда производных кумарина, конденсированных по кольцу лактона – производных фуру-, тиено- и пирролокумаринов.

Для достижения названной цели в ходе выполнения работы были поставлены и решены следующие **основные задачи**:

- разработать оптимальные методы синтеза фууро-, тиено- и пирроло-[3,2-с]кумаринов, построенных по принципу *push-pull* π -электронных систем, т.е. содержащих электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7 кумаринового фрагмента и электроноакцепторные группы в аннелированном гетероароматическом цикле;
- изучить спектральные свойства производных кумарина, аннелированных по лактонному кольцу;
- разработать схемы синтеза нового класса BODIPY-производных, аннелированных с кумариновым фрагментом, и установить влияние строения на их спектральные свойства;
- дать предварительную оценку биологической активности новых гетероароматических производных кумарина.

Научная новизна и практическая значимость работы.

1. Разработаны эффективные методы синтеза производных фууро- и тиено-[3,2-с]хромен-4-онов, хромено[4,3-б]пиррол-4-она, а также соответствующих интермедиатов.

2. Предложен универсальный двухстадийный метод синтеза 3-формилкумаринов, который значительно упрощает получение эффективных флуорофоров в ряду 3-замещённых кумаринов.

3. Показано, что ряд новых 3,4-гетаренокумаринов (и, прежде всего, производные BODIPY-красителей) обладают ценными фотофизическими свойствами, превосходящими свойства известных аналогов.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликованы 4 статьи в журналах из перечня ВАК, 2 статьи в сборнике «Успехи в химии и химической технологии» и 6 тезисов докладов на научных конференциях.

Апробация работы. По материалам диссертации были представлены доклады на следующих научных конференциях и симпозиумах: International Symposium Advanced Science of Organic Chemistry (Miskhor, Crimea, 2010); Вторая международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); V Молодёжная конференция ИОХ РАН (Москва, 2012); Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых учёных: химические

науки» (Уфа, 2015); XIX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2018).

Личный вклад автора состоял в анализе данных литературы, постановке и реализации локальных задач, проведении синтетических экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 14-03-31720 и № 17-03-00907-а).

С чувством глубокой признательности автор желает отметить весомый вклад в выполнение диссертационной работы своего научного руководителя – д.х.н., проф. В.Ф. Травеня, талантливого химика, к.х.н. А.Ю. Бочкова, а также заведующего кафедрой органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева д.х.н., проф. РАН. А.Е. Щекотихина.

За неоценимую помощь в записи и интерпретации спектров ЯМР автор выражает благодарность к.х.н. Н.П. Соловьёвой; за помощь в проведении квантово-химических расчётов – М.Г. Медведеву (ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН); за проведение биологических исследований – проф. J. Balzarini и проф. D. Schols (Католический Университет г. Левен, Бельгия).

Автор выражает отдельную благодарность всему высокопрофессиональному и отзывчивому коллективу кафедры органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева, своим горячо любимым студентам, пытливость и свежесть ума которых не раз служили источником вдохновения, а также всем неравнодушным коллегам.

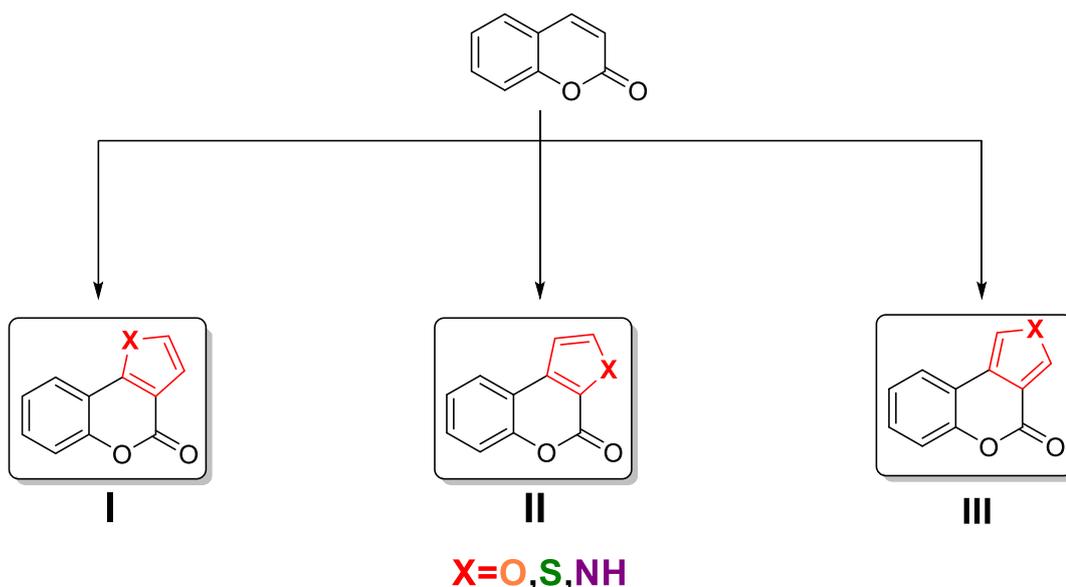
Структура и объём работы. Диссертационная работа изложена на **142** страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть и выводы, содержит **108** схем, **13** таблиц и **20** рисунков. Список цитированной литературы содержит **222** литературных ссылок.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Существует три варианта аннелирования пятичленных гетероциклических соединений – фуран, тиофен и пиррол по положению 3,4 кумариновой системы (т.е. лактонному кольцу) (схема 1.1) с образованием трёх типов получаемых соединений:

- ✓ тип **I** – 4*H*-фууро- и 4*H*-тиено[3,2-с]хромен-4-оны, а также хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-оны;
- ✓ тип **II** 4*H*-фууро- и 4*H*-тиено[2,3-с]хромен-4-оны и хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-оны;
- ✓ тип **III** – 4*H*-фууро- и 4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-оны, а также хромено[3,4-с]пиррол-4(2*H*)-оны.

Схема 1.1



К синтезу вышеуказанных соединений применяются различные подходы. Наиболее типовым способом для синтеза соединений **I** и **II** является «наращивание» пятичленного цикла на уже сформированной кумариновый остов. При формировании пятичленного гетероцикла кумарин служит в качестве трёхуглеродного фрагмента, уже имеющего гетероатом. Другой принципиальный подход заключается в достройке кумариновой системы на уже сформированном гетероциклическом фрагменте. Такой подход наиболее распространён для соединений типа **I**, при условии, что $X = S$.

1.1. Методы синтеза производных 4*H*-фууро-,4*H*-тиено[3,2-с]хромен-4-онов и хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она

1.1.1. Методы синтеза производных 4*H*-фууро[3,2-с]хромен-4-она

Методы синтеза 4*H*-фууро[3,2-с]хромен-4-онов наиболее широко представлены в литературе, среди них можно выделить несколько направлений:

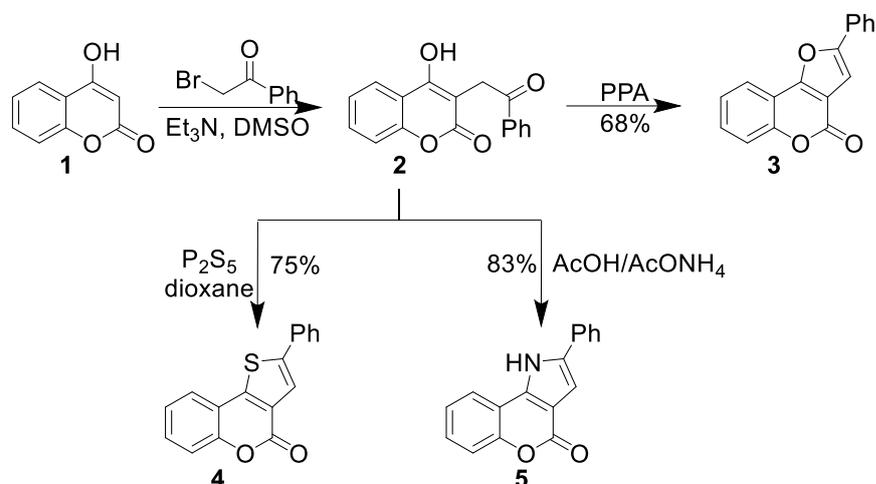
- конденсация 4-гидроксикумарина с α -галогенкарбонильными соединениями или их аналогами;
- конденсация 4-гидроксикумарина с дикарбонильными соединениями;
- реакции с использованием в качестве исходных соединений 3-замещённых-4-гидроксикумаринов;
- реакции, катализируемые комплексами металлов;
- мультикомпонентные реакции;
- другие методы.

Практически все методы основаны на использовании производных 4-гидроксикумарина, поскольку именно 1,3-дикарбонильный фрагмент (учитывая кето-енольную таутомерию с участием гидроксильной группы в положении 4) позволяет проводить реакции конденсации с участием атома водорода в положении 3 и получать различные производные 4-гидроксикумарина.

Реакции 4-гидроксикумарина с α -галогенкарбонильными соединениями и их аналогами

Одним из первых методов, предложенных для синтеза сопряженных с гетероциклами кумаринов, является конденсация 4-гидроксикумарина с α -галогенкетонами. Так, в 1982 г. Trkovnik и соавт. сообщили о синтезе важного промежуточного продукта 3-фенацил-4-гидроксикумарина (**2**) из 4-гидроксикумарина (**1**) и фенацилбромиды в присутствии основания (триэтиламина) [22]. Это соединение было далее превращено в фууро-, тиено- и пирроло[3,2-с]кумарины **3**, **4**, **5** (схема 1.2). Во всех случаях выходы составили 68-83%, а время реакции 1-2 часа.

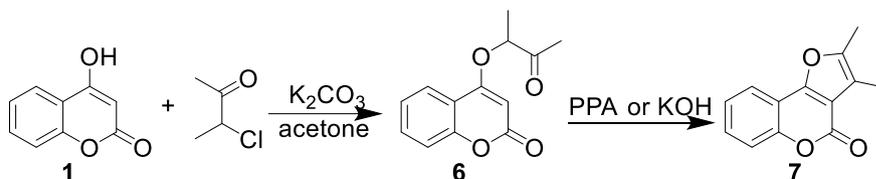
Схема 1.2



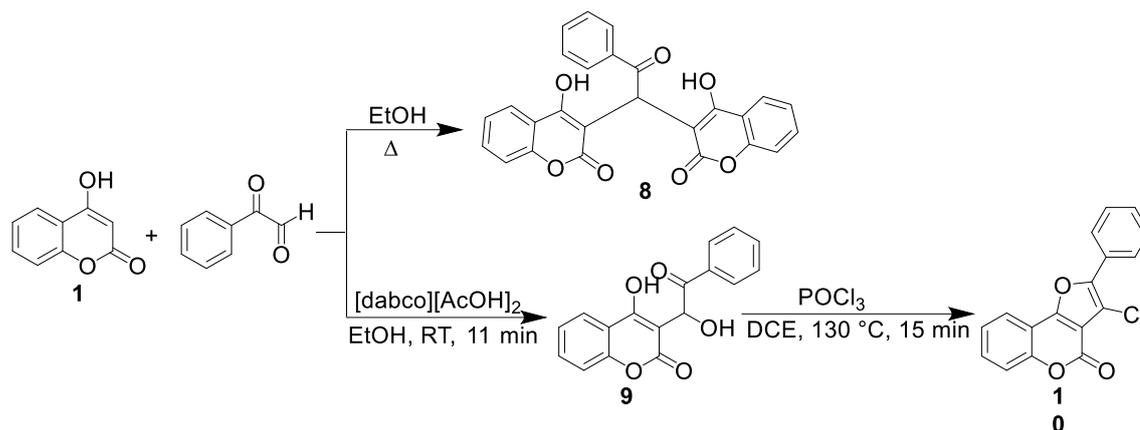
Также реакция 4-гидроксикумарина с α -хлоркетонами использовалась Risitano и соавт.[23] для получения 3-замещенных производных фуру[3,2-с]кумарина.

Целевое соединение **7** получено в две стадии [24]. На первой стадии 4-гидроксикумарин (**1**) вводили в реакцию с 3-хлор-2-бутаноном в присутствии безводного поташа в ацетоне. Полученное при этом соединение **6** циклизуется в фурукумарин **7** как в полифосфорной кислоте (PPA), так и при действии разбавленного раствора KOH (схема 1.3). Отмечается, что соединения находят применение в фотодинамической терапии.

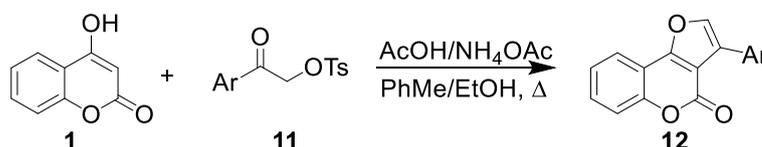
Схема 1.3



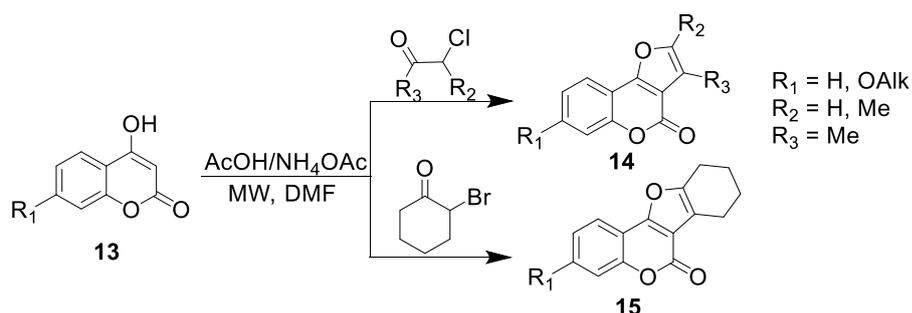
Известно, что реакция 4-гидроксикумарина (**1**) с фенилглиоксалем при нагревании в этаноле приводит к присоединению двух молекул кумарина к одной молекуле глиоксаля [25] (схема 1.4). Аддукт Михаэля **8** образуется с высоким выходом. Установлено, что если проводить реакцию при комнатной температуре в присутствии катализатора, в качестве которого может выступать DABCO или его уксуснокислая соль, то образуется продукт **9**. При действии на последний хлорокисью фосфора происходит циклизация и образуется фурукумарин **10**. Также реакцию можно провести методом *one-pot* при микроволновом облучении, при этом достигается выход целевого продукта 81% [26].



α -Галогенкетоны широко используются для синтеза фуранов и, в частности, фурукумаринов. Однако не всегда есть возможность использовать данные соединения. α -Тозилоксикетоны проявляют реакционную способность, аналогичную α -галогенкетонам, и могут быть использованы вместо последних в синтезе фурукумаринов [27]. Реакция между 4-гидроксикумарином (**1**) и α -тозилксикетоном **11** проводится в смеси спирта и толуола в присутствии уксусной кислоты и ацетата аммония (схема 1.5). Выход целевых 3-арилфуру[3,2-с]кумаринов **12** – более 70 %.

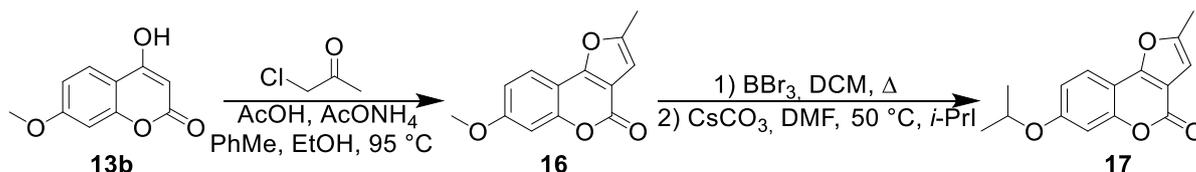


Реакцию между замещёнными 4-гидроксикумаринами (**13**) и α -галогенкарбонильными соединениями можно проводить, используя микроволновое излучение [28] (схема 1.6). Такой подход позволяет значительно сократить время протекания реакции. Более того, реакция может быть проведена с α -бромциклогексаноном, что приводит к соединению **15**.



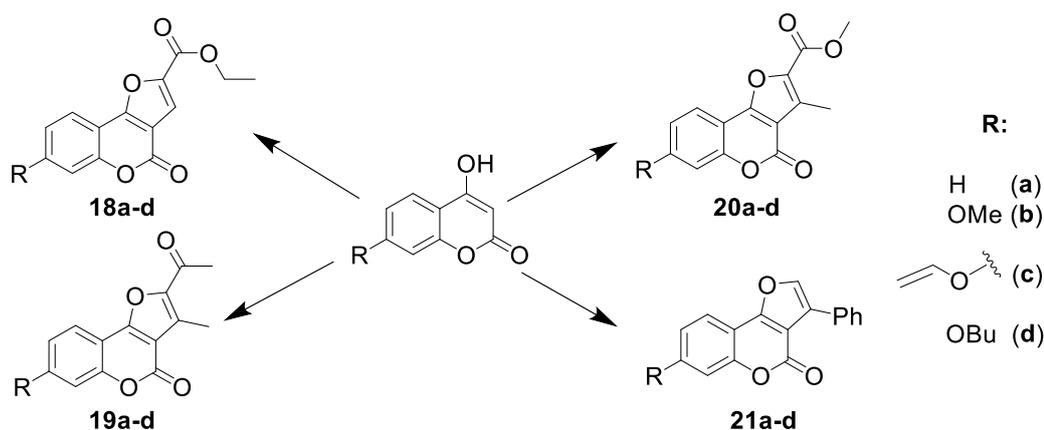
В фурукумаринах типа **16** возможна модификация заместителей, содержащихся в хромен-4-оновом фрагменте, в частности, описана трансформация метокси-группы на изопропилокси-группу [29]. Фурукумарин **16** был синтезирован стандартным методом с использованием хлорацетона (схема 1.7). Трансформация алкоксигруппы была проведена в две стадии – расщеплением эфирной связи BBr_3 с последующим алкилированием изопропилиодидом, что привело к производному **17**.

Схема 1.7



В качестве α -карбонильного компонента могут быть использованы относительно сложные соединения, что показано в работе [30]. Реакции проводятся быстро при микроволновом облучении, выходы целевых соединений **18-21** более 60% (схема 1.8).

Схема 1.8

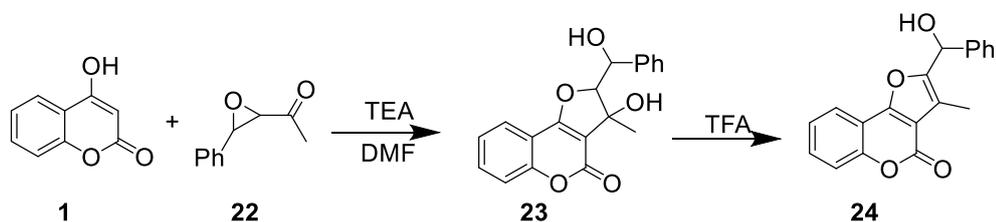


Конденсация 4-гидроксикумарина с дикарбонильными соединениями и нитроалкенами

Реакция 4-гидроксикумарина (**1**) с 2-ацетил-3-фенилоксираном (**22**) в диметилформамиде в присутствии триэтиламина даёт 2,3-дигидро-4*H*-фууро-[3,2-с]хромен-4-оны (**23**), которые можно перевести в производные 4*H*-фууро-[3,2-с]хромен-4-онов (**24**) при действии трифторуксусной кислоты. В последней реакции происходит дегидратация и отщепление бензальдегида, что приводит к соединению **24** (схема 1.9) [31]. Однако если в молекуле оксирана есть только небольшие алифатические заместители (например, в 3,3-диметил-2-ацетилоксиране), то

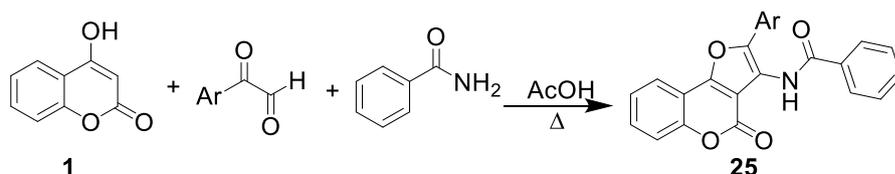
интермедиат в условиях реакции подвергается быстрой дегидратации с образованием фуранового цикла.

Схема 1.9



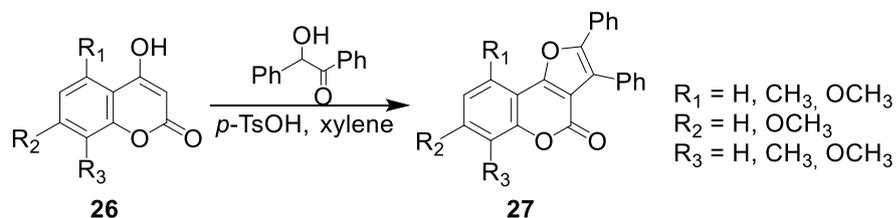
Фууро[3,2-с]кумарины **25**, содержащие амидный фрагмент в положении 2, можно получить трехкомпонентной конденсацией 4-гидроксикумарина (**1**), фенилглиоксаля и бензамида (схема 1.10). Вероятно, бензамид взаимодействует с фенилглиоксалем и образующийся енамин далее конденсируется с 4-гидроксикумарином. Выходы целевых соединений более 70% [32].

Схема 1.10



К этой же группе методов можно отнести и конденсацию 4-гидроксикумарина с бензоином: в ксилоле в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TsOH) был получен 2,3-дифенил-4(Н)фууро[3,2-с][1]хромен-4-он с выходом 65% [33]. Аналогично, из 5-, 7-, 8-замещенных 4-гидроксикумаринов была получена серия 2,3-дифенил-4(Н)фууро[3,2-с][1]хромен-4-онов с заместителями в кумариновом ядре (схема 1.11).

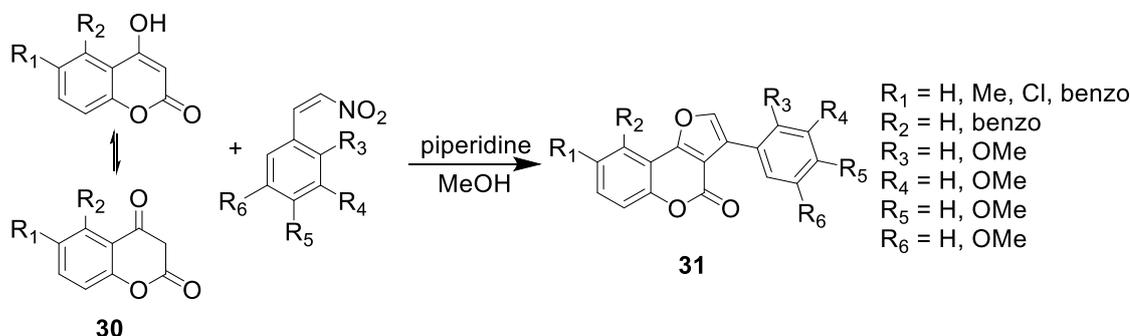
Схема 1.11



Ряд 3-арилфууро[3,2-с]кумаринов **31** был получен реакцией 4-гидроксикумаринов **30** с β -нитростиролами в присутствии пиперидина в кипящем метаноле [34]. Формирование фуранового цикла происходит в катализируемой основанием реакции Нефа, где β -кетоэфир или β -дикетон взаимодействует с

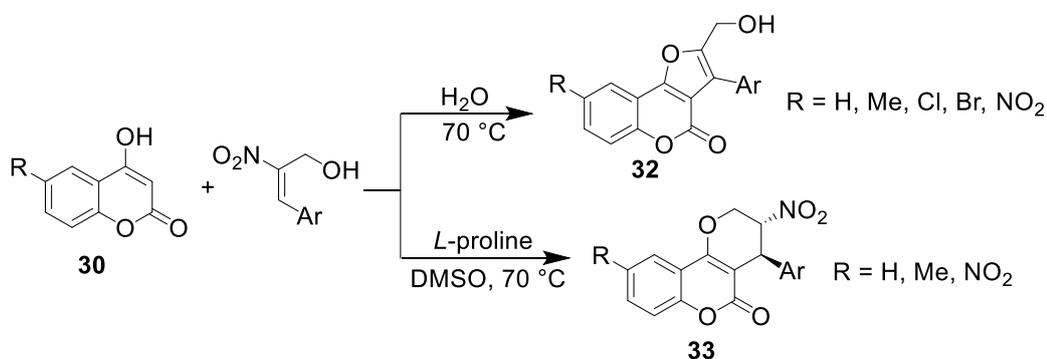
β -нитростиролом с образованием замещенного производного фурана. Таутомерная форма 4-гидроксикумарина **30** ведет себя как циклический β -кетозэфир и дает ожидаемые сопряженные фурокумарины **31** в одностадийной реакции с выходами от 35% до 65% (схема 1.12).

Схема 1.12



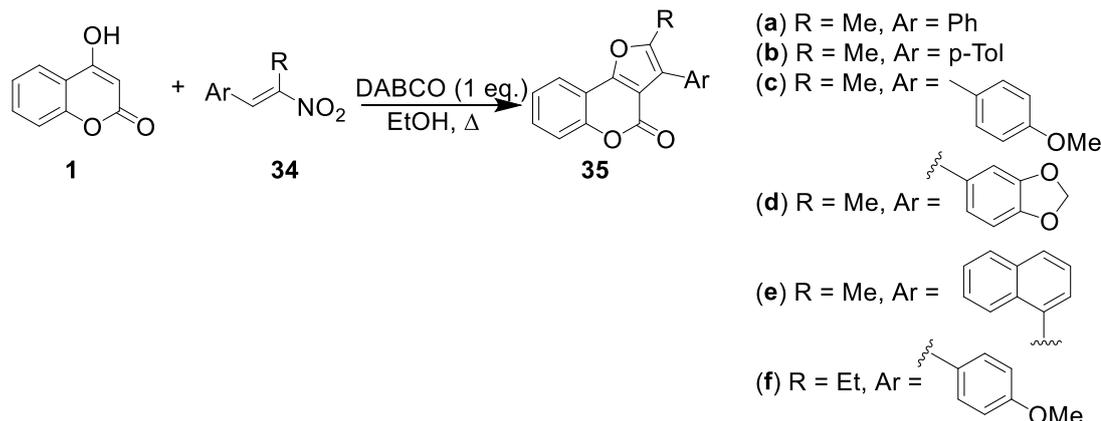
Конденсация 3-арил-2-нитропроп-2-ен-1-олов с 4-гидроксикумарины **30** в воде при 70 °С приводит к образованию фуро[3,2-с]кумаринов **32** с хорошими выходами [35]. При замене растворителя на DMSO и использовании в качестве катализатора – *L*-пролина вместо фуоропроизводных образуются 3,4-дигидропирано[3,2-с]кумарины **33** (схема 1.13).

Схема 1.13



Также успешно удалось провести конденсацию различных нитроолефинов **34** с 4-гидроксикумарином (**1**) [36] (схема 1.14). Реакция протекает при кипячении в спирте в присутствии DABCO за 12 часов. Выход целевых соединений **35** – более 60%.

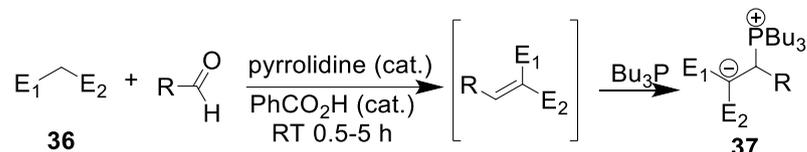
Схема 1.14



Реакции с использованием в качестве исходных соединений 3-замещённых-4-гидроксикумаринов

Lee с соавт. [37] разработан способ получения фосфорных цвиттер-ионов, которые являются ценными синтетическими реагентами (схема 1.15). Алкан **36**, содержащий электроноакцепторные группы, при взаимодействии с альдегидом в присутствии пирролидина и бензойной кислоты даёт аддукт Михаэля, который, в свою очередь, реагируя с трибутилфосфином, образует цвиттер-ионное соединение **37**.

Схема 1.15



Производные типа **38**, полученные из 4-гидроксикумарина **1** (схема 1.16), при реакции с хлорангидридами кислот дают различные фуро[3,2-с]хромен-2-оны **39**. В этой реакции можно использовать разнообразные субстраты и получать целевые соединения с хорошими выходами (таблица 1.1).

Схема 12.16

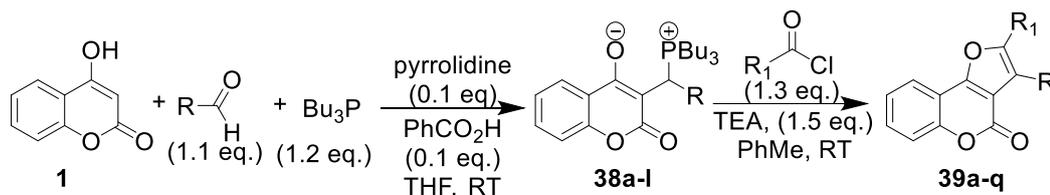


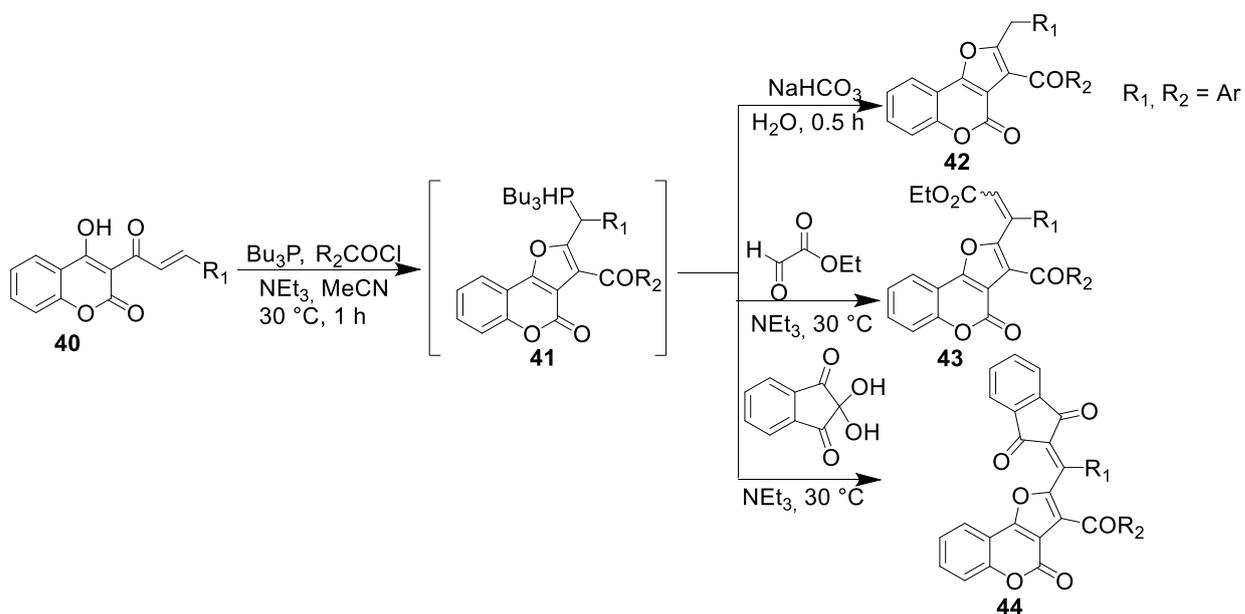
Таблица 1.1. – Выходы полученных продуктов **38a-l**, **39a-q**

Соединение	R	Выход, %	Соединение	R ₁	Выход, %
38a	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	95	39d	nonyl	86
38b	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	96	39e	isopropyl	76
38c	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	90	39f	tert-butyl	90
38d	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	88	39g	CF ₃	88
38e	C ₆ H ₅	97	39h	C ₆ H ₅	93
38f	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	91	39i	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	90
38g	1,3-benzodioxol-5-yl	98	39j	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	84
			39k	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	92
38h	2-furyl	98	39l	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	90
38i	2-thienyl	97	39m	cyclohexyl	87
38k	CO ₂ Et	69	39n	C ₆ H ₅	84
38l	<i>p</i> -CHOC ₆ H ₄	50	39o	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	90
39a	C ₆ H ₅	99	39p	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	97
39b	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	92	39q	C ₆ H ₅	89
39c	2-thienyl	88			

На основе разработанного теми же авторами метода по усовершенствованной *one-pot* схеме позднее был получен ряд фууро[3,2-с]кумаринов [38].

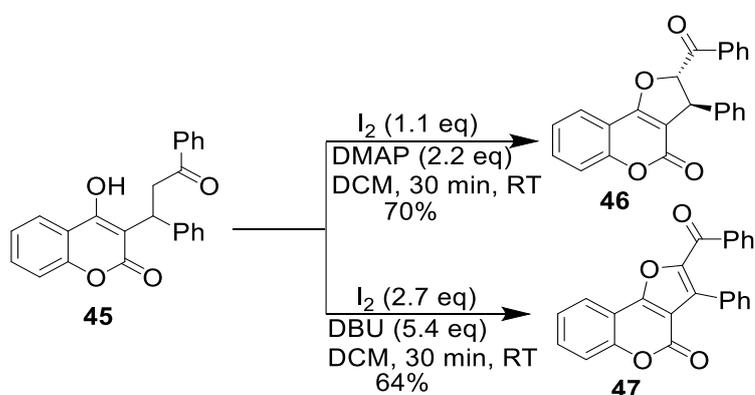
Данная методика позднее была усовершенствована. При действии на 4-гидрокси-3-циннамоилкумарин **40** трибутилфосфина и ацилхлорида в присутствии триэтиламина с последующей обработкой гидрокарбонатом натрия образуется фууро [3,2-с]кумарин **41** (схема 1.17). Как промежуточный продукт образуется соединение **42**, которое является фосфорилидом и способно вступать в дальнейшие реакции, например, реакцию Виттига с карбонильными соединениями и их аналогами, что даёт продукты **43** и **44**.

Схема 1.17



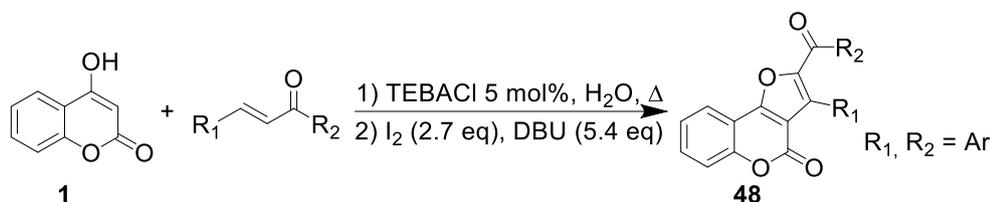
Новый подход к синтезу фурукумаринов был разработан Yang с соавт. [40]. Соединение **45**, которое является продуктом присоединения по Михаэлю халкона к кумарину, способно в присутствии иода и основания циклизоваться в пятичленный кислородсодержащий гетероцикл. В зависимости от условий реакции возможно образование различных продуктов (схема 1.18). Так, если в качестве основания использовать DMAP, то основным продуктом будет производное 2,3-дигидрофуро[3,2-с]кумарина **46**. Если применить DBU с добавлением избыточного количества иода, то продуктом реакции будет производное фуро[3,2-с]кумарина **47**. Вероятно, избыток иода способен присоединяться к **46** с последующим элиминированием под действием основания.

Схема 1.18



Метод был модифицирован теми же авторами (схема 1.19) для *one-pot* синтеза замещенных фуро[3,2-с]кумаринов из 4-гидроксикумарина. В этой схеме исходный 4-гидроксикумарин (**1**) вводится в реакцию с халконом, образующийся аддукт Михаэля без выделения обрабатывается иодом в присутствии основания. Это позволяет быстро, в одну стадию, получать фуро[3,2-с]кумарины **48**.

Схема 1.19

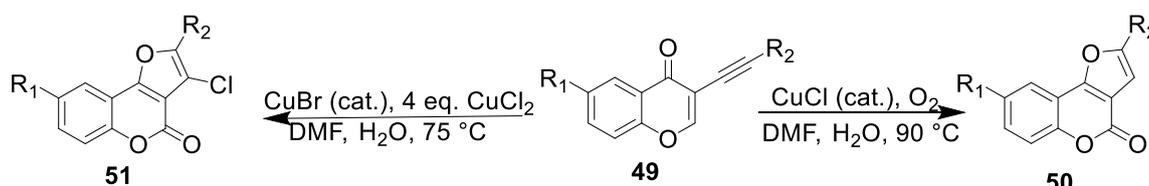


Реакции, катализируемые металлами

3-Этинил-4*H*-хромен-4-оны **49** способны под действием катализатора циклизоваться в фуро[3,2-с]хромен-4-оны (схема 1.20) [41, 42]. В зависимости от

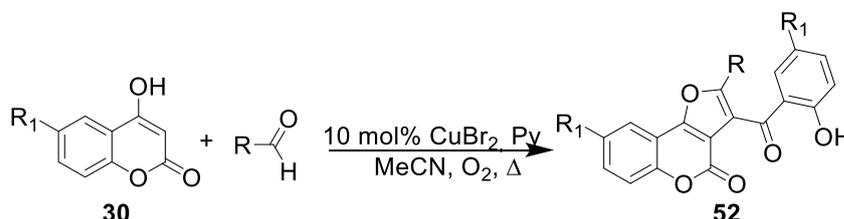
условий проведения реакции и применяемого катализатора могут получаться различные фурукумарины – **50** или **51**. Очевидное достоинство метода заключается в том, что получаемые соединения далее могут быть легко модифицированы, например, с помощью реакции Сузуки, а недостаток – синтез исходных алкинилхромонов может быть проблематичным [41].

Схема 1.20



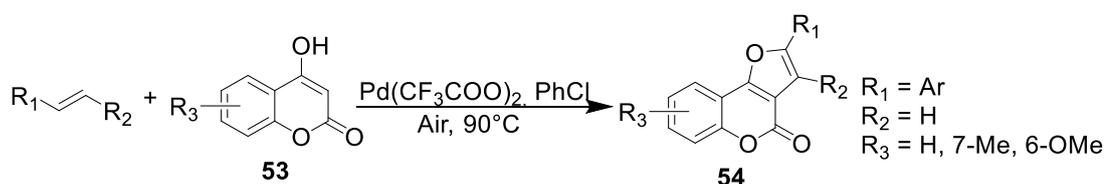
Ещё один пример реакции, катализируемой металлами, представлен в [43]. Две молекулы кумарина **30** реагируют с бензальдегидом (или его производным) в присутствии бромида меди (II) с образованием соединения **52** (схема 1.21). На реакцию не влияет наличие заместителей в бензольном кольце альдегида. В реакцию способны вступать также гетероциклические и алифатические альдегиды. Заметного влияния заместителей в кумариновой системе на течение реакции также не обнаружено.

Схема 1.21



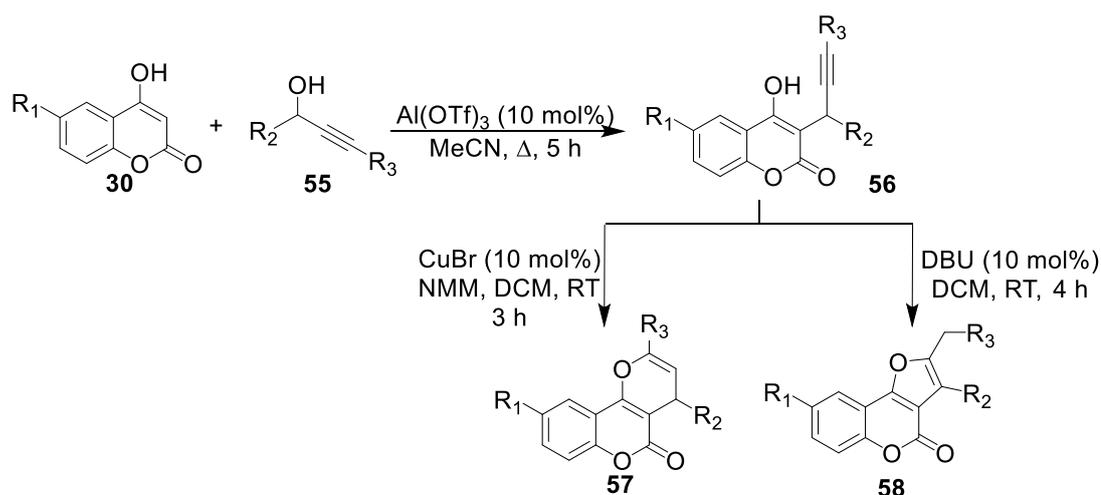
Простой метод синтеза фууро[3,2-с]кумаринов **54** описан в работе [44]. Реакция замещённых 4-гидроксикумаринов **53** с алкенами в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию фууро[3,2-с]кумаринов **54** (схема 1.22). Найдено, что для проведения реакции подходят только палладиевые катализаторы, а с медными, родиевыми, иттриевыми реакция не идёт. Выходы с производными стирола достигают 70-90%

Схема 1.22



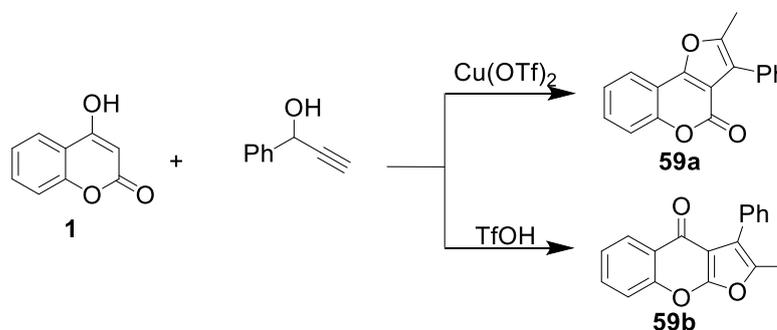
Пропаргиловые спирты **55** в присутствии трифлата алюминия способны присоединяться по положению 3,4-гидроксикумарина, образуя соответствующие производные **56**, которые далее, в зависимости от условий реакций и применяемого катализатора могут образовывать либо фууро[3,2-с]кумарины **58**, либо пирано[3,2-с]кумарины **57** (схема 1.23) [45]. Аналогичную методику использовали авторы работы [46] для серии пропаргиловых спиртов, содержащих сложноэфирные группы, в качестве катализатора использовался трифлат кальция.

Схема 1.23



Для конденсации пропаргиловых спиртов с 4-гидроксикумаринами можно использовать медные катализаторы. Соответствующая методика запатентована [47], в качестве катализатора используется трифлат меди. Показано, что при использовании других катализаторов, конденсация происходит по другому положению и образуется производное 4*H*-хромен-4-она **59** (схема 1.24).

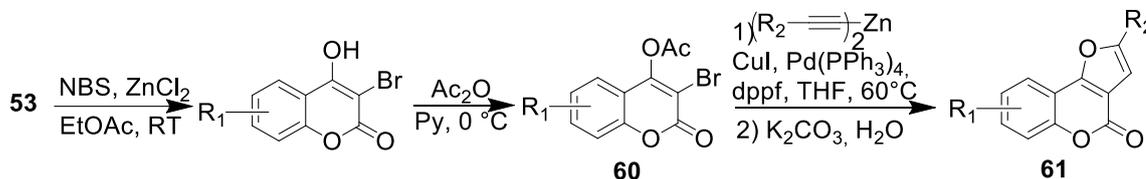
Схема 1.24



Chen с соавт. [48] представлена *one-pot* реакция, катализируемая соединениями меди и палладия. На 3-бром-4-ацетоксикумарины **60**, полученные обработкой 4-гидроксикумаринов **53** *N*-бромсукцинимидом в присутствии хлорида цинка в

этилацетате с последующим введением защитной группы, действуют диалкилцинк-производными в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и CuI . Фурукумарины **61** образуются с хорошими выходами (51 – 96%) (схема 1.25).

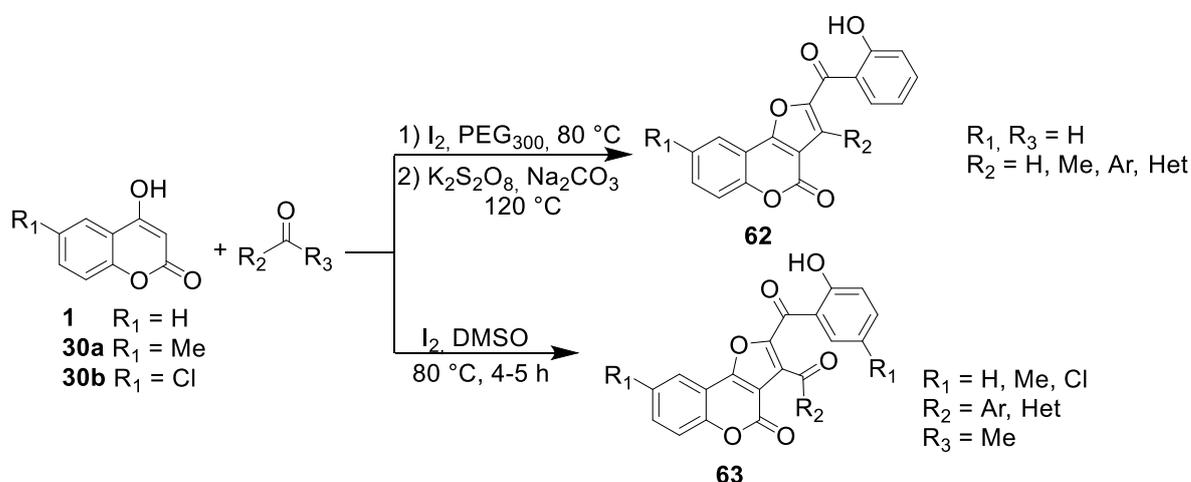
Схема 1.25



Мультикомпонентные реакции

Простейший пример использования *one-pot* реакций для получения фуру-[3,2-с]хромен-4-онов представлен в работах [49, 50]. В работе [49] показано, что две молекулы 4-гидроксикумарина (**1**) (схема 1.26, $\text{R}_1=\text{H}$) способны конденсироваться с одной молекулой карбонильного соединения (альдегида) в присутствии иода, а последующее окисление продукта присоединения действием смеси персульфата калия и карбоната натрия приводит к фурукумаринам **62**. Далее перечень исходных 4-гидроксикумаринов **30** был расширен, более того, в качестве карбонильной компоненты были использованы кетоны, и при получении соединений **63** нет необходимости во введении дополнительного окислителя, поскольку, по мнению авторов, имеющегося в реакционной смеси иода достаточно для окисления промежуточного продукта.

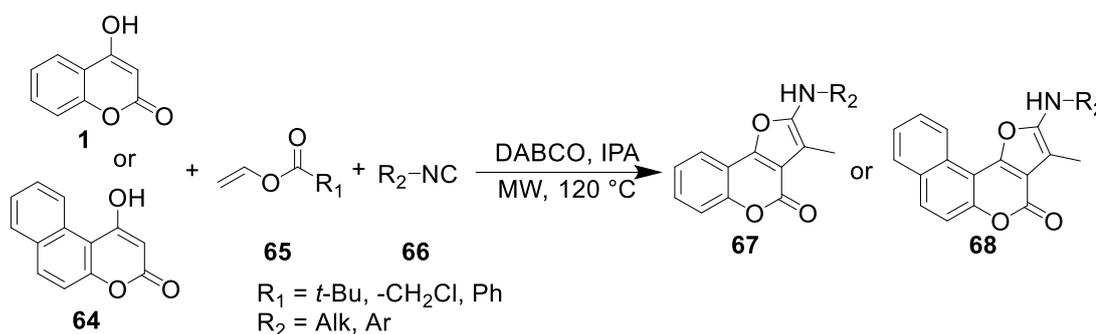
Схема 1.26



Фурукумарины **67** и **68**, имеющие в положении 2 вторичную аминогруппу, могут быть получены с помощью мультикомпонентной реакции между кумаринами **1** или **64**,

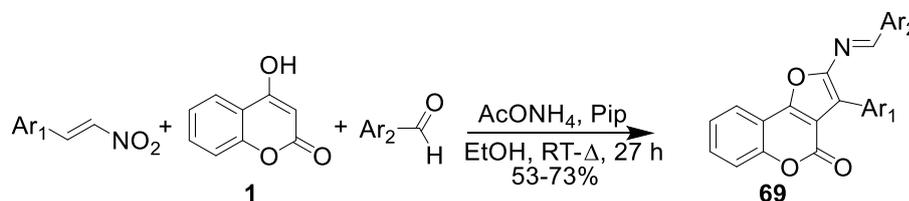
виниловым эфиром **65** и изонитрилом **66** (схема 1.27) [51]. Реакция проводится действием микроволнового нагрева в изопропиловом спирте в присутствии DABCO. Предполагается, что в условиях реакции происходит деацилирование винилового эфира **65**, образуется виниловый спирт, который за счёт таутомерного равновесия переходит в ацетальдегид. Последний присоединяется по положению 3 кумарина **1** (или **64**), давая неустойчивое промежуточное соединение, которое присоединяет изонитрил и образует целевой кумарин **67** (или **68**).

Схема 1.27



В работе [52] синтез фууро[3,2-с]хромен-4-онов **69** проводится смешением 4-гидроксикумарина (**1**), ароматического альдегида и замещённого нитростирола в присутствии ацетата аммония и пиперидина при нагревании в спирте (схема 1.28). В *one-pot* процессе последовательно происходят стадии присоединения по Михаэлю, азануклеофильное присоединение имина по двойной связи, внутримолекулярное нуклеофильное присоединение и дегидратация. Несмотря на сложность процесса, выход целевых соединений **69** превышает 50%.

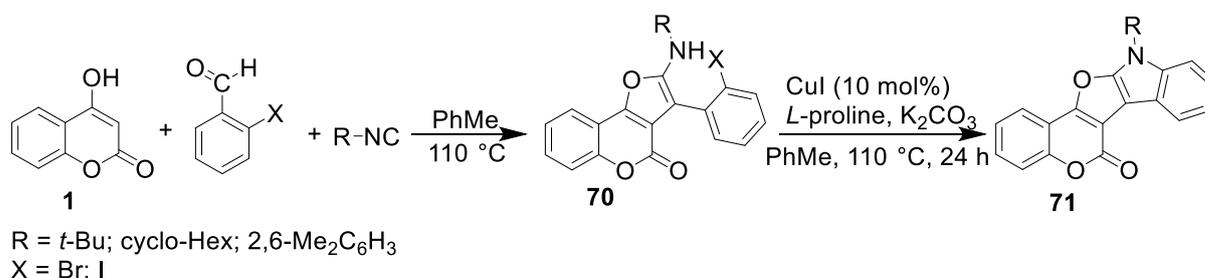
Схема 1.28



Многокомпонентные реакции могут быть использованы для создания сложных по своему строению производных фурукумаринов, способных к дальнейшим превращениям. Так, в работе [53] приведён метод синтеза 2-амино-3-(*o*-галогенфенил)фууро[3,2-с]кумаринов **70**. Конденсированная циклическая система образуется из 4-гидроксикумарина (**1**), 2-галогенбензальдегида и изонитрила (схема 1.29). В реакцию может вступать не только 4-гидроксикумарин, но и его аналоги –

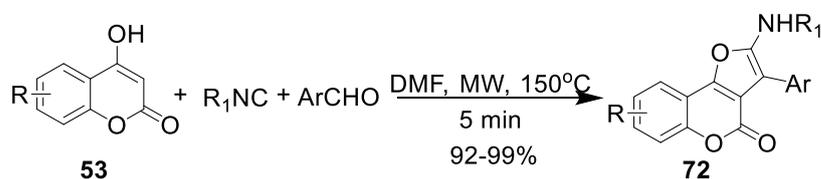
4-гидрокси-1-метилхинолин и 2-гидрокси-1,4-нафтохинон. Далее происходит внутримолекулярная реакция Ульмана между 2-аминогруппой и атомом галогена в фенильном кольце, что приводит к соединению **71**. Реакция проводится при кипячении в толуоле в присутствии катализатора – иодида меди, основания (поташ) и лиганда (*L*-пролин).

Схема 1.29

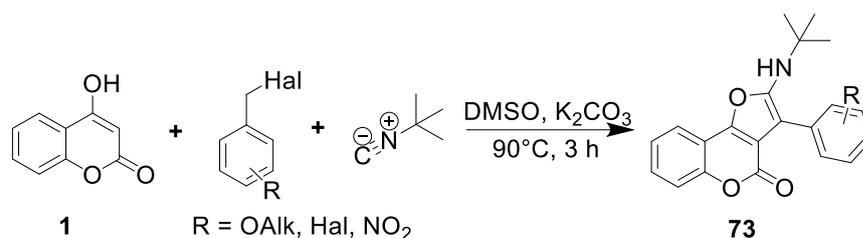


Мультикомпонентные реакции привлекательны для применения в комбинаторном синтезе. Wu с соавт. разработали эффективный и быстрый путь синтеза ряда фууро-[3,2-с]хроменонов с использованием микроволнового нагрева [54]. Для синтеза библиотеки соединений были использованы шесть 4-гидроксикумаринов, четыре изоцианида и шесть альдегидов, которые были смешаны в комбинаторном формате, что позволило получить 144 производных аминифуорокумаринов с тремя центрами диверсификации (схема 1.30). Для всех использованных субстратов наблюдались полная конверсия и высокие выходы. Среди несомненных достоинств этой реакции – высокий выход, малое время реакции и подавление формирования побочных продуктов. Также привлекательными сторонами представленного метода являются простота методики и высокая субстратная универсальность.

Схема 1.30



Завершим обзор мультикомпонентных реакций для синтеза фууро-[3,2-с]хромен-4-онов рассмотрением подхода, предложенного в [55]. Для получения целевого фуорокумарина **73** использовалась реакция между 4-гидроксикумарином (**1**), *трет*-бутилизоцианидом и бензилгалогенидом в диметилсульфоксиде (схема 1.31). Метод удобен и позволяет быстро и с хорошим выходом получать соединения типа **73**.

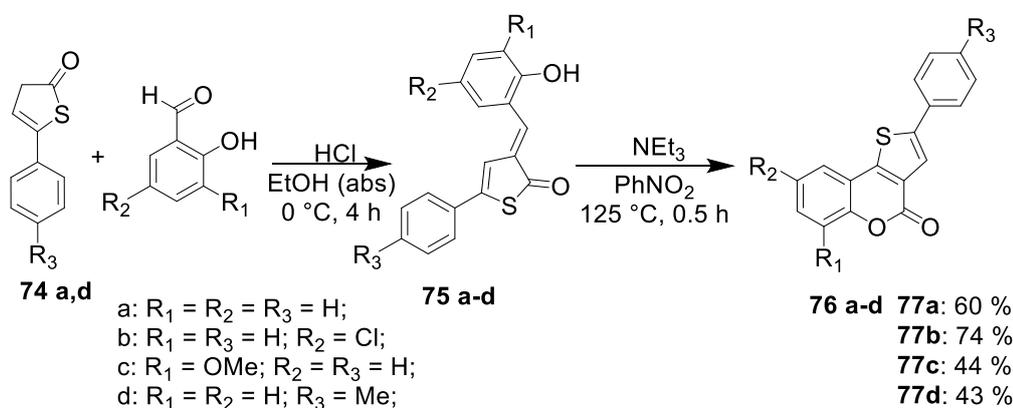


1.1.2. Методы синтеза производных 4*H*-тиено[3,2-с]хромен-4-она

Методы получения тиено[3,2-с]хромен-4-онов разделяют на две группы. К первой относятся те, в которых сначала формируется тиофеновый цикл, а затем происходит замыкание пиранонового ядра. Ко второй – аннелирование тиофенового цикла на кумарине.

К первой группе относится реакция тиолактонов **74** с салициловыми альдегидами (схема 1.32). В кислой среде она приводит к образованию окрашенных интермедиатов **75**, их перегруппировка в присутствии органических оснований в апротонном растворителе даёт трудноразделимую смесь продуктов, однако кипячение в таком растворителе, как нитробензол, приводит к образованию тиено[3,2-с]хромен-4-онов **76** с хорошими выходами. Широкому применению такого подхода препятствует сложность синтеза исходных тиолактонов **74** и их малая стабильность на воздухе [56].

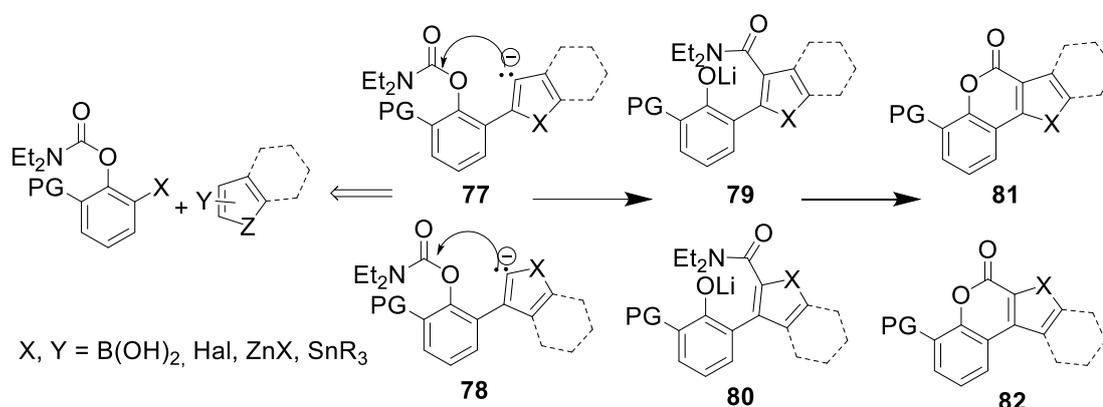
Схема 1.32



Ещё один пример синтеза тиено[3,2-с]кумаринов из производных тиофена описан в статье [57]. Авторами используется высокая реакционная способность металлизированных тиофенов (эффективность реакции показана также на фуранах,

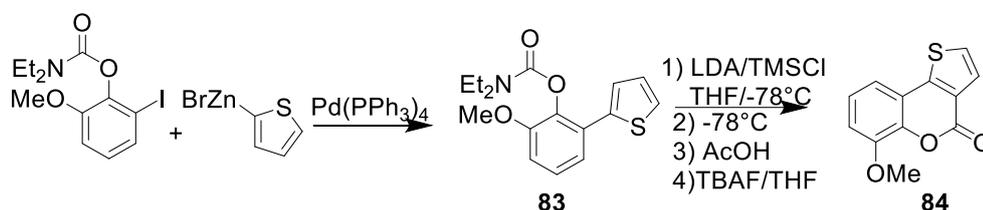
бензофуранах и индолах). Действие LDA на гетеродиарил *O*-карбаматы **77** и **78** приводит к миграции амидной группы и формированию соединений **79** и **80**, которые при подкислении циклизируются в целевые производные кумаринов **81** и **82**. Исходные гетеродиарил *O*-карбаматы легко образуются из арил *O*-карбаматов и гетероциклических соединений с помощью кросс-сочетания (Negishi, Suzuki-Miyaura, Stille и т.д.) (схема 1.33). Для предотвращения *o*-перегруппировки по Фрису необходимо, чтобы в соединениях **77** и **78** в *o*-положении к *O*-карбаматной группе находилась защитная группа (PG).

Схема 1.33

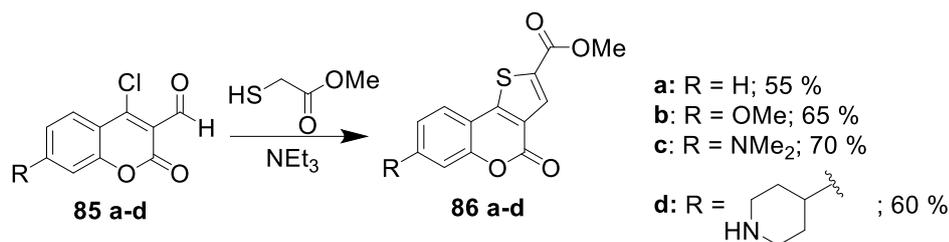


В синтезе тиено[3,2-с]кумарина **84** для получения исходного *O*-карбамата **83** использовалась реакция Negishi, а циклизация проводилась действием LDA в присутствии TMSCl, который необходим, чтобы предотвратить литирование по α -положению тиофена (схема 1.34). Этот же метод можно использовать для синтеза тиено[2,3-с]кумаринов и фууро[2,3-с]кумаринов (будет рассмотрено ниже).

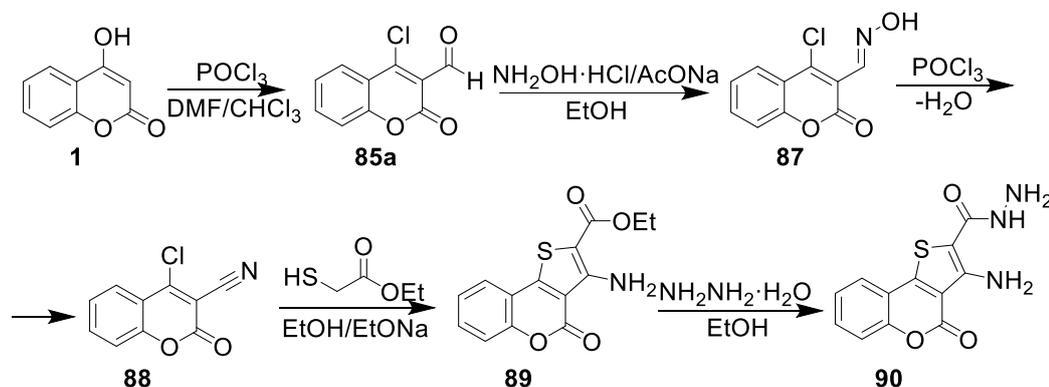
Схема 1.34



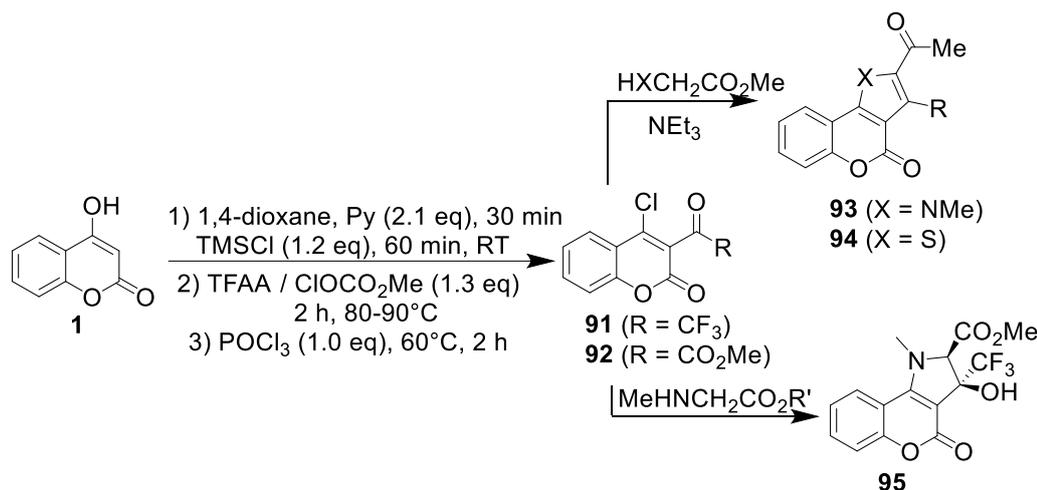
Примером другого подхода является присоединение тиогликолевой кислоты к 3-формил-4-хлоркумарину **85**. Исходный кумарин легко образуется из 4-гидроксикумарина по реакции Вильсмейера-Хаака. Конденсация проводится в присутствии органического основания, а выходы соединений **86** составляют от умеренных до хороших (схема 1.35) [58].



Вместо 3-формил-4-хлоркумарина (**85a**) в вышеприведённой схеме можно использовать 4-хлор-3-цианокумарин (**88**) (схема 1.36), при этом образуются тиено-[3,2-с]кумарины **88** и **89**, содержащие заместители в тиофеновом цикле. Это открывает путь к получению различных производных более сложного строения, которые проявляют фунгицидную и антибактериальную активность [59].



Аналогами 3-формил-4-хлоркумарина (**85a**) в синтезе гетероциклических производных кумарина могут выступать 3-трифторацетил-4-хлор- и 3-метоксалил-4-хлоркумарины (**91**) и (**92**), синтез которых можно провести *one-pot* из 4-гидроксикумарина (**1**) без выделения промежуточных продуктов. Несмотря на некоторую нестабильность указанных соединений по отношению к влаге воздуха, они позволяют легко получать пиридо- и пиразолинокумарины, а также тиено- и пирролокумарины. Синтез последних **93** и **94** достигается действием тиогликолевой кислоты или метилового эфира глицина соответственно (схема 1.37). Однако, в реакции метилового эфира глицина с 4-хлор-3-(трифторацетил)кумарином не удаётся получить целевой хромено[4,3-*b*]пиррол-4-он, поскольку реакция останавливается на формировании пирролинового цикла (соединение **95**), а дальнейшей дегидратации и рearоматизации не происходит (даже при действии сильных водоотнимающих агентов) [60].

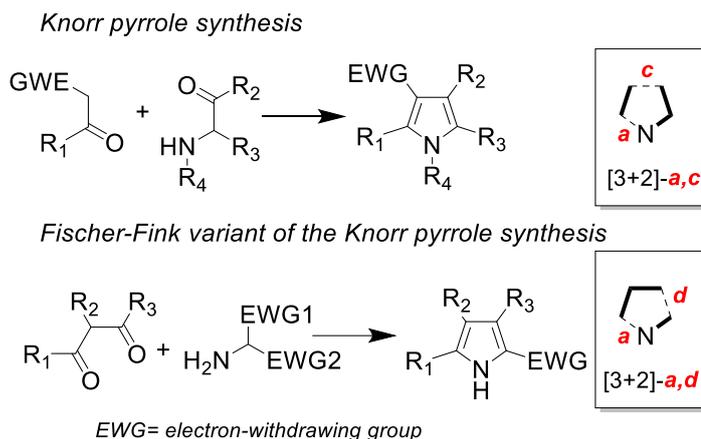


1.1.3 Методы синтеза производных хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она

В настоящее время разработаны методы синтеза пиррола и его производных, в том числе и гетероаннелированных. Классическими методами являются синтез Кнорра, Пааля-Кнорра, Ван-Лёйзена, Бартона-Зарда, Кеннера и др. Разработаны также эффективные реакции с использованием палладий-катализируемого кросс-сочетания. Для синтеза производных хромено[4,3-*b*]пиррол-4-онов в литературе описаны различные варианты этих методов.

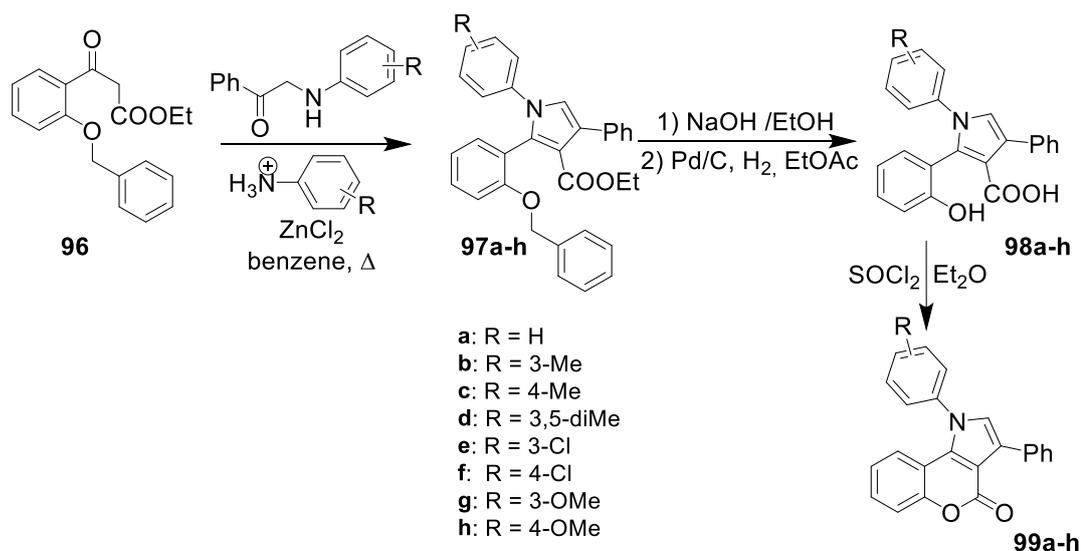
Классический синтез пирролов по Кнорру предполагает конденсацию α -аминокарбонильного соединения с другим карбонильным соединением, обычно активным метиленовым соединением, таким, как β -кетозфир. В реакции формируются связи *a* и *c* пиррола комбинацией трехатомного и двухатомного компонентов (схема 1.38).

В синтезе пирролов по Кнорру возможен вариант Фишера-Финка (H. Fischer и E. Z. Fink), где α -аминокарбонильный компонент дает вклад двух, а не трех атомов, тогда как второй карбонильный компонент (обычно 1,3-дикетон) вносит не два, а три атома в формирующийся пиррол. Этот вариант можно классифицировать как [3+2]-*a,d* (схема 1.38). Здесь протекают реакции 1) конденсации амина с другим карбонильным соединением с образованием связи *a* и 2) внутримолекулярная альдольная конденсация с формированием связи *d*.



Вариацией синтеза Кнорра с использованием α -аминокарбонильных соединений является схема, предложенная Colotta и соавт. [61] для синтеза 1,3-арил[1]бензопиранопирролов **99a-h** (схема 1.39). Реакцией 3-[2-(бензилокси)фенил]-3-оксопропаноата (**96**) с рядом фенацилариламинов в присутствии каталитических количеств соответствующего ариламино гидробромида и хлорида цинка были получены 1,2,3,4-замещенные пирролы **97a-h**. Щелочной гидролиз пирролов **97a-h** и последующее подкисление реакционной смеси дают соответствующие кислоты, которые далее дебензилируются каталитическим гидрированием до **98a-h**. Замыкание кумаринового цикла происходит при кипячении соединений **98a-h** с избытком тионилхлорида с получением трициклических соединений **99a-h**.

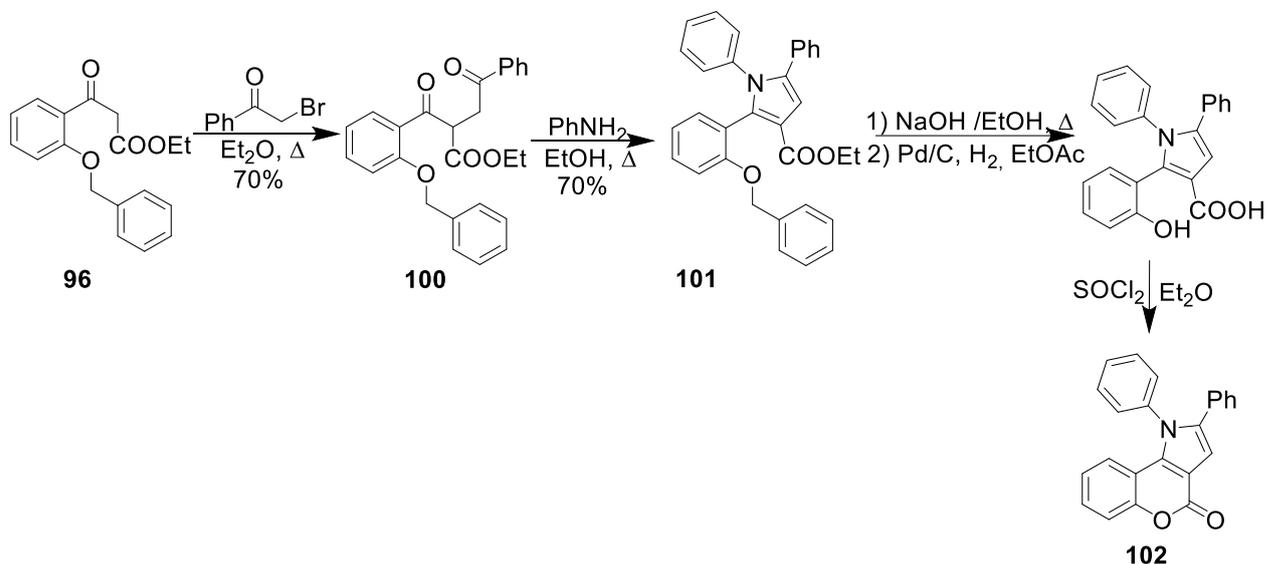
Схема 1.39



Синтез 1,2-дизамещенного изомера **102** производился из того же исходного карбонильного компонента **96**, в реакции с фенацилбромидом образуется β,γ -дикетоэфир **100**. Далее соединение **100** по реакции Паалы-Кнорра с анилином давало

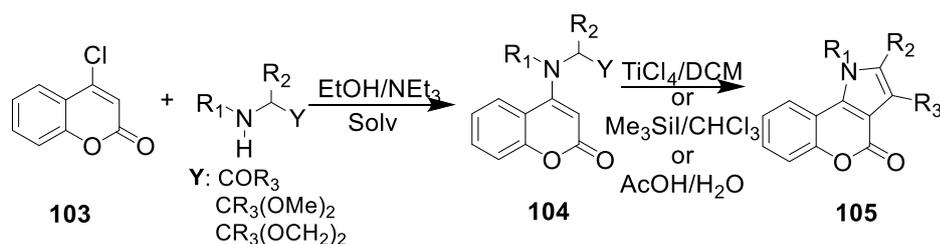
1,2,3,5-замещенный пиррол **101**. Гидролиз, дебензилирование и циклизацию проводили так же, как и в синтезе соединений **99a-h**, с получением 1,2-дизамещенного бензопиранопиррола **102** (схема 1.40).

Схема 1.40



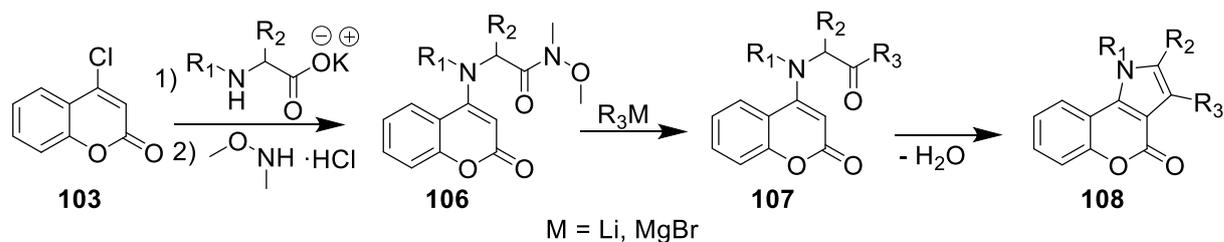
Один из наиболее простых методов синтеза хромено[4,3-*b*]пиррол-4-онов – реакция 4-замещённых кумаринов с α -аминокарбонильными соединениями. В последних карбонильная группа может находиться в «скрытом» состоянии (в виде кеталя). В положении 4 кумарина должна находиться хорошая уходящая группа. Этот метод во многом напоминает синтез пирролов по Кнорру. Применение этого подхода описано в работе [62] (схема 1.41). Первым этапом взаимодействия является нуклеофильное замещение галогена в положении 4 кумарина **103** с образованием соединения **104**. Затем происходит присоединение карбонильной группы по положению 3 кумарина, где имеется активированный протон с образованием хромено[4,3-*b*]пиррол-4-онов **105**. Реакцию проводят в смеси этанол/триэтиламин. Использование ацеталей или кеталей является более предпочтительным по сравнению с гидрохлоридами α -аминокарбонильных соединений, поскольку показывает более высокие выходы.

Схема 1.41



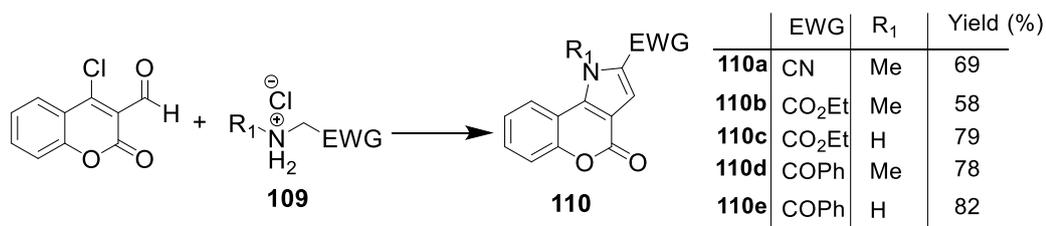
В качестве альтернативы α -аминокарбонильным соединениям можно использовать аминокамиды Вайнреба [63]. После нуклеофильного замещения галогена в кумарине **103** образуется **106**, которое действием реактива Гриньяра можно перевести в продукт **107**, подвергающийся циклизации с образованием целевого кумарина **108** (схема 1.42).

Схема 1.42

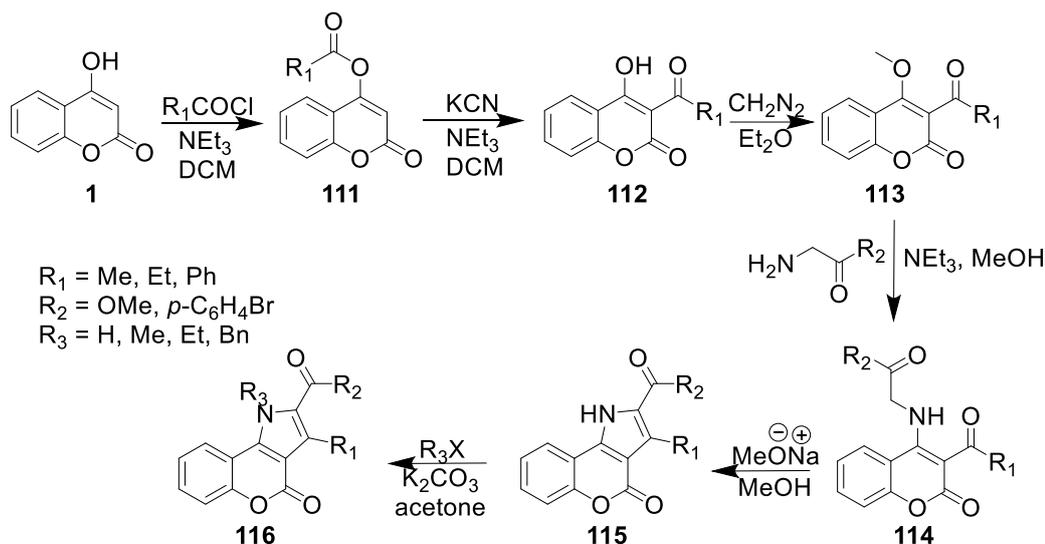


Использование α -аминокарбонильных соединений (и их производных), которые описаны выше, или эфиров глицина – в модифицированном методе и известном как метод Фишера-Финка, позволяет синтезировать 2-замещённые хромено[4,3-*b*]пиррол-4-онов **110** (схема 1.43). Применение такого подхода описано Alberola и соавт. в [64]. Этот подход нельзя назвать удачным, поскольку возможно много путей протекания реакции и образование различных продуктов. Протекание реакции сильно зависит от природы группы EWG в **109**.

Схема 1.43

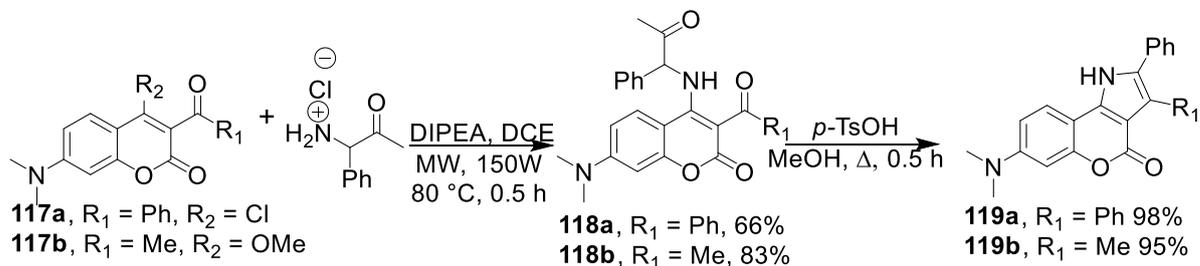


Вместо 4-хлор-3-формилкумарина можно использовать различные 3-кетокумарины [65]. При этом получают замещённые по положению 3 хромено[4,3-*b*]пиррол-4-оны **115**. Из 4-гидрокумарина (**1**) действием хлорангирида карбоновой кислоты образуется соединение **111**, которое под действием цианида калия перегруппировывается в **112** (схема 1.44). Затем взаимодействие его с диазометаном приводит к **113**, после чего путём нуклеофильного замещения вводится α -аминокарбонильный фрагмент, давая **114**, которое циклизуется под действием метоксида натрия. В полученном хроменопирроле **115** возможно алкилирование по атому азота пиррольного цикла, что приводит к **116**.

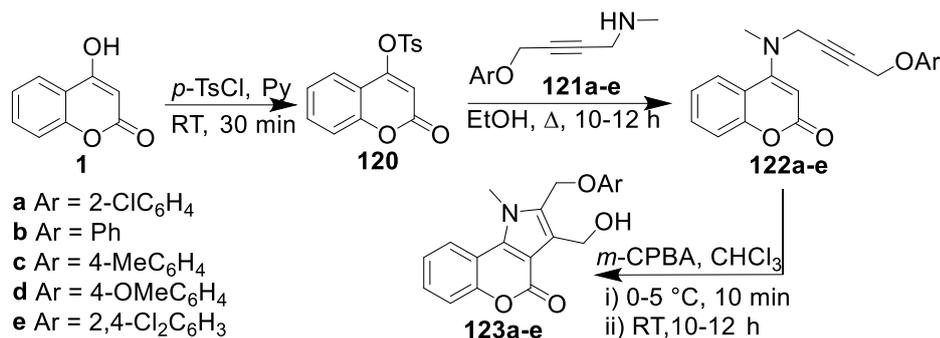


Lin с соавт. [66] удалось усовершенствовать метод и добиться практически количественного выхода целевых соединений **119**. Промежуточный продукт **118**, получаемый из кумарина **117** и 1-амино-1-фенилпропан-2-она в дихлорэтане в присутствии DIPEA под действием микроволнового излучения, при кипячении в метаноле в присутствии *p*-TsOH циклизуется в хроменопиррол **119** (схема 1.45).

Схема 1.45

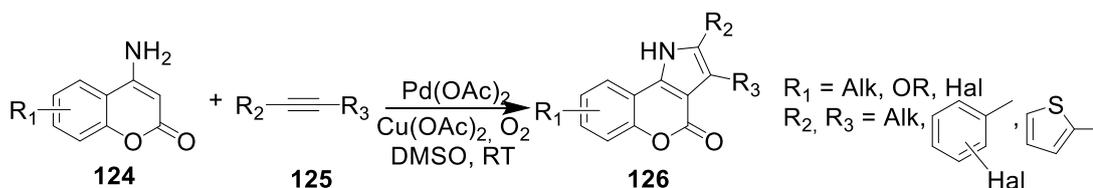


Для построения пиррольного цикла можно использовать сигматропные перегруппировки. Так, из 4-тозилкумарина (**120**) (получен из 4-гидроксикумарина (**1**) и *n*-толуолсульфоновой кислоты) и (4-арилоксибут-2-инил)-*N*-метиламинов **121** образуются соединения **122** (схема 1.46). Последние посредством окисления с помощью *m*-CPBA могут быть переведены в *N*-оксиды, которые способны последовательно претерпевать [2,3]- и [3,3]-сигматропные перегруппировки в пирролы **123** [67].



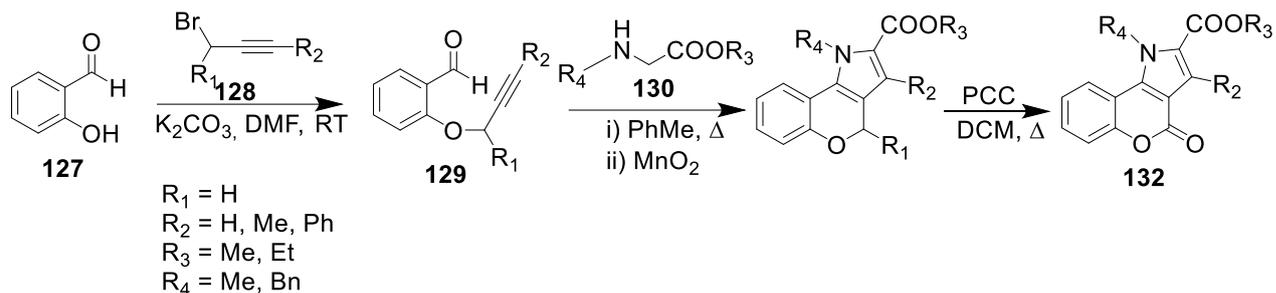
Формирование пиррольного кольца в хромено[4,3-*b*]пиррол-4-онах может быть осуществлено посредством Pd-катализируемых реакций. Peng с соавт. [68] успешно использована реакция окислительного Pd-катализируемого присоединения производных 4-аминокумарина **124** к замещённым ацетиленам **125** (схема 1.47). Показано, что такая реакция не идёт с неактивированными ациклическими енаминами, протекание реакции возможно только для систем, подобных кумарину, в которых имеется достаточно подвижный протон в α -положении относительно амино-группы. Наличие заместителей в исходных кумаринах **124** не оказывает влияния на их реакционную способность. В качестве алкинов **125** могут применяться замещённые дифенилацетилены, дигетарил- и диалкилацетилены. Метод даёт хорошие выходы целевых хромопирролов **126** (60-90%).

Схема 1.47



Завершим рассмотрение подходов к синтезу хромено[4,3-*b*]пиррол-4-онов обзором достаточно сложного метода, представленного в [69]. Авторы разработали одностадийный метод синтеза 1,4-дигидрохромено[4,3-*b*]пирролов **131** из *O*-пропаргилсалициловых альдегидов **129** и *N*-алкилглициновых кислот **130** (схема 1.48). *O*-пропаргилсалициловые альдегиды **129** могут быть получены из салицилового альдегида **127** и соответствующего пропаргилгалогенида **128**. Полученные в ходе циклизации соединения **131** (в случае, если в приведённой схеме **R**₁ = H) могут быть окислены до кумариновых производных **132** действием пиридиний хлорхромата (PCC) при кипячении в дихлорметане. Выход на каждой стадии находится в пределах 60-90%.

Схема 1.48

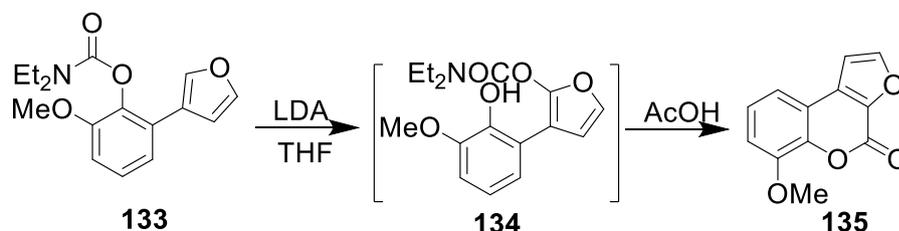


1.2. Методы синтеза производных 4*H*-фуоро-, 4*H*-тиено[2,3-*c*]хромен-4-онов и хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она

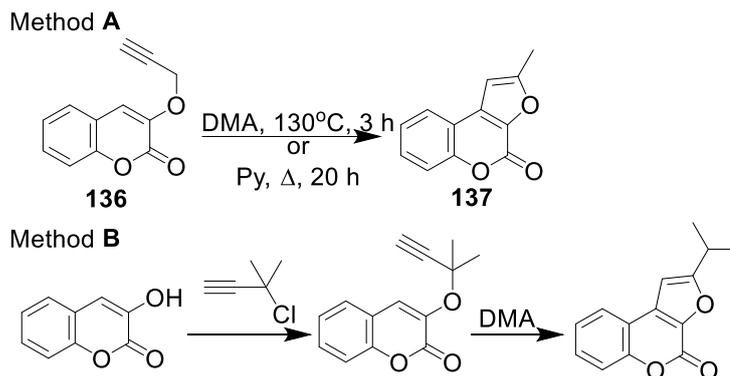
1.2.1. Методы синтеза производных 4*H*-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-онов

Ранее упоминаемый метод синтеза замещённого 4*H*-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-она (схема 1.13) предполагает миграцию амидной группы действием LDA и образование соединения **134**, а последующее подкисление приводит к циклизации в целевой фуурокумарин **135** с умеренным выходом (схема 1.49) [57].

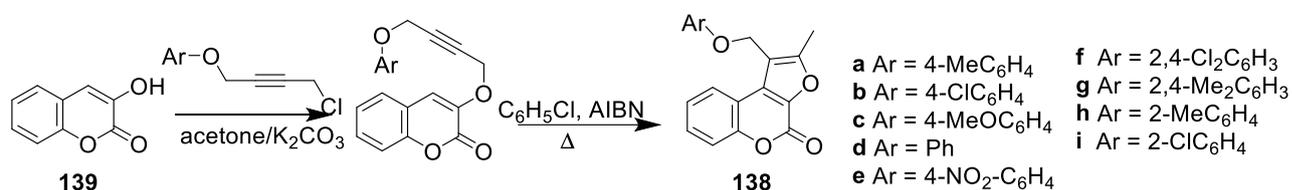
Схема 1.49



[3,3]-Сигматропные перегруппировки для построения фуранового цикла с различными заместителями описаны Majumdar и соавт. Пропиниловый эфир **136** при нагревании в *N,N*-диметиланилине (DMA) или при кипячении в пиридине подвергается циклизации с образованием 2-метилфуоро[2,3-*c*]хромен-4-она (**137**) (схема 1.50A) [70]. Следует отметить, что аналогичный подход к синтезу фуоро[3,2-*c*]аналога не дает желаемого продукта. Shah и соавт. рассматривали сходную перегруппировку как нетипичную миграцию по Кляйзену (схема 1.50B) [71].



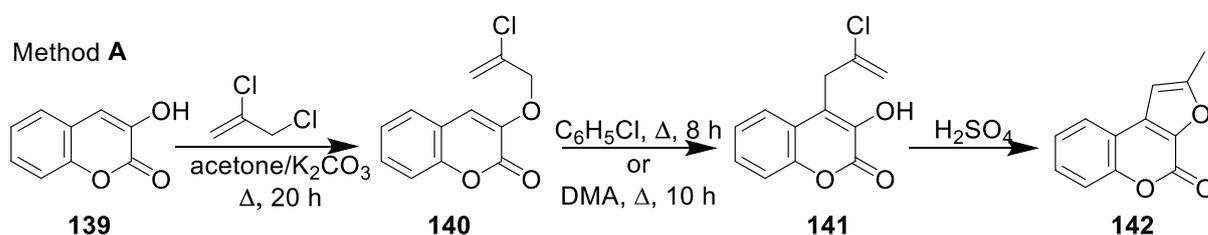
Аналогичная схема описана для синтеза фуранокумаринов с рядом арилоксиметильных заместителей **138** в фурановом цикле [72, 73] (схема 1.51).

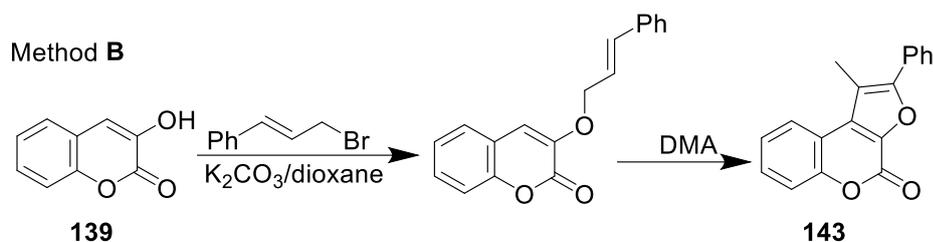


Сигматропная перегруппировка возможна и для эфира **140** (полученного реакцией 3-гидроксикумарина (**139**) и 2,3-дихлоропропена), при кипячении в хлорбензоле или диметиланилине из него было получено соединение **141**, последующая циклизация которого в концентрированной серной кислоте позволяет получить продукт **142** с высоким выходом (схема 1.52A) [70].

Ту же схему применяли Raghu и соавт. [74] для синтеза 2-метил-4*H*-фуоро[2,3-с]хромен-4-она и его производных с заместителями в положении 8 из соответствующих 3-гидроксикумаринов и пропаргилбромида. Последующая перегруппировка Кляйзена 3-пропаргилкумаринов нагреванием в вакууме давала целевые 4*H*-фуоро[2,3-с]хромен-4-оны.

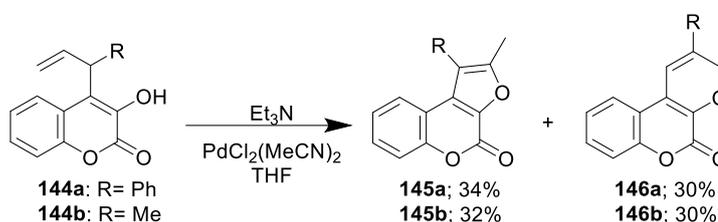
Ahluwalia и соавт. [75] аналогичным образом получали 3-метил-2-фенил-фуоро[2,3-с]кумарин (**143**) (схема 1.52B).





Одностадийная конденсация замещенного кумарина **144** при участии триэтиламина в присутствии бис(ацетонитрил)дихлорпалладия позволяет получать лишь смеси фуранового **145** и пиранового производных **146** в равной пропорции [76] (схема 1.53). Однако конденсация с хлоридом меди в присутствии хлорида палладия даёт 2-метил-3-фенил-фуро[2,3-с]кумарин, но с низким выходом (порядка 15%) [77].

Схема 1.53



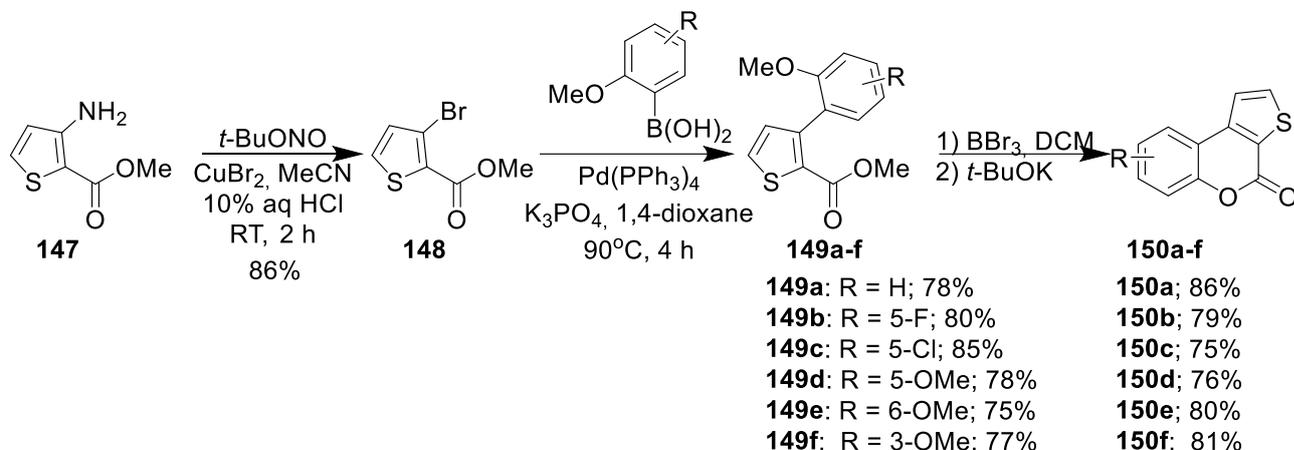
1.2.2. Методы синтеза производных 4*H*-тиено[2,3-с]хромен-4-она

Методы получения тиено[3,2-с]хромен-4-онов можно разделить на две группы. К первой относятся те, в которых на тиофеновом цикле происходит замыкание кумаринового ядра. Для этого используют реакции лактонизации их аналоги, катализируемые металлами. Во второй группе методов происходит аннелирование тиофенового ядра на предварительно сформированный кумариновый каркас.

Замыкание кумаринового цикла методом лактонизации детально описано в Iaroshenko и соавт. [78]. Дезаминирование/бромирование исходного амина **147** дает метил 3-бромотиофен-2-карбоксилат (**148**), который затем используется в реакции Suzuki-Miyaura с *o*-метоксифенилборными кислотами. Для формирования кумаринового цикла продукты конденсации **149a-f** обрабатывали VBr_3 и далее *tert*-бутоксидом калия с образованием тиенокумаринов **150a-f** (схема 1.54). Продукты **149a-f**, как правило, не выделяют, поскольку замыкание кумаринового цикла успешно протекает даже для неочищенных соединений, таким образом, метод можно рассматривать как тандемный или последовательный. Дезметилирование метоксигруппы в арильном фрагменте с помощью VBr_3 не затрагивает метильную группу сложного эфира, а затем

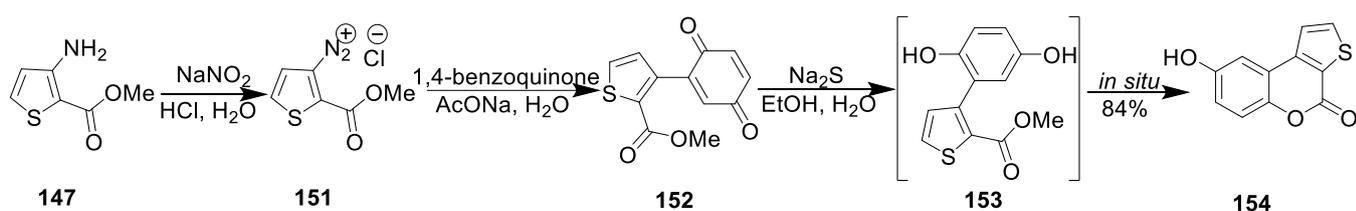
трет.бутоксид калия образует феноксид-ион, который подвергается трансциклизации, формируя целевой лактон **150**.

Схема 1.54

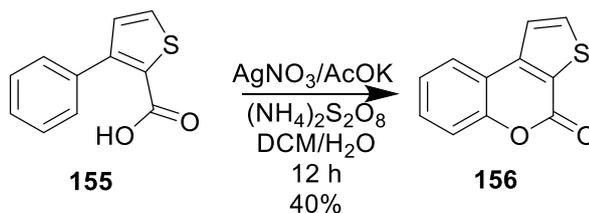


Реакция Меервейна для формирования кумаринового цикла представляет удобную препаративную альтернативу благодаря мягким условиям реакции и небольшому времени ее протекания. Арилирование по Меервейну (Meerwein) бензохинона тиенилдиазониевой солью **151** и последующее восстановление полученного тиенилхинона **152** с помощью сульфида натрия в водном спирте дает интермедиат **153**, в котором путем внутримолекулярной переэтерификации образуется кумариновый цикл 8-гидрокси-4H-тиено[2,3-с]хроменона-4 **154** с высоким выходом (схема 1.55) [79].

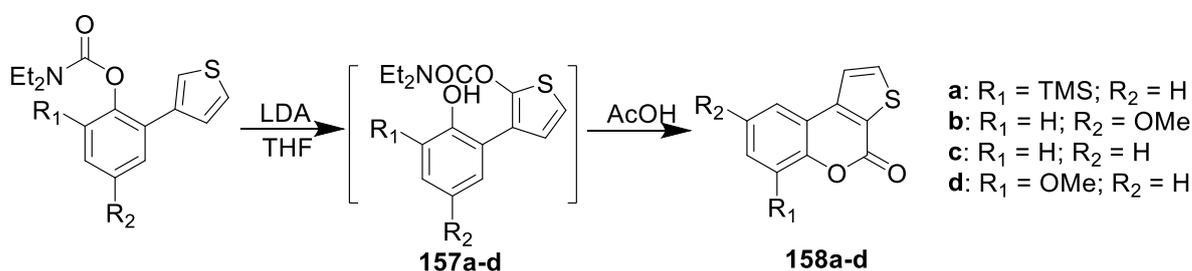
Схема 1.55



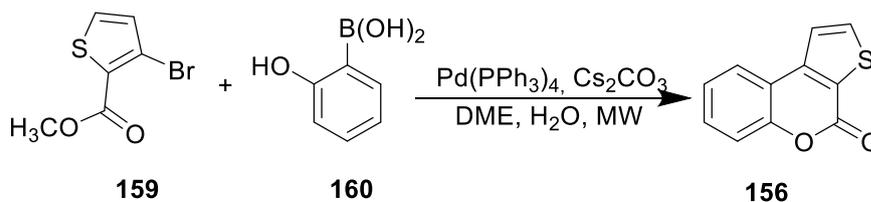
Замыкание кумаринового цикла 2-арилкарбоновых кислот с образованием соответствующих лактонов осуществили Dai и соавт. [80] на основе реакции Minisci [81] при комнатной температуре с помощью катализатора нитрата серебра и пиросульфата аммония в качестве окислителя. Для 3-фенилтиофен-2-карбоновой кислоты (**155**) эта реакция протекает с умеренным выходом 4H-тиено[2,3-с]хромен-4-она (**156**) (схема 1.56).



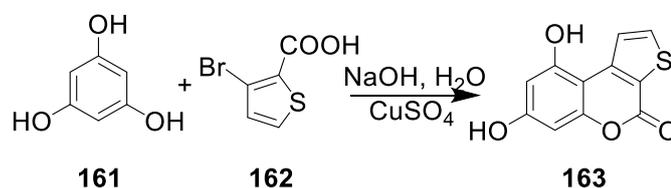
Как было упомянуто выше, миграция амидной группы под действием LDA и образование соединений **157a-d** с последующим подкислением продуктов привела к циклизации в целевые тиенокумарины **158a-d** (схема 1.57) [57].



4*H*-Тиено[2,3-*c*]хромен-4-он (**156**) был получен с высоким выходом (84%) по модифицированной для методов параллельного синтеза кросс-сочетания по Suzuki-Miyaura с последующей лактонизацией *in situ* из соответствующего бромтиофенкарбоксилата (**159**) и *o*-гидроксиарилборной кислоты (**160**) (схема 1.58) [82].

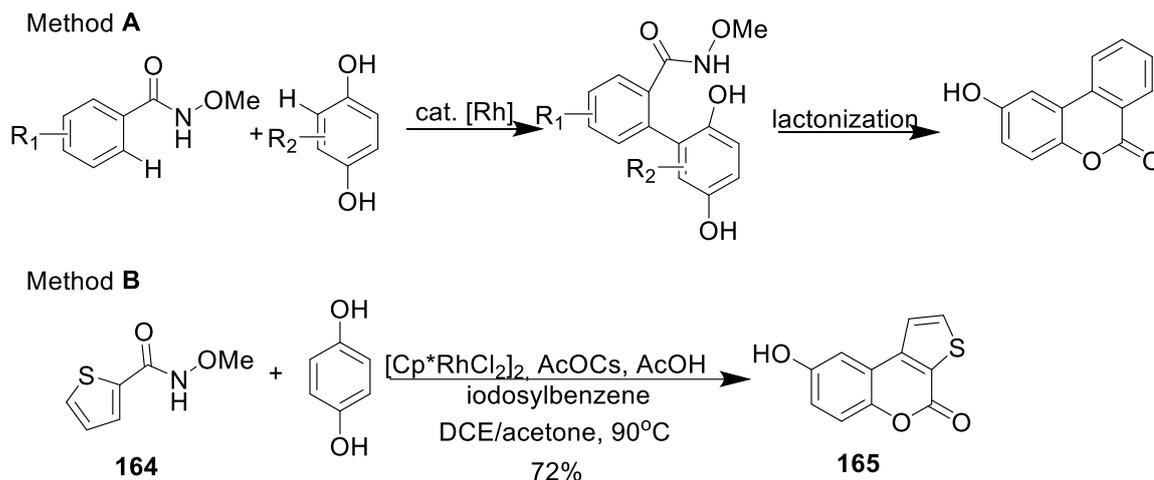


Реакция Хартли между резорцином и 2-бромобензойной кислотой протекает в относительно мягких условиях [83]. Оказалось, что 3-бромтиофен-2-карбоновая кислота (**162**) и флороглюцин (**161**) также вступают в конденсацию Хартли (схема 1.59). 4*H*-Тиено[2,3-*c*]хромен-4-он (**163**) был получен с выходом 40%. Это соединение имеет квантовый выход флуоресценции 0,36 [84].



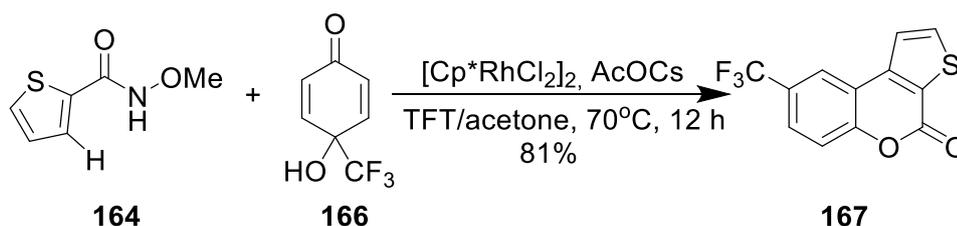
Rh(III)-катализируемое хемоселективное окислительное арилирование C-H связей фенолами (схема 1.60), представляющее собой каскад реакций формирования биарильного производного с последующей лактонизацией, является примером быстрых реакций "зеленой" химии. Таким образом, из гетероариламида, *N*-метокситиофен-2-карбоксамиды (**164**), был получен 8-гидрокси-4*H*-тиено[2,3-с]хромен-4-он **165** с высоким выходом [85].

Схема 1.60



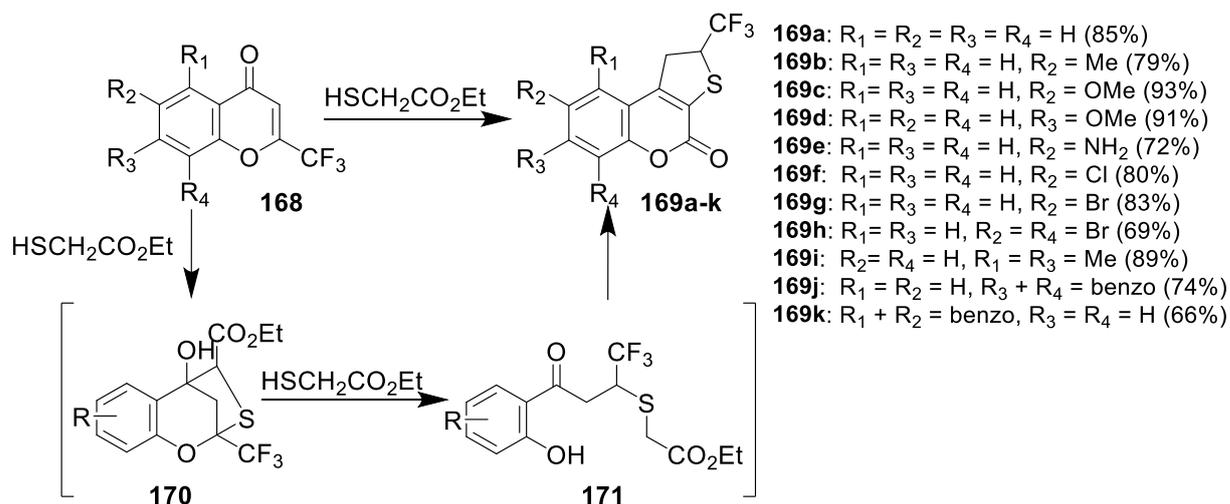
Данная реакция также модифицирована для получения другого функционально замещенного производного тиено[2,3-с]хромен-4-она. Так, для синтеза 4*H*-тиено[2,3-с]хромен-4-она с трифторметильной функциональной группой **167** была использована так называемая стратегия исходной функционализации, которая позволяет уменьшить количество стадий. Из амида тиофенкарбоновой кислоты **164** с применением 4-(трифторметил)-*n*-хинола **166** в качестве ароматического предшественника был получен с высоким выходом (81%) тиенохроменон **167** (схема 1.61). В данном *one-pot* синтезе ключевой стадией является реакция Rh(III)-катализируемого формального обратного присоединения по Михаэлю, далее происходит лактонизация полученного без выделения [86].

Схема 1.61



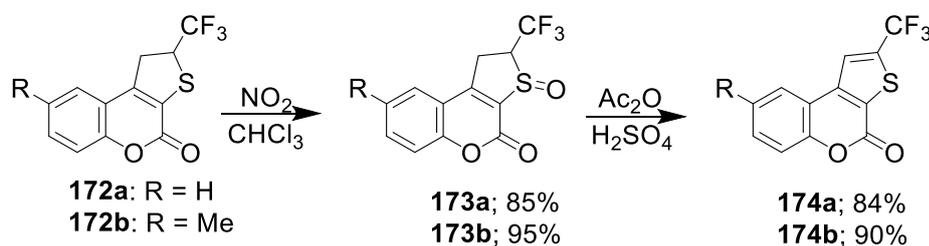
Примером второго подхода является окислительно-восстановительная трансформация 2-трифторметилхромонов **168** с этилмеркаптоацетатом при молярном соотношении 1:3 в присутствии триэтиламина в качестве основания (схема 1.62). Дигидротиенокумарины **169a–k** были получены с выходами от 66 до 93%. Механизм образования кумаринов **169** неясен, однако наиболее вероятным является первоначальное формирование бензопроизводного 2-оксо-7-тиобихло[3.2.1]октана (**170**), которое при восстановительном раскрытии кольца под действием этилмеркаптоацетата дает эфир **171**. Две последующие внутримолекулярные циклизации интермедиата **171** приводят к образованию дигидротиенокумаринов **169**, причем природа заместителей в бензольном кольце не оказывает влияния на ход реакции [87].

Схема 1.62



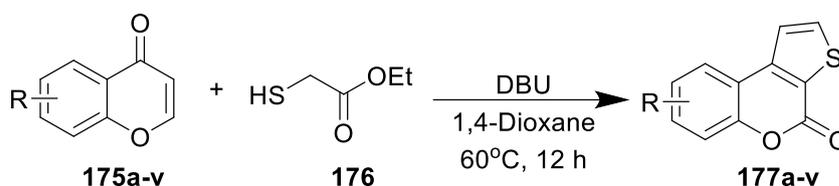
Следует особо отметить, что замена в 2-трифтометилхромонах CF₃-группы на CHF₂, (CF₂)₂H, CCl₃ или метильную группы исключает протекание реакции [88]. Окисление сульфидов **172a,b** до сульфоксидов **173** в хлороформе с избытком NO₂ протекает высокоселективно и позволяет получать сульфоксиды с высоким выходом (85 и 95%). Тиено[2,3-с]кумарины **174a,b** были получены перегруппировкой Пуммерера с последующей ароматизацией (схема 1.63).

Схема 1.63



Эта реакция была усовершенствована Yang и соавт. [89]. Заменяв основание на DBU, удалось оптимизировать условия реакции таким образом, что с электроноакцепторными и с электроно-донорными заместителями в хроменах были получены тиено[2,3-с]кумарины **177a-v** (схема 1.64). На реакцию с этилмеркаптоацетатом **176** оказывают влияние в данных условиях электронные эффекты заместителей, соответствующие кумарины были получены с высоким выходом с такими ЭД-заместителями, как алкильные и метокси-группы **177b-i**, **177n-o**, **177q**, и с различными ЭА-группами в хроменовом кольце **177t**, **177u**, **177v**. Положение заместителя в исходном 4*H*-хроменоне-4 **175** также не оказывает влияния на ход синтеза тиенокумаринов **177b**, **177f**, **177g**. Лабильные атомы галогена в хроменовом кольце несколько снижают выход конечных продуктов **177j-m** (схема 1.64, таблица 1.2).

Схема 1.64

Таблица 1.2. – Выходы полученных продуктов **177a-v**

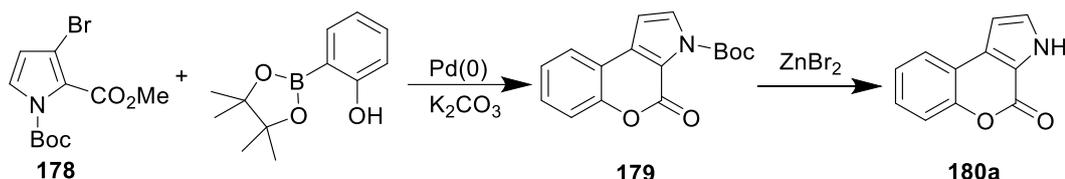
	R	Выход, (%)		R	Выход, (%)
177a	H	95	177o	7,8-(OMe) ₂	86
177b	8-Me	87	177p	6,8-Me ₂	87
177c	8-OMe	83	177q	6-Me,8-Cl	66
177d	8-Pr	92	177r	7-SCH ₂ CO ₂ Et	61
177e	8- <i>i</i> -Pr	90	177s	8-SCH ₂ CO ₂ Et	60
177f	6-Me	94	177t	8-Ph	91
177g	7-Me	89	177u		92
177h	7-Et	88			
177i	7-OMe	78			
177j	8-Cl	70	177v		90
177k	8-Br	68			
177l	7-Cl	71			
177m	7-Br	68			
177n	7,8-Me ₂	88			

1.2.3 Методы синтеза производных хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она

В литературе отражен лишь один метод модификации молекулы замещенного пиррола для создания подобной аннелированной системы. Так, Axford и соавт. для

получения хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она использовали стратегию внутримолекулярного замыкания лактона [90]. В реакции кросс-сочетания Suzuki-Miyaura защищенный метил 3-бром-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**178**) и пинаконовый эфир 2-гидроксифенилбороновой кислоты дают лактон **179** с высоким выходом (78%). Удаление защитной группы позволяет получить целевой пиррол **180a** (93%) (схема 1.65).

Схема 1.65



Для синтеза хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов на основе кумариновой системы были разработаны различные методы:

- 1) реакция Фишера кумарин-3-ил-гидразина с карбонильными соединениями;
- 2) перегруппировка Кляйзена 3-*N*-пропаргил-*N*-бензоилкумаринов;
- 3) катализируемая палладием последовательность реакций сочетания/восстановления между 4-хлор-3-нитрокумарином и алкинами;
- 4) реакции циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений (или 1,3-диенов) с 4-хлор-3-нитрокумарином;
- 5) катализируемая палладием последовательная реакция сочетания/гидроаминирования между 3-бром-4-(трифторметансульфонилокси)-кумарином и алкинами;
- 6) другие методы.

Реакция Фишера

Серия замещенных 3*H*,4*H*[1]бензопирано[3,4-*b*]пиррол-4-онов впервые была получена более сорока лет назад [91], авторы использовали реакцию Фишера. Кислотным гидролизом 3-*N*-ацетиламинокумарина был получен 3-аминокумарин, последний затем диазотировали с последующим восстановлением хлоридом олова. Полученный 3-гидразинокумарин без выделения нагревали в уксусной кислоте с соответствующими карбонильными соединениями, что позволило синтезировать семь

3*H*,4*H*-[1]бензопирано[3,4-*b*]пиррол-4-онов с различными заместителями **180b-h** (рис. 1).

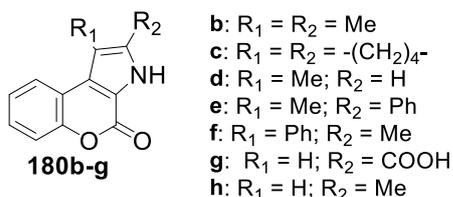
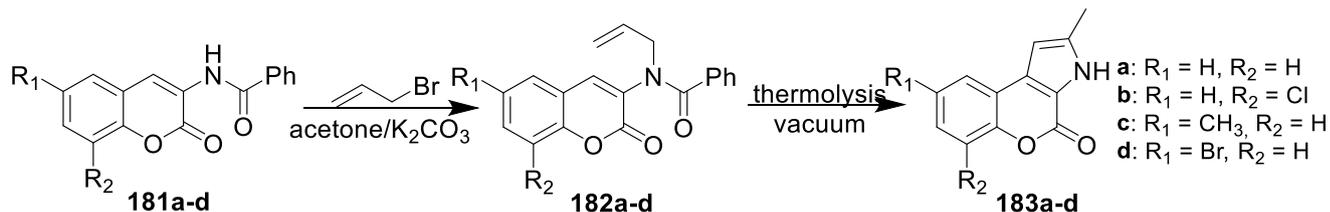


Рисунок 1 – Производные 3*H*,4*H*-[1]бензопирано[3,4-*b*]пиррол-4-онов

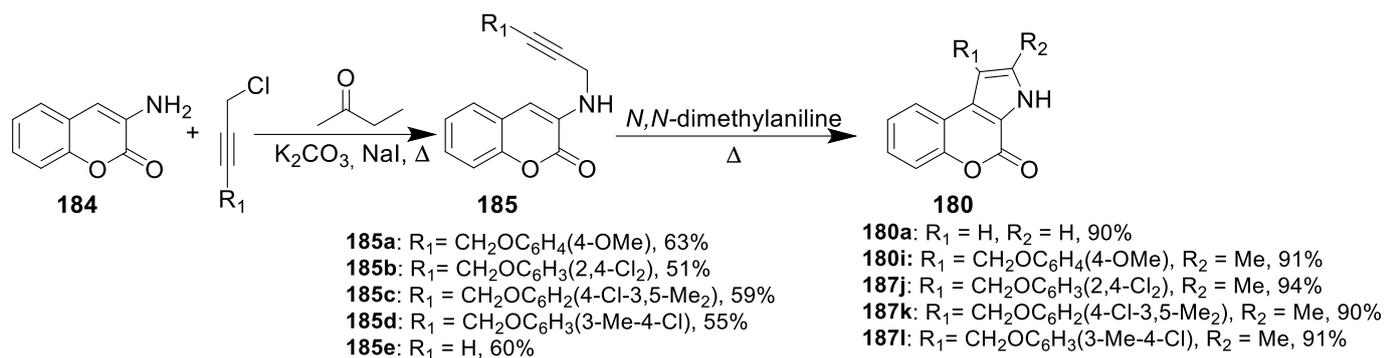
Перегруппировка Кляйзена 3-*N*-пропаргилкумаринов

Упомянутый выше метод пропаргилирования в ацетоне/ K_2CO_3 [74] был также успешно применен в реакции с 3-бензамидокумаринами **181a-d**. Полученные 3-*N*-пропаргил-*N*-бензоилкумарины **182a-d** аналогично при перегруппировке Кляйзена при нагревании (160 °C) в вакууме давали 2-метилхромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-оны, в том числе, 6,8-замещенные **183a-d** (схема 1.66).

Схема 1.66

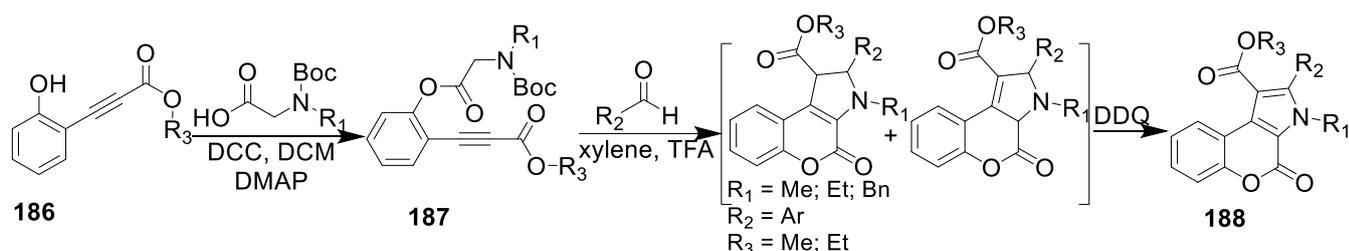


Мажумдар и соавт. [92] предложили для замыкания пиррольного цикла перегруппировку Кляйзена при кипячении в *N,N*-диметиланилине, где субстратами выступали замещённые аминокумарины **185a-d** и 3-*N*-пропаргиламинокумарин (**185e**), полученные из доступного 3-аминокумарина **184** (схема 1.67). В данном случае, вероятно, имеет место первоначальная [3,3]-сигматропная перегруппировка пропаргиламинного остатка в субстрате **185** с образованием алленового интермедиата и последующим имино-енаминовым таутомерным сдвигом, продукт которого циклизуется с образованием соответствующих производных пирролокумарина **180**.



Waldmann и соавт. [93] разработали протокол для синтеза хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов **188**, в котором используется реакция внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения между азометинидами, получаемыми *in situ* из *N*-Бос-*N*-глицинилпропиолатов, и ароматическими альдегидами. Предложенная стратегия позволяет вводить разнообразные заместители в пиррольное кольцо (R_1 , R_2 и R_3). Наилучшие выходы были получены при проведении окислительной ароматизации 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (*DDQ*) (схема 1.68). Эта методика позволяет сформировать пиррольный и кумариновый скелет одновременно в синтезе *one-pot*. Авторами была получена серия из 43-х хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов с тремя различными заместителями в пиррольном цикле с выходами от 48% до 88%.

Схема 1.68

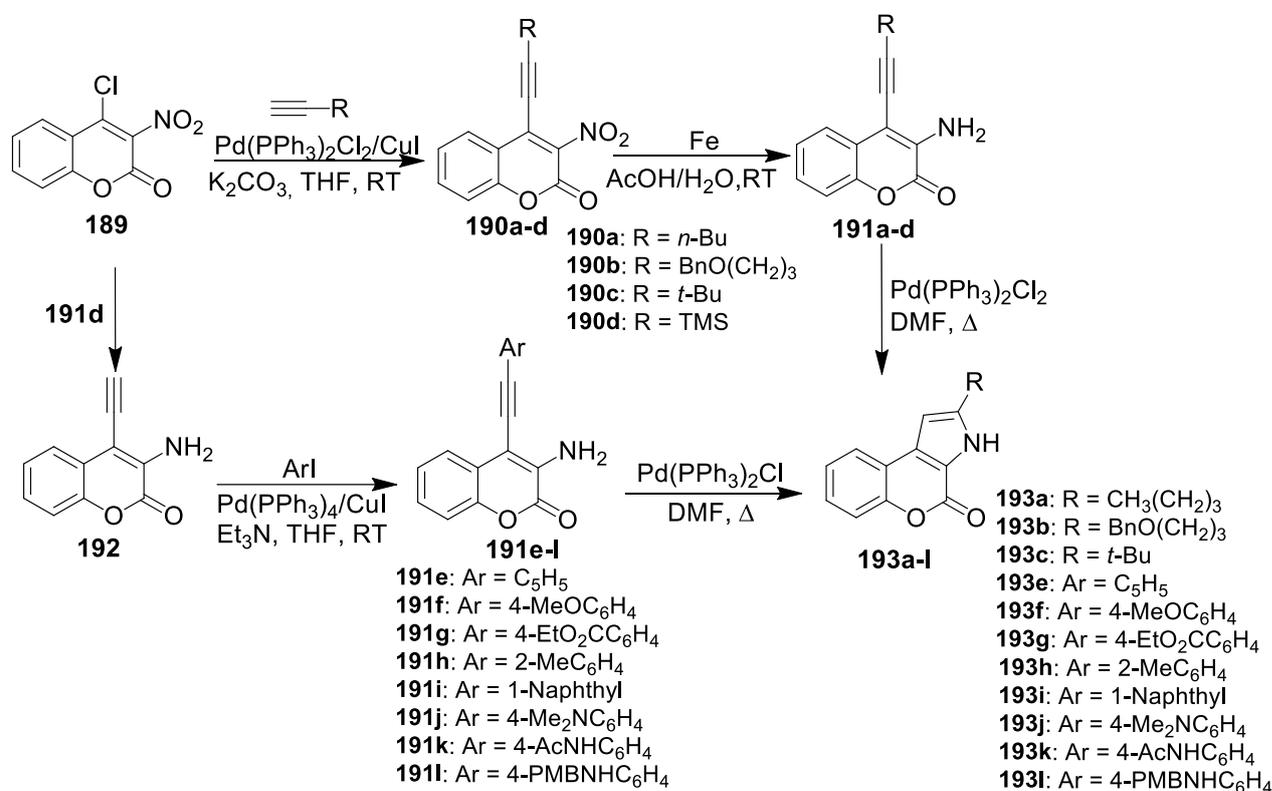


Катализируемая палладием последовательность реакций сочетания/восстановления между 4-хлор-3-нитрокумарином и алкинами

Che и соавт. предложили метод прямого замыкания пиррольного цикла путем циклизации 4-ацетиленил-3-аминокумарина, который можно получать реакцией сочетания по Sonogashira соответствующих 3,4-дизамещенных кумаринов [94]. Так, реакцией Sonogashira между 4-хлор-3-нитрокумарином (**189**) и рядом алифатических алкинов удалось получить серию продуктов **190a-d**, которые затем восстанавливали с

получением 4-алкилэтинил-3-аминокумаринов **191a-d**. В этом превращении ароматические алкины не показали субстратной активности, поэтому для синтеза арилэтинилпроизводных в стандартных условиях сочетания Sonogashira ([Pd(PPh₃)₄/CuI/Et₃N] в THF при комнатной температуре) использовали арилиодиды и 4-этинил-3-аминокумарин (**192**). Таким образом, удалось получить серию 4-арилэтинил-3-аминокумаринов **191e-l** с высокими выходами (75-90%). Для получения замещенных хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)онов **193a-l** в реакции гидроаминирования использовалась серия 4-ацетилинил-3-аминокумаринов **191a-l**, целевые пирролокумарины были получены с выходами 56-83% (схема 1.69).

Схема 1.69



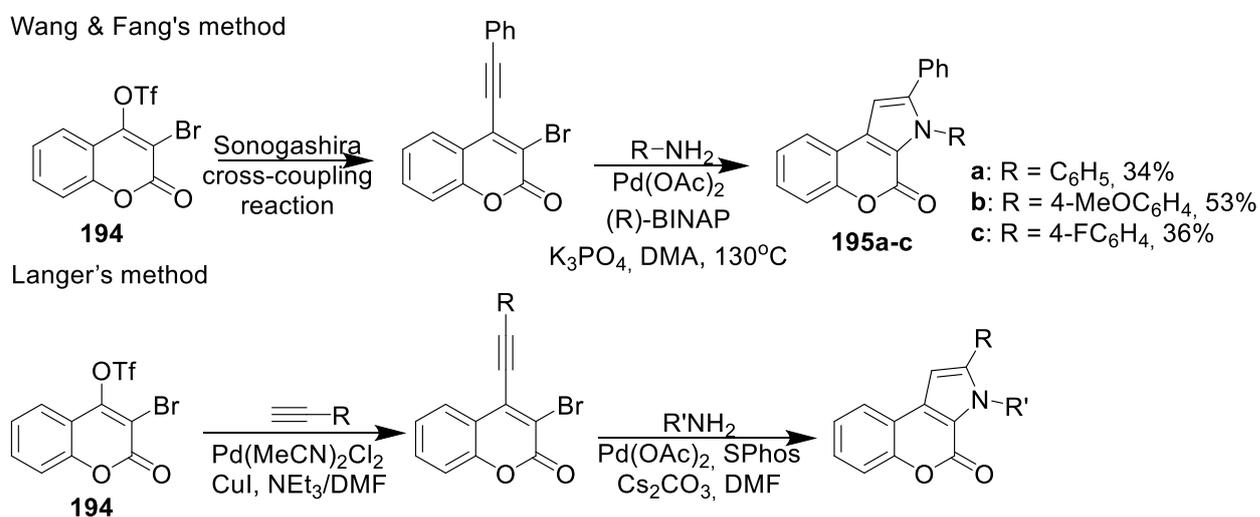
Подобная реакция также применена Takagi и соавт. [95] для получения 2-метил-1-нитропирроло[2,3-*c*][1]бензопиран-4-она из 2-метил-3-нитрохромона, который гидрировали в присутствии палладия.

Синтез на основе сайт-селективных Pd-катализируемых «домино» реакций C-C и C-N сочетания

Реакции C-N сочетания представляют собой эффективную стратегию в комбинации с реакциями гидроаминирования, проводимыми по схеме домино.

В методе, описанном Wang и Fang [96] применяется реакция «домино» C-N сочетания/гидроаминирования. Стратегия, изначально разработанная для синтеза 3*H*-пирроло[2,3-с]хинолин-4(5*H*)-онов на основе продуктов реакции Sonogashira, также оказалась удобной и для синтеза аналогов нигалина *B* и ламелларина *D* (производных хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она), а именно реакцией 3-бром-4-(фенилэтинил)-2*H*-хромено-2-она с ариламинами получали ароматические производные хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она (**195a-c**) с умеренными выходами (36-53%) (схема 70). В данном случае протекает реакция Бухвальда-Хартвига (Buchwald-Hartwig) и последующее внутримолекулярное гидроаминирование в присутствии ацетата палладия и лиганда (*R*)-BINAP, в качестве основания использовали фосфат калия в DMA (схема 1.70).

Схема 1.70

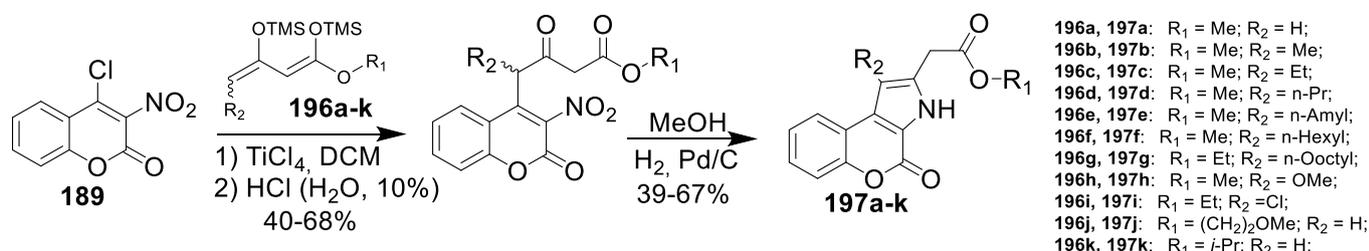


Похожий метод был описан в то же время Langer и соавт [97] для синтеза пирролокумаринов с применением каталитической системы Pd(OAc)₂/SPhos и основания Cs₂CO₃ в DMF (схема 1.70).

Реакции циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений с 4-хлор-3-нитрокумарином

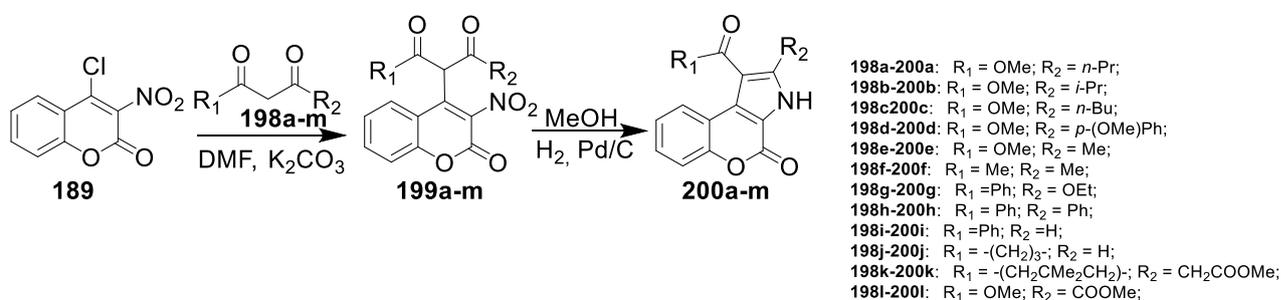
Метод синтеза замещенных хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов реакцией 4-хлор-3-нитрокумарина (**189**) с 1,3-бис(силилокси)бута-1,3-диенами (**196**), которые можно рассматривать как скрытый дианион, в присутствии TiCl_4 с последующим восстановлением нитрогруппы на палладиевом катализаторе и циклизации (схема 1.71) предложили Fatunsin и соавт. [98]. Исходный 4-хлор-3-нитрокумарин (**189**) был получен из 4-гидроксикумарина (**1**) нитрованием на первой стадии и дальнейшим замещением гидроксильной группы.

Схема 1.71



Та же группа [99] использовала в качестве 1,3-дикарбонильных соединений в реакции конденсации с 4-хлор-3-нитрокумарином ряд 3-оксоалканоатов **198a-e**, серию 1,3-дикетонов **198f-i**, в том числе циклических **198j, 198k**, а также диметилацетон-1,3-дикарбоксилат **198l** и производное пирувата **198m**. Реакции протекали региоселективно, продукты **199a-m** далее гидрировали в присутствии палладиевого катализатора с выходом соответствующих хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов **200a-m** (схема 1.72).

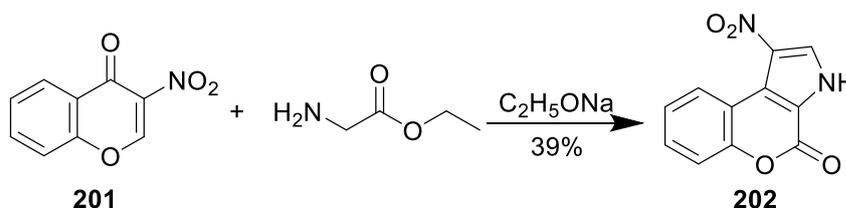
Схема 1.72



Синтез нитропроизводного хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-она Наас и соавт. осуществили реакцией присоединения по Михаэлю [100], используя в качестве исходного соединения 3-нитро-4*H*-хромен-4-он (**201**), выступающий как акцептор

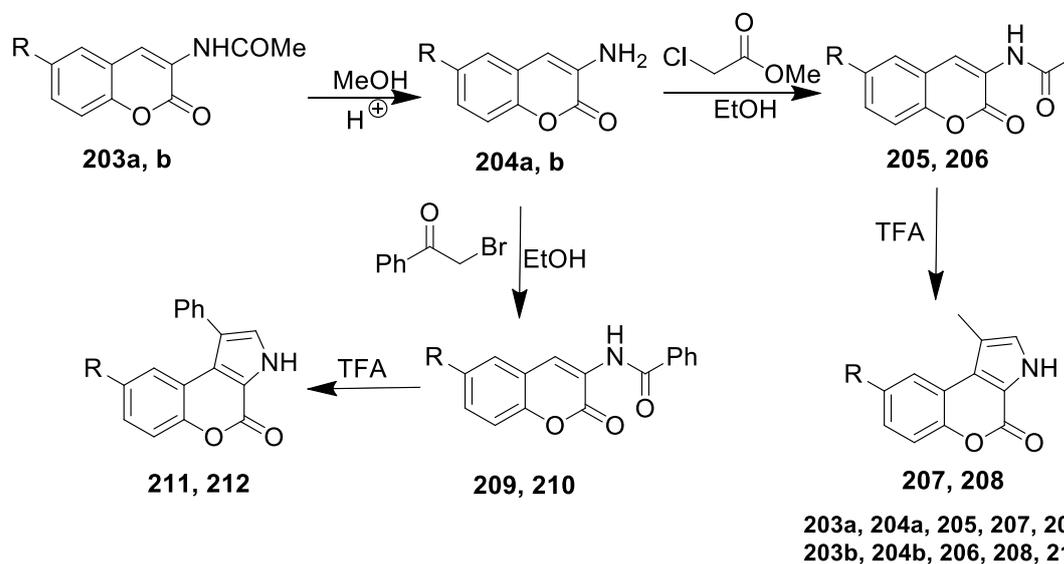
Михаэля, поскольку имеет электрофильный центр в положении 2 хромонового цикла. После присоединения этилового эфира глицина к 3-нитрохромену (**201**) в присутствии этилата натрия хромоновый цикл раскрывается, далее происходит дополнительная конденсация по карбонильному атому, что приводит к формированию пиррольного цикла и рециклизации в кумариновую систему **202** (схема 1.73).

Схема 1.73



Синтез пиррольного цикла на кумариновом ядре описан Soman и соавт. [101]. 3-Амино-2*H*-хромен-2-он (**204**), полученный кислотным гидролизом 3-ацетамидокумарина (**203**), использовали в реакции конденсации с α -галокетонами, полученные интермедиаты далее циклизовали в TFA с получением целевых хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов **207**, **208**, **211**, **212** (схема 1.74).

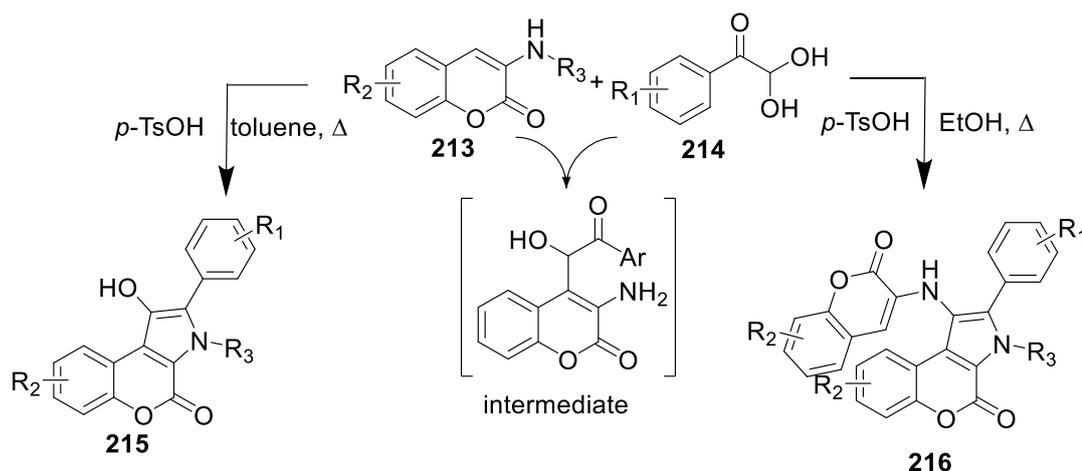
Схема 1.74



Yang и соавт. [102] предложила удобный одностадийный синтез хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов с применением двухкомпонентной «домино»-реакции между 3-аминокумарином (**213**) и арилглиоксаль **214** моногидратами, активируемой *n*-толуолсульфоновой кислотой (*p*-TsOH). Существенное влияние на ход реакции оказывает растворитель: в неполярном толуоле имеет место внутримолекулярная циклизация с последующим дегидрированием, тогда как в полярном растворителе,

этанол, гидроксильная группа интермедиата поляризуется, и последний подвергается нуклеофильной атаке аминогруппой другой молекулы 3-аминокумарина, далее, аналогично реакции в неполярном растворителе, последовательно протекают внутримолекулярная циклизация и финальная дегидратация. Таким образом, варьирование растворителя позволяет получать более широкие серии замещенных хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-онов **215** и **216** (схема 1.75).

Схема 1.75



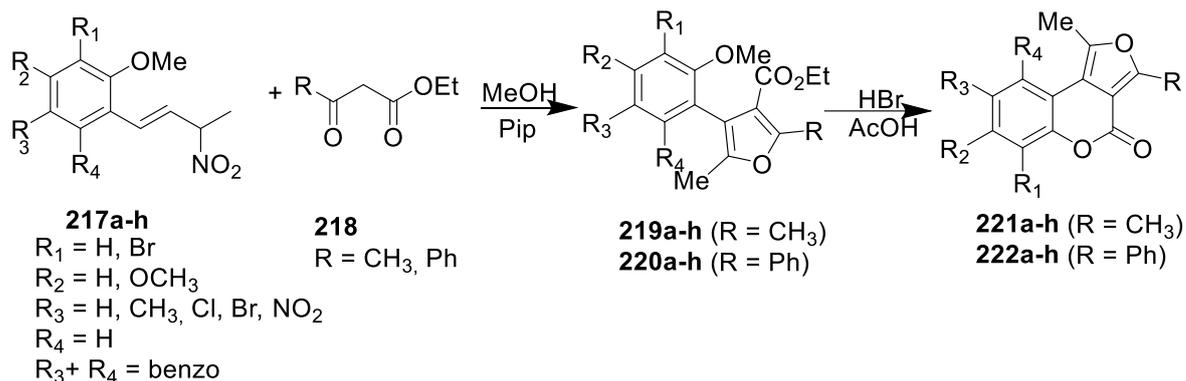
1.3. Методы синтеза производных 4*H*-фууро-, 4*H*-тиено[3,4-*c*]хромен-4-онов и хромено[3,4-*c*]пиррол-4(2*H*)-она

1.3.1. Методы синтеза производных 4*H*-фууро[3,4-*c*]хромен-4-она

Синтез этого вида региоизомеров мало описан в литературе.

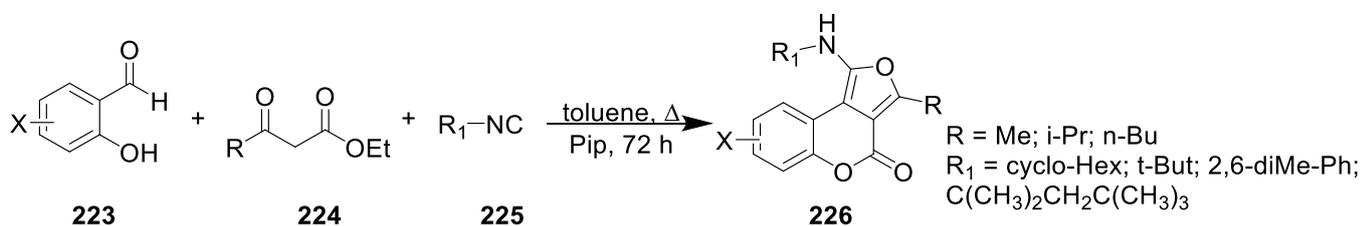
Серия 1,3-диметил- и 1-метил-3-фенилфууро[3,4-*c*]кумаринов (**221a-h**) и (**222a-h**) была синтезирована из 3-замещенных-4-этоксикарбонилфуранов (**219a-h**) и (**220a-h**) реакцией деметилирования-циклизации [103]. Для реакции деметилирования и лактонизации *in situ* в качестве реагента была использована НВг в уксусной кислоте, что позволило получить целевые соединения с хорошим выходом (схема 1.76). Исходные фураны **219a-h** и **220a-h** были синтезированы катализируемой основанием реакцией Нефа из соответствующих 1-арил-2-нитропроп-1-енов **217a-h** с этилацетоацетатом или этилбензоилацетатом в метаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина.

Схема 1.76



Мультикомпонентные реакции на основе изоцианидов представляют возможность синтезировать фурукумарины. Imanieh и соавт. [104] предложили эффективный синтетический подход к фууро[3,4-с]кумаринам с помощью трехкомпонентной *one-pot* реакции. Взаимодействие между салицилальдегидами **223**, β -кетозэфирами **224** и изоцианидами **225** в толуоле в присутствии каталитических количеств пиперидина приводит к формированию производных 4Н-фууро[3,4-с]кумарина (**226**) с хорошим выходом за 72 ч (схема 1.77).

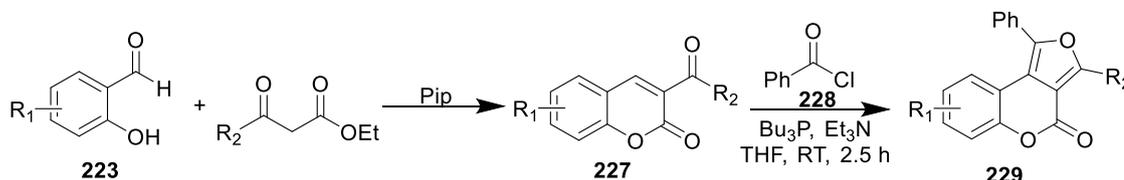
Схема 1.77



Jang и соавт. [105] разработали метод синтеза фууро[3,4-с]кумаринов и производных фурилкумарина в мягких условиях, через внутримолекулярные реакции Виттига. Акцептор Михаэля **227**, Vc_3P , хлорангидрид бензойной кислоты **228** и Et_3N вступают в реакцию безводном THF, что позволяет получать целевые фууро[3,4-с]кумарины **229** с выходами от 55% до 89%. Еноны **227** с набором ЭА- и ЭД-заместителей легко вступают в реакцию с бензоилхлоридом. При этом заместитель R_1 в ароматическом ядре оказывает более существенное влияние на выход и время реакции по сравнению с заместителем R_2 . Так, ЭА-заместители R_1 в положении б енона **227** оказывали наибольший положительный эффект как на время реакции, так и на выход продукта, влияние заместителя R_2 следовало той же тенденции (схема 1.78).

Данная реакция протекает как с ароматическими хлорангидами, так и алифатическими (например, с хлорангидридом циклогексанкарбоновой кислоты). При введении в ароматическое ядро хлорангида **228** ЭА-заместителей уменьшается время реакции и возрастает выход целевого продукта.

Схема 1.78

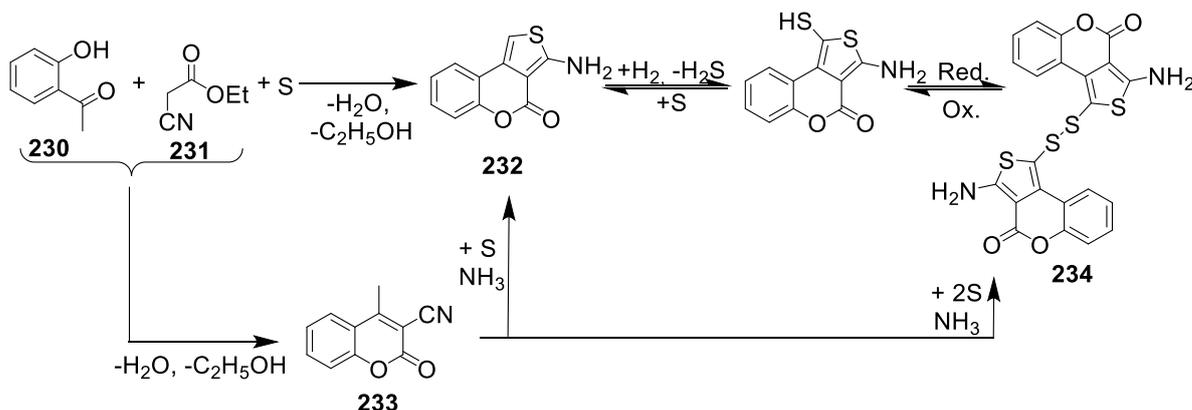


1.3.2. Методы синтеза производных 4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-она

Синтез на основе реакции Гевальда

Базовым методом для синтеза 4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-онов является реакция Гевальда, на основе которой был разработан ряд современных схем [106, 107]. Одной из первых таких модификаций является синтез 3-амино-4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-она, описанный Ried и соавт. еще в 1973 г. [108]. Для синтеза 4*H*-тиено[3,4-с][1]хромен-4-она (**232**) авторы предложили реакцию 2-гидроксиацетофенона с серой и циануксусным эфиром (схема 1.79). Было показано, что реакция протекает лучше, если на интермедиат 4-метилкумарин-3-карбонитрил (**233**), образующийся из **230** и **231**, приходится по одному моль серы и аммиака. При избытке серы в качестве основного продукта образуется бис(3-амино-4-оксо-4*H*-тиено[3,4-с][1]бензопиран-1-ил)дисульфид (**234**), который при каталитическом восстановлении на никеле Ренея дает целевой продукт **232**.

Схема 1.79



Реакция часто применяется для наработки 3-амино-4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-она (**232**), который можно использовать для получения более сложных циклических систем [109, 110].

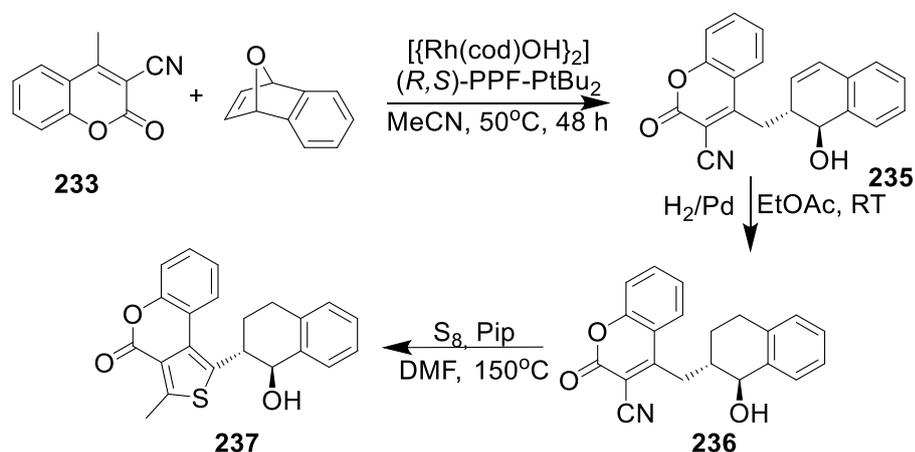
В современном варианте реакцию проводят также *one-pot* с эквимольными количествами кетона, нитрила и серы в этаноле, в качестве основания используют диэтиламин, пиперидин или морфолин [111]. При температуре не выше 50 °С реакция протекает за 4-6 часов, более продолжительное нагревание реакционной смеси увеличивает риск образования дисульфида (схема 1.79).

3-Амино-4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-он (**232**) показал высокую противогрибковую активность (минимальная ингибирующая концентрация – *MIC* варьировалась от 2.00 до 128 ug/ml), также он обладает дозозависимым воздействием на содержание и профиль белков *Microsporium gypseum*. Кроме того, соединение **232** оказывает влияние на структуру и фиксацию красителя макроконидия этого вида грибка [112].

Реакции винилогов катализируемые металлами

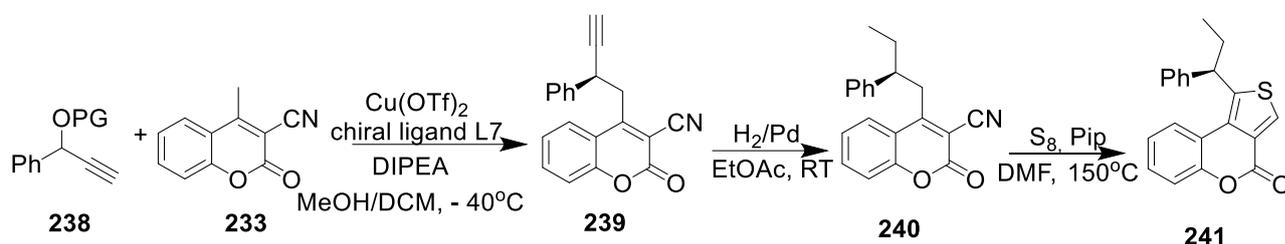
Реакционная способность винилогов была использована в Rh-катализируемой энантиоселективной реакции асимметрического раскрытия цикла (asymmetric ring-opening, *ARO*) оксобициклов [113]. В качестве нуклеофила использовали 4-метил-3-цианокумарин (**233**). Продукт реакции **235** далее был превращён в трициклический тиофенокумарин, для чего двойную связь в соединении **235** восстанавливали в присутствии катализатора Pd/C, получая продукт **236**. Катализируемая основанием циклизация соединения **236** с серой давала трициклический тиофенокумарин **237** (схема 1.80).

Схема 1.80



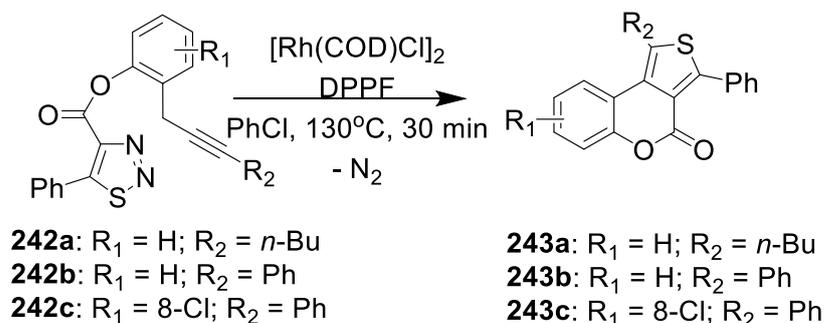
Катализируемая медью реакция пропаргильных винилогов с кумаринами позволяет получать продукты с высоким выходом и энантиоселективностью [114]. Полученные таким образом *building-block* могут быть использованы для синтеза разнообразных по структуре соединений, включая сложные аналоги природных веществ. Синтезированный по схеме 1.80 из 4-метил-3-цианокумарина (**233**) и винилога **238** продукт **239** был использован для синтеза 4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-она (**241**) (схема 1.81). Для этого терминальную алкинильную группу соединения **239** селективно гидрировали на палладиевом катализаторе, далее трициклический тиофенокумарин **241** получали катализируемой основанием циклизацией продукта **240**.

Схема 1.81



Метод синтеза ряда конденсированных тиофенов на основе Rh-катализируемой реакции внутримолекулярного трансанеллирования алкинил тиадиазолов описан Kim и соавт. [115]. Алкинил-1,2,3-тиадиазол **242a**, полученный реакцией сочетания 5-фенилтиадиазолкарбоновой кислоты с 2-(гепт-2-инил)фенолом, используется в Rh-катализируемой реакции анеллирования с 90% выходом соединения **243a** (схема 1.82). При использовании алкинилтиадиазола **242b** получен целевой продукт **243b** с выходом 75%. Субстрат **242c** с хлорфенильной группой также используется в Rh-катализируемой реакции трансанеллирования, а продукт **243c** образуется с выходом 83%.

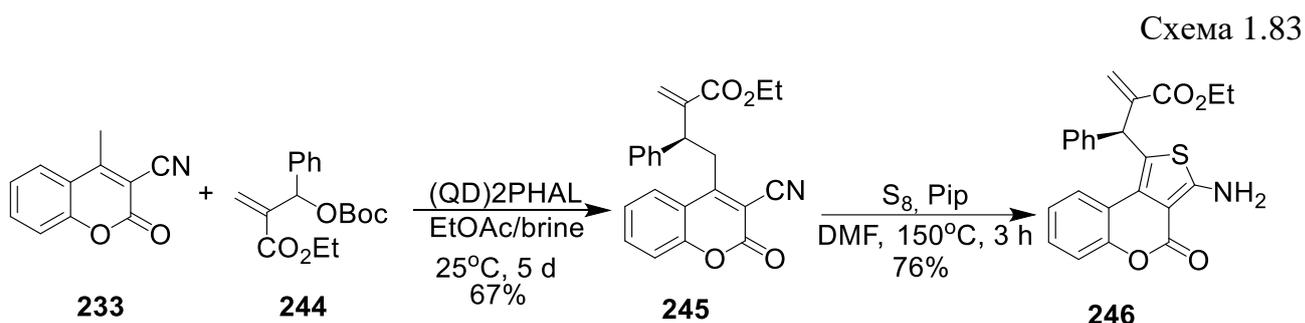
Схема 1.82



Подход был позднее модифицирован Al-Mousawi, который занимался адаптацией микроволнового нагрева, чтобы избежать обычного нагревания реакционной смеси. Так,

микроволновая обработка смеси *o*-гидроксиацетофенона с этилцианоацетатом и элементарной серой в присутствии диэтиламина до 50 °С в течение 4 часов позволила получить 3-аминотиенохромен с выходом 48% [116].

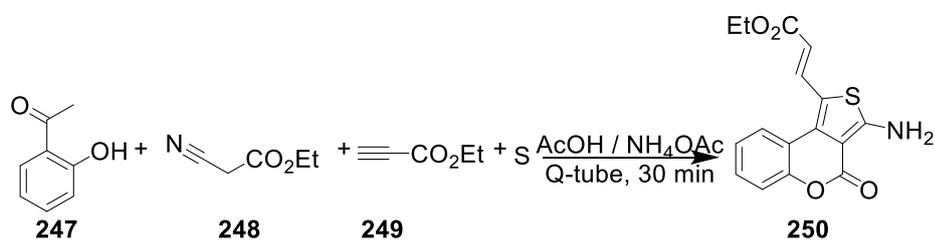
В продолжение работы над методами каталитического энантиоселективного γ -аллилирования кумаринов, Mukherjee и соавт. предложили метод винилог γ -аллильного алкилирования кумаринов [117]. Описанная схема базируется на применении в качестве аллильного субстрата эфиров замещенных аллилкарбонатов **244** (схема 1.83). Реакция γ -аллильного алкилирования кумаринов **233**, катализируемая димерным алкалоидом *Cinchona* (QD)2PHAL, позволяет получать с высоким выходом и энантиоселективностью ряд функционализированных продуктов. Такие модифицированные кумарины могут служить основой для синтеза сложных по своему строению соединений. Так, было показано, что из субстрата **245** в одну стадию можно получить замещенный 4*H*-тиено[3,4-с]хромен-4-он **246** (схема 1.83).



Мультикомпонентные реакции

Применяя принципы «зелёной» химии, Alzaydi и соавт. [118] предложили мультикомпонентную реакцию, протекающую с высоким выходом за непродолжительное время. Так, *one-pot* синтез замещенного по положению 1 3-амино-4*H*-тиено[3,4-*c*]хромен-4-она (**250**) из *o*-гидроксиацетофенона (**247**) с этилцианоацетатом (**248**), серой и этилпропиолатом (**249**) в присутствии AcOH/NH₄OAc под давлением протекает всего за 30 минут с выходом 70% (схема 1.84).

Схема 1.84



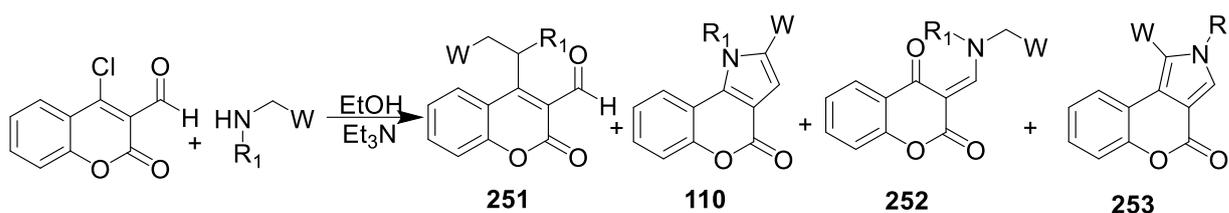
1.3.3. Методы синтеза производных хромено[3,4-с]пиррол-4(2H)-она

Среди крайне немногочисленных методов синтеза данного вида региоизомеров, описанных в литературе, среди них можно выделить реакции на основе различных производных кумарина и мультикомпонентные реакции, объединяющие как схемы синтеза трициклической системы напрямую, так и синтеза полизамещенных производных пиррола, дающих возможность дальнейшей модификации.

Реакции конденсации с производными кумарина

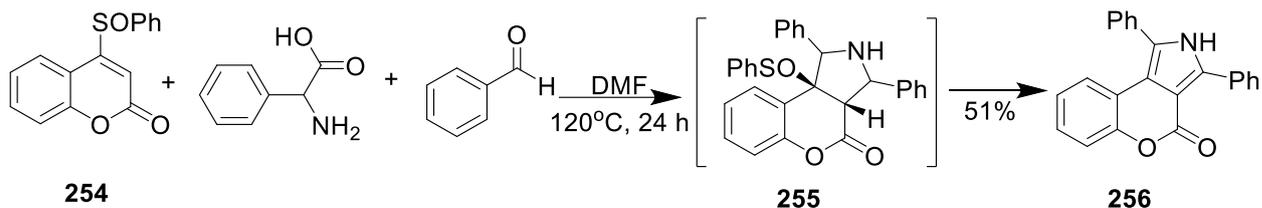
В отличие от классического синтеза пирролов по Кнорру вариант Фишера-Финка подразумевает реакцию сочетания, где α -аминокарбонильный компонент дает вклад двух, а не трех атомов, а второй карбонильный компонент вносит три атома в формирующийся пиррол (схема 1.38). Так, в работе Alberola и соавт. был рассмотрен вариант Фишера-Финка в реакции 4-хлор-3-формилкумарина с различными аминами, имеющими ЭА-группу (аминоацетонитрилом, этилглицинатом, аминоацетамидом и α -аминокетонами) [64]. Кроме 4-аминопроизводных кумарина **251** также наблюдалось образование хромено[4,3-b]пиррол-4(1H)-онов **110** и хромено[3,4-с]пиррол-4(2H)-онов **253**, а также продуктов реакции по Кнорру. Варьирование концентрации основания (триэтиламина) позволяет изменять соотношение продуктов, но во всех случаях условиях эта реакция дает смесь продуктов (схема 1.85).

Схема 1.85



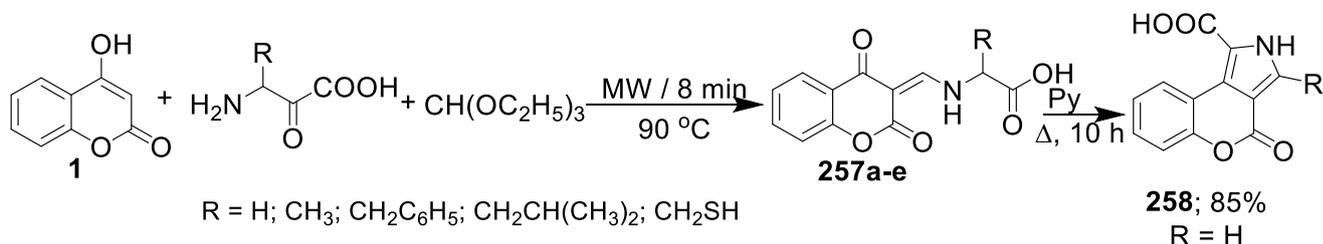
Grigg и Vipond исследовали реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 4-фенилсульфинилкумарина к азометинидам [119]. По данной схеме 4-фенилсульфинилкумарин (**254**) вступал в реакцию с нестабильным азометинилидом, который формируется *in situ* из фенилглицина и бензальдегида в реакции конденсации-декарбоксилирования. От продукта циклоприсоединения **255** в условиях реакции элиминируется фенилсульфеновая кислота, далее происходит ароматизация получившегося дигидропиррола с образованием продукта **256** (схема 1.86).

Схема 1.86



Примером аннеллирования гетероцикла на кумариновом ядре может служить синтез 4-оксо-2,4-дигидрохромено[3,4-с]пиррол-1-карбоновой кислоты, предложенный Faty и соавт. [120]. Производные 2,4-диоксохромен-3(4*H*)метиламиноуксусной кислоты (**257a–e**) получали реакцией 4-гидроксикумарина с триэтилортоформиатом и аминокислотами. Соединения **257a–e** были получены при микроволновом облучении, что позволило увеличить выход продукта при более коротком времени реакции по сравнению с традиционным подходом. При длительном кипячении **257a** в пиридине (10 ч) происходит циклизация боковой цепи соединения с образованием целевой 4-оксо-2,4-дигидрохромено[3,4-с]пиррол-1-карбоновой кислоты (**258**) (схема 1.87). Соединение **258** показало высокий квантовый выход флуоресценции (0.73), кроме того, оно обладает высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Схема 1.87

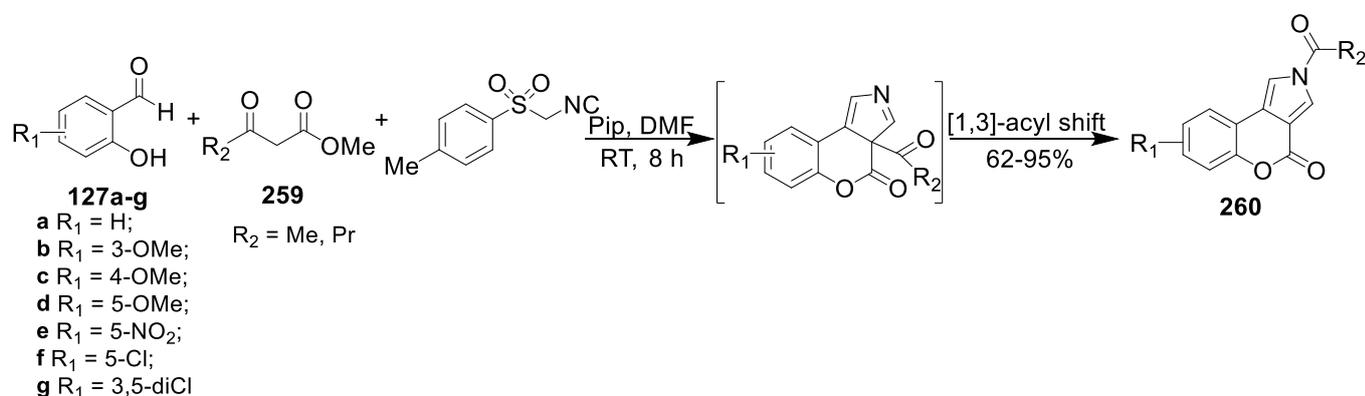


Мультикомпонентные реакции

Существует несколько одностадийных мультикомпонентных реакций для построения структурно и стереохимически разнообразных пирроло[3,4-с]хроменов. Для синтеза производных *N*-ацилхромено[3,4-с]пиррол-4(2*H*)-она Alizadeh и соавт. использовали мультикомпонентную реакцию между салициловым альдегидом, β-кетэфиром и тозилметилизоцианидом (TosMIC) [121]. Образование целевого продукта **260** происходит путем конденсации Кневенагеля между салициловыми альдегидами **127a–g** и β-кетэфирами **259** в присутствии пиперидина, получаются 3-ацилкумарины. Затем протекает [3+2] циклоприсоединение молекулы TosMIC,

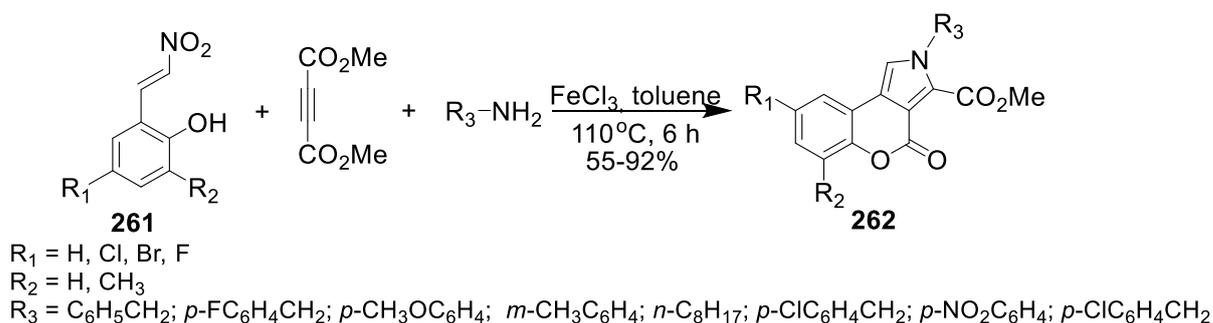
продукт в основных условиях реакции подвергается десульфонированию, дальнейший ацильный сдвиг превращает интермедиат в 2-ацилхромено[3,4-с]пиррол-4(2*H*)-он **260** (схема 1.88). Ацильный сдвиг по сравнению с водородным обладает более высоким энергетическим уровнем, но в данном случае [1,3]-сдвиг протекает при комнатной температуре благодаря ароматизации пиррольного цикла и общей сопряжённой π -электронной системы, а также стерическому эффекту в интермедиате. Основными достоинствами реакции являются простая процедура обработки, мягкие условия реакции, отсутствие побочных продуктов и высокий выход.

Схема 1.88



Позднее для синтеза пирроло[3,4-с]кумаринов **262** была предложена прямая трехкомпонентная реакция между замещенными 2-(2-нитровинил)фенолами **261**, ацетилендикарбоксилатом и аминами, катализируемая хлористым железом (схема 1.89) [122].

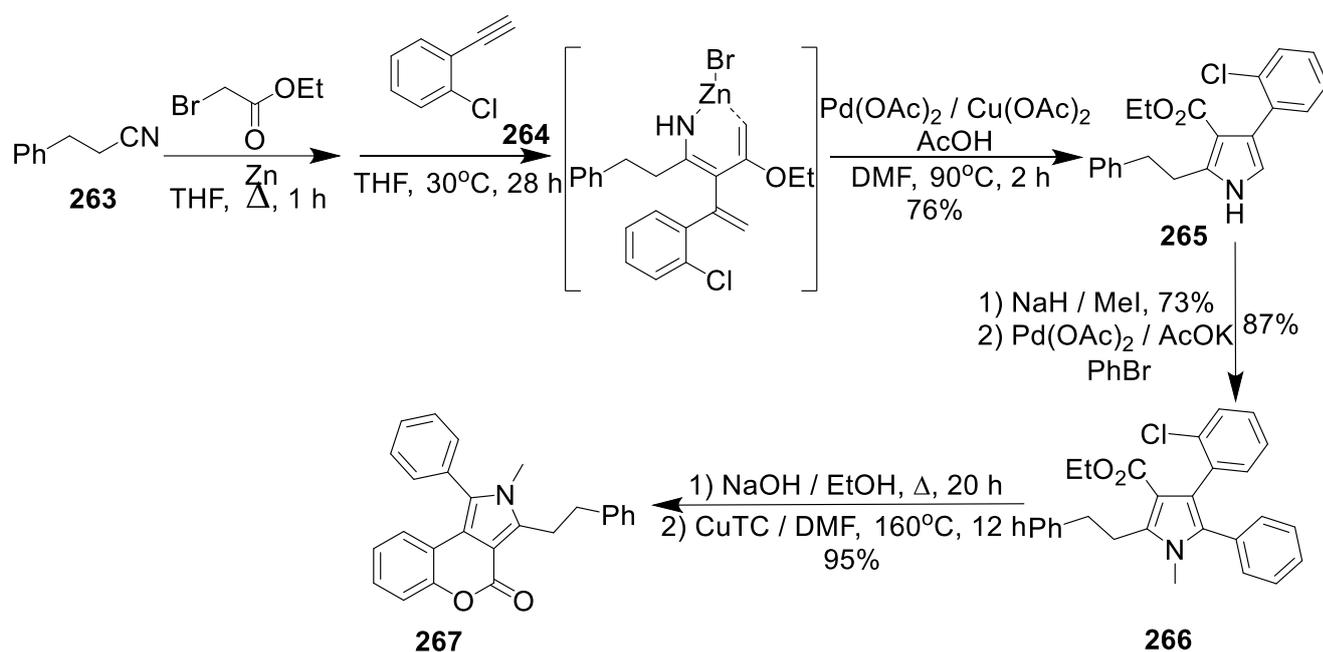
Схема 1.89



Синтез замещенных пирролов для дальнейшего их использования в схемах получения сложных конденсированных систем описан в работе Kim и соавт. [123]. 2,3,4-Тризамещенные пирролы были получены тандемной реакцией винилирования с 2-галогенилфенилацетиленом. Интермедиат (цинк-бромидный комплекс эфир- α -винил- β -енамина, полученный реакцией нитрила **263** с реагентом Реформатского и алкином **264**) в условиях палладий-катализируемого внутримолекулярного окислительного

аминирования олефинов превращался в соответствующий пиррол **265** с высоким выходом (76%). Полученный пиррол можно использовать в реакции C-O сочетания для синтеза пиранопирролона **267**, для чего за N-метилованием пиррола **265** по положению C-2 проводилось арилирование бромбензолом в присутствии палладиевого катализатора с образованием **266** (87%). Далее, следом за гидролизом эфирной группы, проводилась реакция C-O сочетания, активируемая медью(I) тиофен-2-карбоксилатом (CuTC) с общим выходом целевого пиранопирролона **267** 95% в две стадии (схема 1.90).

Схема 1.90



Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ данных литературы показывает, что при всём многообразии синтетических подходов к формированию новых гетероциклических систем на основе кумарина нет относительно универсальных и эффективных методологий синтеза незамещённых 3,4-гетаренокумаринов или таких их производных, которые бы содержали легко трансформируемые группы с возможностью их дальнейшей модификации в эффективные донорно-акцепторные (*push-pull*) хромофорные системы. Полагая, что аннелирование производных кумарина с пятичленными гетероциклами (фуран, тиофен и пиррол) по лактонному кольцу позволит повысить их фотофизические характеристики, мы разработали оптимальные схемы синтеза конденсированных кумаринов, содержащих в положении 7 кумарина электронодонорную группу (**EDG**), а в положении 2 гетероаренового фрагмента – электроноакцепторный заместитель (**EWG**) (рис. 2.1).

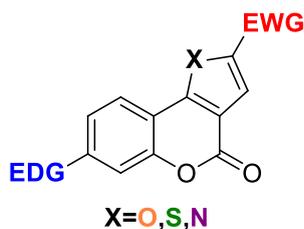
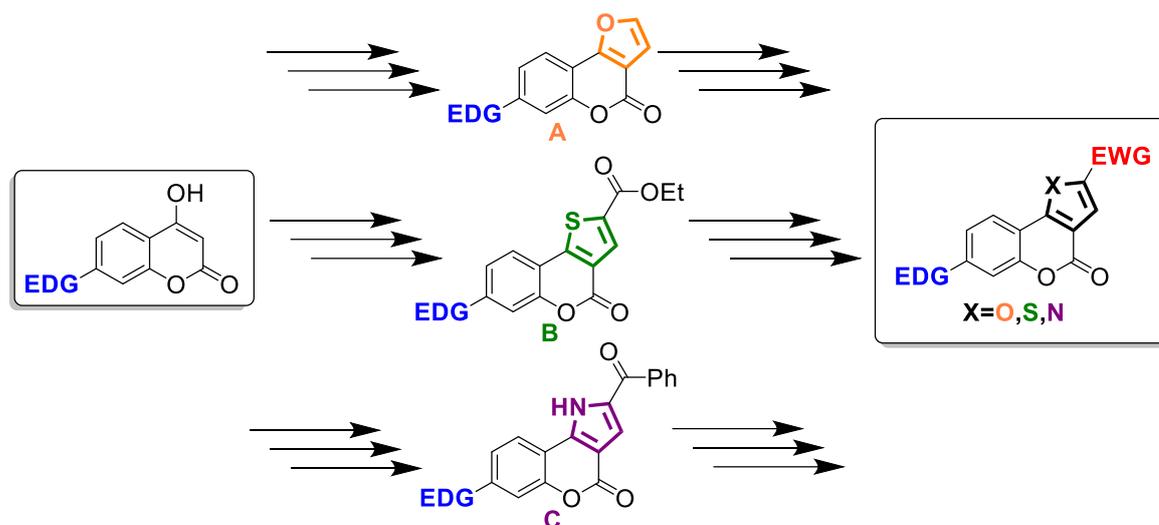


Рисунок 2.1. – Строение целевых соединений

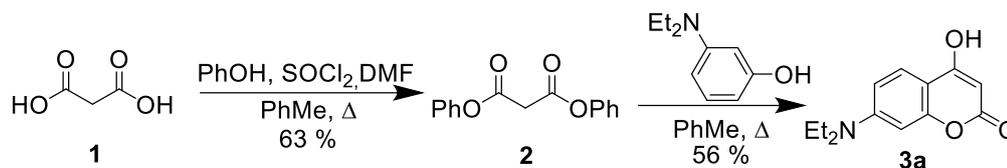
В настоящей работе отдано предпочтение первому варианту сочленения, который соответствует производным фууро[3,2-с]хромен-4-она (**A**), тиено[3,2-с]хромен-4-она (**B**) и хромено[4,3-б]пиррол-4-она (**C**). Как следует из анализа литературы, большинство методов получения таких соединений основано на аннелировании соответствующего гетероциклического кольца на уже готовый кумариновый остов. Таким остовом в нашем случае (за исключением нескольких соединений) служит 7-(диэтиламино)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он. Целевые структуры и ключевые интермедиаты показаны на схеме 2.1.

Общая стратегия работы:



На начальном этапе работы проведена оптимизация ранее описанной в литературе методики [124] синтеза 7-(диэтиламино)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**3a**) (схема 2.2):

Схема 2.2



Известно, что необходимый для проведения реакции конденсации с 3-(диэтиламино)фенолом дифенилмалонат **2** получают из малоновой кислоты и фенола при охлаждении, используя хлорокись фосфора по методике [125], однако добиться удовлетворительного выхода в описанных условиях не удалось, поэтому был применён тионилхлорид с добавлением каталитических количеств DMF. Реакция проводится при нагревании до 90-100 °С в течение 12ч, что позволяет после проведения флэш-колоночной хроматографии и последующей кристаллизации получить продукт с гораздо более выходом (63%). Из двух ныне известных подходов к получению 7-(диэтиламино)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она **3a** более высокие выходы показывает модифицированная von Pechmann (Пехмана) реакция, проводимая на основе соединения **2** [124], в сравнении с методом Wolfbeis [126, 127], предполагающим конденсацию соответствующего фенола с кислотой Мельдрума (выходы не превышали 35%). Следует отметить, что использование на обеих стадиях свежеперегнанного толуола является

критически важным для избежания осмоления реакционной смеси и получения хороших выходов синтезируемых соединений.

2.1. Синтез производных 7-(диэтиламино)фуоро[3,2-с]хромен-4-она

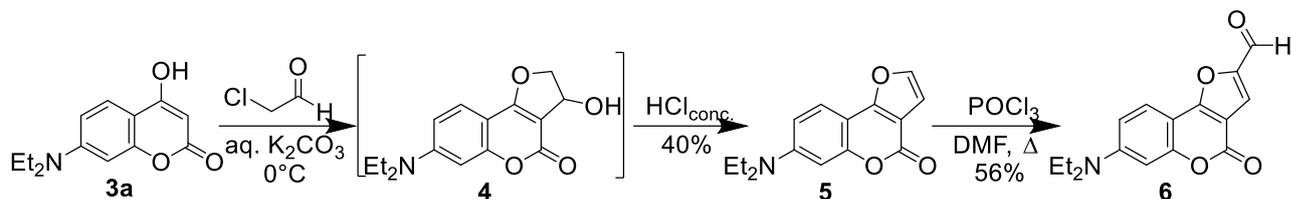
Очевидным подходом к формированию фуранового кольца на пирановом фрагменте кумарина является *O*-алкилирование 4-гидроксипроизводного с последующей циклизацией интермедиата, как представлено в [128]. Авторами предполагается, что механизм циклизации включает последовательно ионизацию 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она в растворе карбоната калия с образованием енолят-иона и присоединение его к карбонильной группе хлорацетальдегида, электрофильность которой повышена из-за электроноакцепторного влияния атома хлора, после чего протекает внутримолекулярная циклизация (*O*-алкилирование) и отщепление подвижного атома водорода в положении 3 кумарина. Образующийся промежуточный спирт легко дегидратируется.

Синтез 7-(диэтиламино)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она воспроизведён по полной аналогии с представленным в [128] для незамещённого 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она с небольшой модификацией, принципиальным отличием которой является проведение *one-pot* реакции без выделения промежуточного спирта **4** (схема 2.3). Многократное воспроизведение процедуры с участием **3a** в качестве субстрата показывает, что образуется трудноразделяемая смесь промежуточных соединений (предположительно, спирты изомерного строения). Подобной картины нет в случае самого 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она и его 6-метил и 8-метил производных. Вероятно, это объясняется повышенной нуклеофильностью промежуточного енолят-иона, имеющего сильную электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7. По этой причине спирт **4** не был выделен, его превращают сразу в фуоропроизводное **5** действием концентрированной соляной кислоты. Тем не менее, попытки оптимизировать условия синтеза варьированием растворителя (вместо водного раствора карбоната калия использовались смеси вода/ацетон, вода/ТГФ и т.д.), температурных условий, а также концентрирование водного раствора хлорацетальдегида оказались безуспешными, и получить целевой продукт с выходом более 40% не удалось.

Присутствие в субстрате **5** электроноизбыточного фуранового цикла и сильной электронодонорной диэтиламиногруппы позволяет проводить прямое формилирование

по Вильсмайеру-Хааку, что необходимо для дальнейшей модификации в *push-pull* хромофорные системы, содержащие электроноакцепторные фрагменты.

Схема 2.3

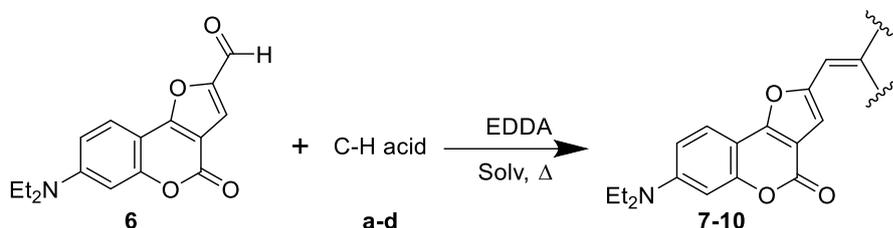


Описанная в литературе методика формилирования бензофурана [129,130] предполагает, что более высокие выходы наблюдаются, когда порядок смешения реагентов отличается от классического – реагент Вильсмайера не готовится отдельно при низкой температуре, а субстрат растворяют в избытке DMF при перемешивании и нагревании до 80-90 °С, прибавляют необходимое количество оксихлорида фосфора. Применение такого подхода в случае с фурукумарином **5** также показывает более высокие выходы.

Альдегид **6** открывает широкие возможности получения новых *push-pull* флуорофоров на основе фуро[3,2-с]хромен-4-она с группами, оказывающими сильное электроноакцепторное влияние, например, с использованием реакций конденсации. В качестве наиболее подходящих для этих целей нуклеофилов выбраны разнообразные С-Н-кислоты (конденсация Кнёвенагеля) и илиды фосфора (реакция Виттига), позволяющие ввести электроноакцепторные заместители и увеличить цепь сопряжения. Наиболее гладко конденсация Кнёвенагеля протекает с активными метиленовыми соединениями (метиленовые компоненты), имеющими сильные электроноакцепторные группы, такие как: малондинитрил (**a**), этил цианоуксусный эфир (**b**), роданин (3-фенил-2-тиоксотиазолидин-4-он) (**c**) и водорастворимая соль 4-(2-метилбензо[d]тиазол-3-ил)-3-иум-3-ил)бутан-1-сульфонат (**d**) (схема 2.4, таблица 2.1). Общая методика проведения конденсации предполагает постепенное растворение при перемешивании и небольшом нагревании субстрата **6**, прибавление раствора метиленовой компоненты в минимальном количестве растворителя с каталитическими количествами EDDA (этилендиаминдиацетат). При этом постепенно меняется окраска раствора, а через 3-5 ч, как правило, выпадает осадок, который отфильтровывают и промывают на фильтре этанолом. В первых двух случаях – с соединениями **7** и **8** достаточно перекристаллизовать выделенный продукт, а в случае **9** и **10** – необходимо

проведение колоночной хроматографии, причём водорастворимый продукт реакции **10** очищают с помощью обращёно-фазовой хроматографии на силанизированном силикагеле, применяя градиентное элюирование в системе вода/MeCN (10:1→0:10).

Схема 2.4

Таблица 2.1. – Условия конденсации по Кнёвенагелю соединения **6** с С-Н кислотами

С-Н acid	Продукт	Растворитель	Выход	С-Н acid	Продукт	Растворитель	Выход
a	<chem>NC(C)CN</chem>	EtOH	70	d	<chem>CCN(CC)c1ccc2c(c1)oc(=O)c3c2oc(=O)c3C=C(C)C</chem>	AcOH	69
b	<chem>NC(C)C(=O)OEt</chem>	EtOH	63				
c	<chem>O=C1SC(=S)N1c2ccccc2</chem>	EtOH	89				

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **7-10** подтверждают их структуру, а также позволяют судить о строении полученных соединений и оценить некоторые особенности электронного влияния заместителей в гетареновой части целевых *push-pull* хромофоров (рис. 2.2).

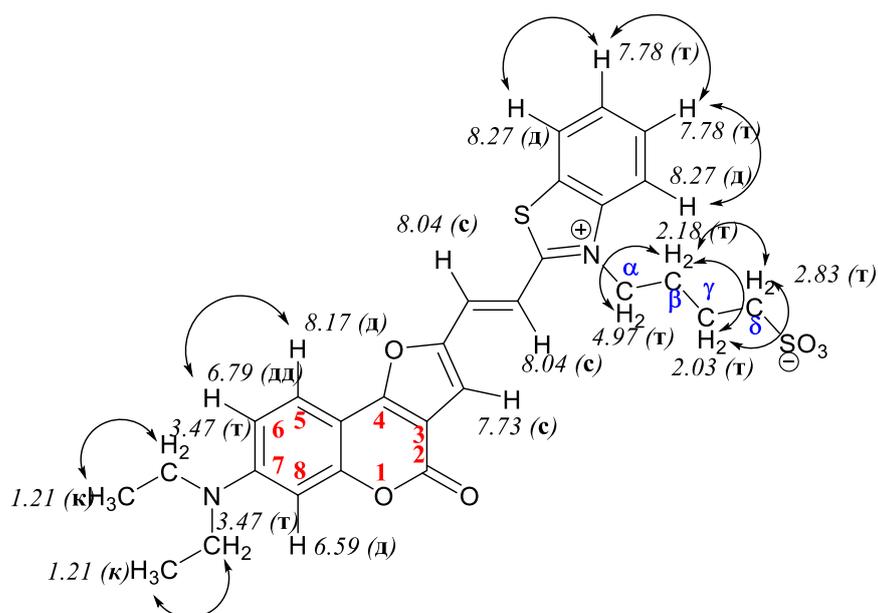
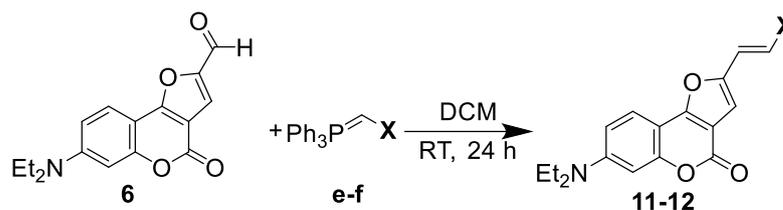


Рисунок 2.2. – Соединение **10** с указанием значений хим. сдвигов и характера сигналов в спектре ЯМР ^1H .

Как ожидалось, в сильном поле спектров ЯМР ^1H наблюдаются типичные для всей серии представленных соединений, содержащих диэтиламиногруппу в положении 7 кумарина, триплет (химический сдвиг – 1.21 м.д.) интенсивностью 6H и квартет (химический сдвиг – 3.47 м.д.) интенсивностью 4H группы, принадлежащие метильной и метиленовой группам соответственно. Определение сигналов протонов, принадлежащих бутилсульфоновому фрагменту, которые благодаря спин-спиновому взаимодействию подрасщепляются на триплеты и мультиплеты, было проведено с применением корреляционного спектра COSY. Можно предположить, что сигнал 2H_α , смещенный в более слабое поле из-за влияния электроноакцепторного атома азота тиазолиевого кольца (химический сдвиг – 4.97 м.д.), имеет кросспик с сигналом 2H_β в более сильном поле (химический сдвиг – 2.15-2.21 м.д.). Аналогично проводится соотнесение сигналов для соседней с ионизированной сульфоновой метиленовой группой с значением химического сдвига 2.83 м.д. 2H_δ и более сильнополюсного 2H_γ (химический сдвиг – 2.03 м.д.). Характерные и ожидаемые значения химических сдвигов для протонов бензольного кольца кумарина позволяют судить о положении сигнала протона фуранового ядра, который в виде синглета регистрируется при 7.73 м.д. для соединения **10** и в диапазоне 7.2–7.8 м.д. остальных структурных аналогов.

Согласно данным спектров ЯМР ^1H полученные продукты конденсации (**8**, **10**, **11-14**) имеют *E*-конфигурацию двойной связи, что подтверждается высокими значениями константы спин-спинового взаимодействия (КССВ), характерными для *транс*-ориентации протонов, и в зависимости от конкретного соединения составляют 14.5 – 15.6 Гц.

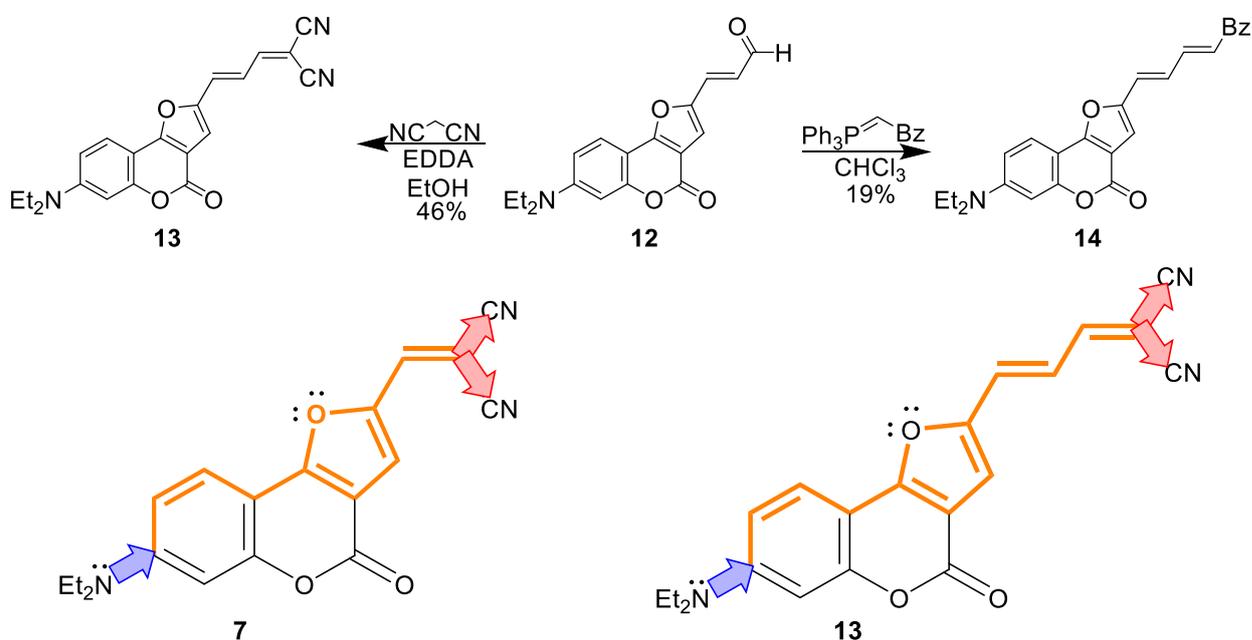
С помощью реакции Виттига, которая часто используется для увеличения цепи сопряжения [131,132], получены производные 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-фуоро[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (**6**). В качестве реактивов Виттига использовались 1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этанон (**e**) и 2-(трифенилфосфоранилиден)-ацетальдегид (**f**), которые относят к стабилизированным илидам (схема 2.5, таблица 2.2).

Таблица 2.2. – Данные реакции Виттига альдегида **6** с илидами фосфора **e-f**

X		Продукт	Растворитель для перекр.	Выход (в %)
e		11	EtOH	77.3
f		12	EtOH/CHCl ₃ , 1:1	71.4

Взаимодействием вновь полученного альдегида **12** с малондинитрилом (**a**), а также реактивом Виттига – 1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этаном (**e**), получены соединения **13** и **14** (схема 2.6) с удлинённым π -электронным линкером, связывающим донорный и акцепторный фрагменты (рис. 2.3).

Схема 2.6

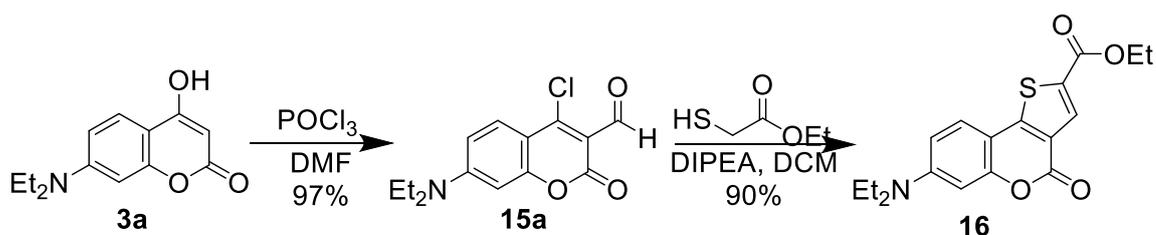
Рисунок 2.3. – Система сопряжения полученных *push-pull* систем

Строение промежуточных и целевых соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения.

2.2. Синтез производных 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она

Одним из наиболее очевидных методов формирования тиенокумаринового остова является ранее описанная реакция конденсации 4-хлор-3-формилкумаринов с тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром [58, 127]. В случае 4-хлор-3-формил-7-(диэтиламино)хромен-2-она (**15a**) синтез проводился на основе 7-(диэтиламино)-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**3a**) путём формилирования по Вильсмайеру-Хааку, протекающему нетипично для 4-гидроксикумарина и его замещённых [60, 133-135], практически с количественным выходом. Соседство акцепторной формильной группы в положении 3 и атома хлора в положении 4 позволяет соединению **15a** легко вступать в реакции сопряженного присоединения-отщепления с последующей циклизацией с динуклеофилами, что, в свою очередь, делает возможным синтез 3,4-конденсированных производных кумарина. Таким образом, для формирования тиофенового ядра 3-формил-4-хлор-7-(диэтиламино)кумарин (**15a**) введён в реакцию с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты и, предположительно, в ходе [3+2]-циклоприсоединения этиловый эфир 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты (**16**) получен с количественным выходом (схема 2.7). Реакция проводилась в присутствии сильного основания – диизопропилэтиламина (DIPEA).

Схема 2.7

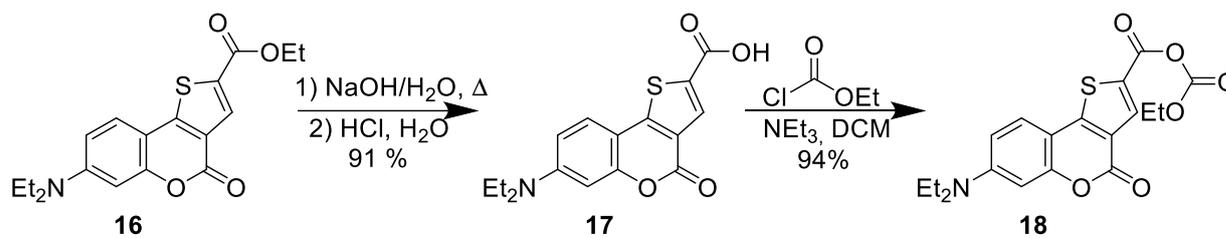


Из литературы известно, что возможно осуществить мягкое восстановление боргидридом натрия в метаноле [136,137] или в этаноле [138] различных сложных эфиров – производных гетероциклических соединений в спирты. Однако этоксикарбонильное производное тиенокумарина **16** в метаноле приводило лишь к продукту переэтерификации, а при замене растворителя на этанол реакция не протекала. По этой причине использован подход, основанный на получении целевого спирта не прямым восстановлением сложного эфира **16**, а его последовательное превращение в

карбоновую кислоту, затем в смешанный ангидрид, гладкое восстановление которого позволяет получать целевой спирт с хорошими выходами [139-141].

Применение качественно иного подхода (схема 2.8) для синтеза спирта **19** потребовало проведения гидролиза сложного эфира **16** до 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты (**17**), который проводится в водно-спиртовом растворе при нагревании до 70 °С в течение 2-х часов. По окончании протекания реакции (ТСХ-контроль) раствор постепенно подкисляют соляной кислотой до нейтральной реакции среды. По-видимому, вследствие наличия в соединении **17** основной диэтиламино- и кислотной карбоксильной групп, выпадение осадка происходит в узком диапазоне рН и в течение продолжительного времени (сутки и более).

Схема 2.8

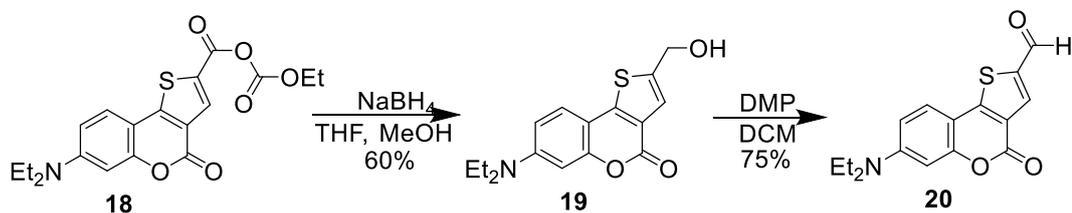


Получение смешанного ангидрида **18** с целью его последующего восстановления осуществлено действием на кислоту **17** этилхлорформиата в DCM в присутствии триэтиламина при комнатной температуре в течение часа. Образовавшийся продукт ввиду его высокой реакционной способности сразу был восстановлен в спирт **19**. Процедура предусматривает растворение полученного после отгонки ангидрида **18** в смеси THF/MeOH, 11:1 и добавление боргидрида натрия (схема 2.9). После прекращения выделения газа реакционную смесь дважды промывают водой и отгоняют растворитель. Спирт **19** перекристаллизовывают из бензола.

Окисление спирта **19** до альдегида **20** может быть проведено действием мягких окислителей. Использование активированного оксида марганца (IV) в различных условиях (кипячение в течение длительного периода времени) даёт трудноразделимую смесь продуктов окисления, а выход целевого продукта при этом не превышает 10%. По этой причине применён реагент Десс-Мартина (Dess-Martin periodinane – *DMP*). Реакция протекает при комнатной температуре в течение двух часов и позволяет получить альдегид **20** с высоким выходом. Для очистки полученного продукта была использована

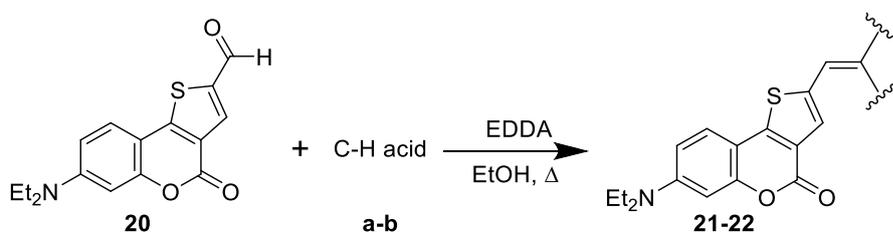
колоночная хроматография (элюент PE/EtOAc, 2:1). В качестве альтернативы использовалась перекристаллизация из смеси равных объёмов дихлорметана и этанола.

Схема 2.9



Для получения новых *push-pull* хромофоров на основе 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она был использован аналогичный фурукумариновым аналогам подход. В качестве нуклеофилов выбраны те же самые С-Н-кислоты (таблица 2.3). Наиболее результативными оказались превращения, представленные в схеме 2.10:

Схема 2.10

Таблица 2.3. – Конденсация по Кнёвенагелю соединения **20** с С-Н кислотами

	С-Н acid	Продукт	Выход (в %)
a	<chem>NC-CH2-CN</chem>	21	36
b	<chem>NC-CH2-C(=O)OEt</chem>	22	87

Строение всех представленных в работе производных 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

2.3. Изучение спектральных характеристик производных 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]хромен-4-она и 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она

Для оценки эффекта аннеллирования кумарина по положению 3,4 с пятичленными гетероциклическими соединениями (фуран и тиофен) на электронные спектры поглощения и испускания осуществлено сравнение спектральных свойств формильных производных 7-(диэтиламино)фууро[3,2-с]-хромен-4-она (**6**) и 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]хромен-4-она (**20**) с данными для неконденсированного 7-(диэтиламино)-3-формилкумарина [142]. Как видно из данных, представленных в таблице 2.4, максимумы полос поглощения 3,4-гетаренокумаринов расположены в коротковолновой области в сравнении с максимумами полос флуоресценции, приходящихся на видимую область спектра, приблизительно при 470-490 нм.

Таблица 2.4. – Сравнение спектральных свойств 7-(диэтиламино)-3-формилкумарина и его конденсированных аналогов

Соединение	Растворитель	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	ϕ_F^a
	<i>PhMe</i>	437	460	1144	0.41
	<i>DCM</i>	442	471	1600	0.44
	<i>DMF</i>	412	486	2048	0.019
	<i>PhMe</i>	398	428	1761	0.49 ^e
	<i>DCM</i>	401	478	4017	0.87 ^e
	<i>DMF</i>	390	500	5641	0.72 ^e
	<i>PhMe</i>	430	459	1469	0.88 ^e
	<i>DCM</i>	436	493	2652	0.97 ^e
	<i>DMF</i>	436	515	3518	0.45 ^d

Примечание: λ_{abs} , и λ_{em} – максимумы полос поглощения и флуоресценции, соответственно; ϵ – коэффициент молекулярной экстинкции; $\Delta\bar{\nu}$ – Стоксов сдвиг (в см⁻¹); ϕ_F – квантовый выход флуоресценции; ^a – квантовые выходы флуоресценции определены с использованием в качестве стандартов: ^d – кумарин 6; ^e – 9,10-дифенилантрацен.

Значения Стоксовых сдвигов для альдегидов **6** и **20** в растворителях различной полярности принимают более высокие значения, чем для неаннеллированного аналога, например, альдегид **6** в DCM имеет Стоксов сдвиг равный 2813 см⁻¹ (77 нм), в то время как 7-(диэтиламино)-3-формилкумарин всего лишь 1600 см⁻¹ (33 нм). Таким образом, аннелирование кумарина с пятичленными гетероциклами приводит к увеличению

Стоксовых сдвигов и квантовых выходов флуоресценции. Кроме того, изучение свойств 3-замещённых кумаринов показало, что спектры флуоресценции более чувствительны к полярности растворителя, чем спектры поглощения [143-146], что полностью подтверждается данными, полученными для 3,4-конденсированных кумаринов.

Спектральные свойства вновь полученных соединений **5-13,16,20-22** исследованы в растворителях различной полярности. Спектральные характеристики приведены в таблице 2.5:

Таблица 2.5. – Спектральные свойства 7-(диэтиламино)фуоро- и тиено[3,2-с]хромен-4-онов и их производных

Соединение	Растворитель	λ_{abs} (nm)	ε ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm^{-1})	ϕ_{F}^a
5	<i>PhMe</i>	364	29 700	398	2347	0.70 ^e
	<i>DCM</i>	366	38 400	408	2813	0.96 ^e
	<i>DMF</i>	358	14 000	413	3720	0.97 ^e
6	<i>PhMe</i>	398	27 400	428	1761	0.49 ^e
	<i>DCM</i>	401	29 800	478	4017	0.87 ^e
	<i>DMF</i>	390	24 700	500	5641	0.72 ^e
7	<i>PhMe</i>	492	21 300	552	2209	0.27 ^b
	<i>DCM</i>	500	24 800	599	3306	0.35 ^b
	<i>DMF</i>	494	28 600	641	4642	0.15 ^b
8	<i>PhMe</i>	476	70 800	535	2317	0.25 ^b
	<i>DCM</i>	476	38 400	582	3826	0.38 ^b
	<i>DMF</i>	474	48 900	623	5046	0.28 ^c
9	<i>PhMe</i>	501	40 300	565	2261	0.17 ^b
	<i>DCM</i>	510	35 400	623	3557	0.27 ^b
	<i>DMF</i>	500	34 000	666	4985	0.29 ^c
10	<i>DCM</i>	600; 368 (s)	17 400	743	3208	0.12 ^c
	<i>DMF</i>	556; 376 (s)	28 700	760	4828	0.01 ^c
11	<i>PhMe</i>	434	45 900	504	3200	0.81 ^b
	<i>DCM</i>	440	41 400	572	5245	0.74 ^b
	<i>DMF</i>	440	38 800	608	6280	0.52 ^c
12	<i>PhMe</i>	428	63 000	485	2746	0.51 ^b
	<i>DCM</i>	426	25 400	544	5092	0.91 ^b
	<i>DMF</i>	422	47 800	571	6183	0.66 ^b
13	<i>PhMe</i>	522	36 530	603	2573	0.14 ^c
	<i>DCM</i>	522	28 700	660	4006	0.29 ^c
	<i>DMF</i>	512	35 400	729	5814	0.04 ^c

Соединение	Растворитель	λ_{abs} (nm)	ε ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm^{-1})	ϕ_{F}^a
16	<i>PhMe</i>	406	48 700	434	1589	0.87 ^e
	<i>DCM</i>	408	51 800	454	2483	0.93 ^e
	<i>DMF</i>	412	42 100	475	3219	0.89 ^e
20	<i>PhMe</i>	430	32 900	459	1469	0.88 ^e
	<i>DCM</i>	436	37 800	493	2652	0.97 ^e
	<i>DMF</i>	436	41 900	515	3518	0.45 ^d
21	<i>PhMe</i>	510	37 800	556	1622	0.07 ^d
	<i>DCM</i>	520	28 300	602	2619	0.47 ^c
	<i>DMF</i>	514	24 300	647	3999	0.31 ^c
22	<i>PhMe</i>	488	60 500	538	1904	0.13 ^d
	<i>DCM</i>	492	47 000	586	3260	0.53 ^c
	<i>DMF</i>	490	45 300	626	4434	0.47 ^c

Примечание: λ_{abs} , и λ_{em} – максимумы полос поглощения и флуоресценции, соответственно; ε – коэффициент молекулярной экстинкции; $\Delta\bar{\nu}$ – Стоксов сдвиг (в cm^{-1}); ϕ_{F} – квантовый выход флуоресценции; ^a – квантовые выходы флуоресценции определены с использованием в качестве стандартов: ^b – родамин 6G, ^c – крезил фиолетовый, ^d – кумарин 6; ^e – 9,10-дифенилантрацен.

Как видно из таблицы 2.5, *push-pull* системы **5-13** имеют максимумы полос поглощения в ближней УФ и видимой области спектра, причем их положение сильно зависит от растворителя и варьируется в диапазонах: 364-522 нм в толуоле (*PhMe*); 366-600 нм в дихлорметане (*DCM*) и 358-556 нм в диметилформамиде (*DMF*). В то же время, максимумы полос испускания (флуоресценции) находятся в видимой области в пределах: 398-603 нм в толуоле (*PhMe*); 408-743 нм в дихлорметане (*DCM*) и 413-760 нм в диметилформамиде (*DMF*). Максимумы полос поглощения и испускания испытывают смещение в красную область при введении электроноакцепторного заместителя в фурановое кольцо, например, в дихлорметане при появлении формильной группы (умеренной акцепторной группы) батохромный сдвиг максимумов поглощения составил 35 нм, флуоресценции – 70 нм, а при введении более сильного электроноакцепторного этилидендинитрильного заместителя по сравнению с незамещённым фураном составил уже 136 нм и 191 нм соответственно (рис. 2.4).

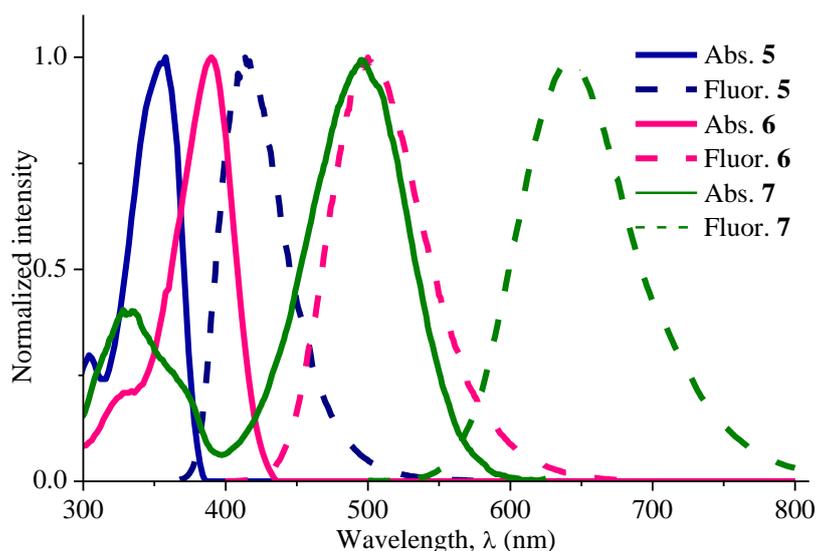


Рисунок 2.4. – Спектры поглощения и флуоресценции полученных *push-pull* систем в DMF

Данные таблицы 2.5 также показывают, что сдвиг максимумов длинноволновых полос поглощения производных 7-(диэтиламино)фуоро[3,2-с]кумарина **5-13** относительно производных 7-(диэтиламино)тиено[3,2-с]кумарина **16, 20-22** составляет 3-30 нм в красную область (рис. 2.5).

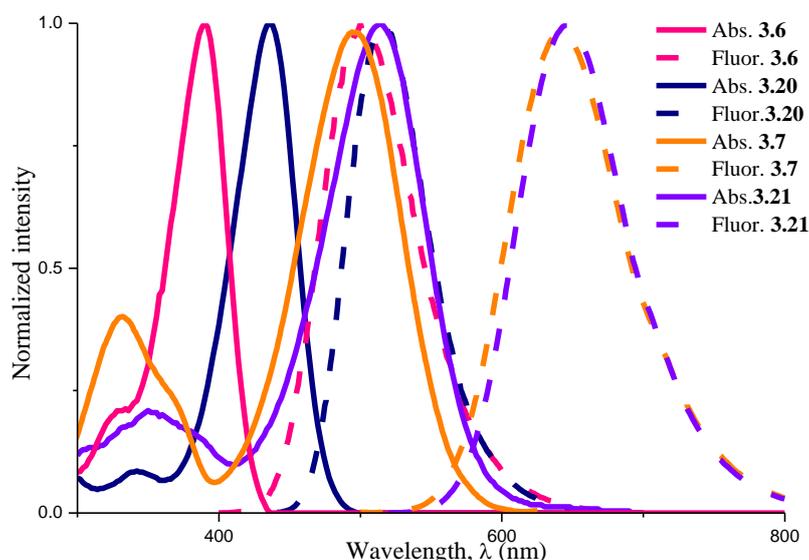


Рисунок 2.5. – Спектры поглощения и флуоресценции производных 7-(диэтиламино)фуоро- и тиено[3,2-с]-кумаринов в DMF

Факт батохромного сдвига максимумов полос поглощения и флуоресценции тиофеновых производных **20-22** относительно фурановых аналогов оказался вполне ожидаемым. Точно так же, расширение π -сопряжённой системы введением дополнительного этилиденового мостика (соединения **7** и **13**) привело к батохромному сдвигу максимумов поглощения и флуоресценции, а также углублению цвета от красного к фиолетовому (рис. 2.6).

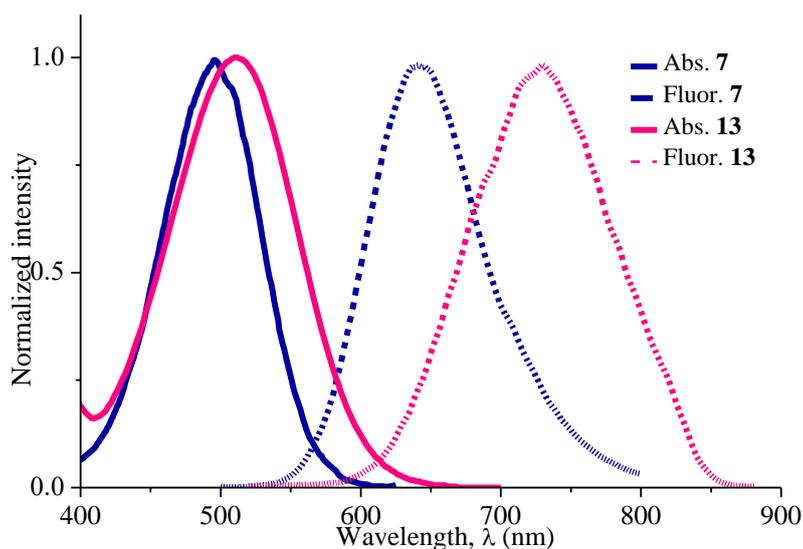


Рисунок 2.6. – Спектры поглощения и флуоресценции малонитрильных производных **7,13** в DMF

Установлено, что во всех полученных *push-pull* красителях наибольшие Стоксовы сдвиги наблюдаются в более полярном растворителе DMF. Например, Стоксов сдвиг соединения **22** в DMF достигает рекордного значения в 4434 см^{-1} (216 нм), в то время как в толуоле составляет 1904 см^{-1} (50 нм), а в дихлорметане 3260 см^{-1} (94 нм).

Поэтому тип гетероатома принципиально не оказывает влияния на фотофизические свойства 3,4-конденсированных кумаринов ввиду того, что они имеют близкие значения молекулярных коэффициентов экстинкции, Стоксовых сдвигов и квантовых выходов флуоресценции. Факт батохромного сдвига максимумов полос поглощения и флуоресценции серосодержащих производных **20-22** оказался вполне ожидаемым и полностью согласуется с описанными в литературе данными. *Horvath* и *Kiss* показали, что в электронном спектре поглощения тиофена имеется длинноволновая полоса при 231 нм, а в спектре фуранового аналога 215 нм [147]. Батохромный сдвиг длинноволновой полосы, обусловленный π, π^* -переходом, можно объяснить сравнением энергии ВЗМО и НСМО фурана и тиофена. Между тем, энергия ВЗМО обоих гетероциклов практически одинаковы (8.89 эВ и 8.87 эВ, соответственно) [148]. Однако НСМО тиофена имеет значительно более низкую энергию по сравнению с таковым для фурана. Величины электронного сродства этих гетероциклов эквивалентны -1.15 эВ и -1.76 эВ , соответственно [149], следовательно, *3d*-орбитали атома серы, предположительно, снижают энергию вакантных молекулярных орбиталей тиофенового фрагмента, таким образом, объясняя указанный сдвиг в красную область первого π, π^* -перехода в электронных спектрах поглощения производных тиено[3,2-с]кумарина.

Наибольшее внимание из синтезированных *push-pull* хромофоров привлекает краситель **10** (таблица 2.5), который, ожидаемо, показывает значительный батохромный сдвиг максимумов полос поглощения и испускания. Эти сдвиги наблюдаются вследствие наличия в молекуле сильной электронодонорной диэтиламиногруппы в положении 7 кумаринового фрагмента и электроноакцепторной группы, имеющей положительно заряженный атом азота в гетареновой части. Поскольку возбуждённое состояние подобных систем характеризуется значительным вкладом процесса внутримолекулярного переноса заряда (ICT-процесс) [150], спектральные характеристики (максимумы полос поглощения и флуоресценции) существенно зависят от полярности растворителя. При этом для соединения **10** (и ряда других) наблюдается отрицательный сольватохромный эффект: с увеличением полярности растворителя максимумы полос поглощения сдвинуты от 600 нм (DCM) к 556 нм (DMF). В противоположность этому, максимумы полос испускания сильно сдвинуты в ближнюю ИК-область от 743 нм (DCM) к 760 нм (DMF) с увеличением полярности растворителя. В то же время, падают квантовые выходы флуоресценции. В более полярном диметилформамиде наблюдается значительное гашение флуоресценции (ϕ_F 0.01). Наиболее вероятное объяснение данного эффекта заключается в появлении полного разделения зарядов (TICT возбуждённое состояние), при котором диэтиламиногруппа, несущая положительный заряд, выходит из сопряжения с системой π -связей в молекуле и в результате затрат энергии на вращение вокруг связи C-N наблюдается гашение флуоресценции [151].

Таким образом, электронные спектры поглощения всех новых соединений в различных растворителях характеризуются длинноволновым поглощением с максимумами полос в ближней УФ-области. Как и ожидалось, положение полосы поглощения в значительной степени определяется природой электроноакцепторной группы, связанной с пятичленным гетероциклом, поскольку все красители содержат электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7 кумарина. Например, благодаря превращению формильной группы в более сильный акцепторный α,β -ненасыщенный малонитрильный фрагмент, максимум полосы поглощения смещается батохромно на 99 нм – $\lambda_{abs} = 401$ нм у альдегида **6** по сравнению с $\lambda_{abs} = 500$ нм у производного **7** в DCM. Более того, введение α,β -ненасыщенного 2-бензотиазолиевого фрагмента в том же

положении гетероцикла (соединение **10**) вызывает сдвиг максимума полосы поглощения в красную область на 199 нм ($\lambda_{\text{abs}} = 600$ нм) (рис. 2.7).

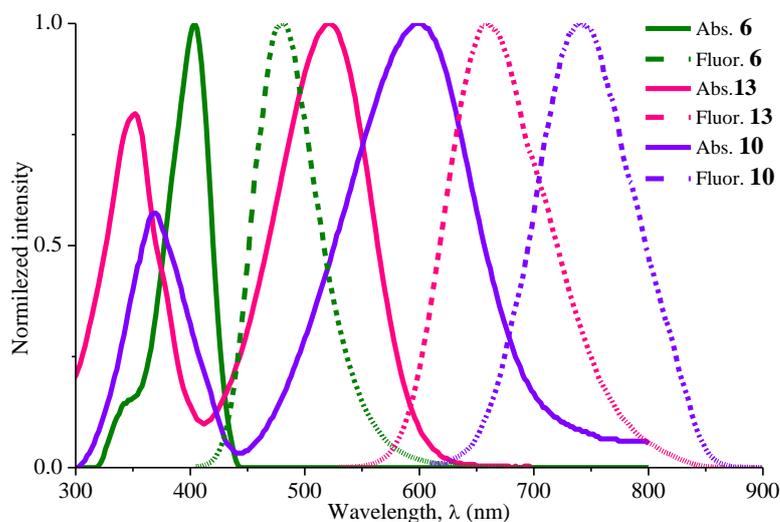


Рисунок 2.7. – Спектры поглощения и флуоресценции соединений **6**, **10**, **13** в DCM

Чтобы интерпретировать физические закономерности, лежащие в основе спектральных свойств исследуемых молекул, были выполнены TD-DFT-расчёты для соединений **7**, **21** и **13**. В α,β -ненасыщенном малоннитрильном фрагменте относительно двойной связи соединения **7** и **21** могут находиться в двух конформациях – *Z* и *E* (рис. 2.8). Все используемые DFT-методы (PBE0-D3, B3LYP-D3 и TPSS-D3) предсказывают очень близкие значения энергий конформеров, причём *Z*-конформер является более стабильным на ~ 1.2 ккал/моль и ~ 1.8 ккал/моль для соединений **7** и **21** соответственно.

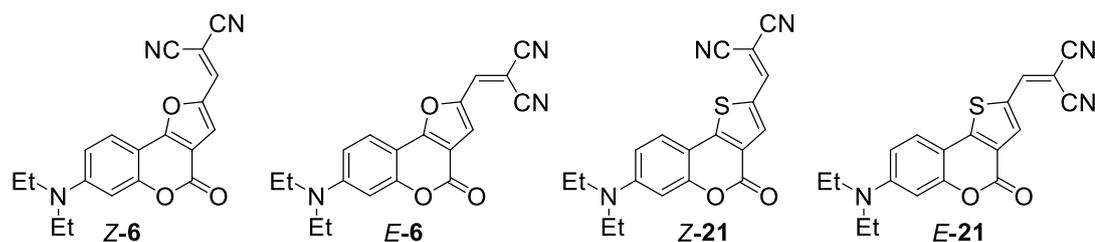


Рисунок 2.8. – Конформеры соединений **6** и **21**, для которых проведены расчёты.

Расчётные энергии возбуждения (ΔE), вычисленные и экспериментальные значения максимумов полос поглощения, а также сила осциллятора (f) указанных соединений приведены в таблице 2.6. В соответствии с полученными результатами, TPSS функционал существенно завышает значения максимумов полос поглощения, в то время как гибрид двух функционалов PBE0 и B3LYP предсказывает их достаточно

точно. Интересно, что PBE0 лучше представляет свойства соединения **7**: абсолютные ошибки составляют 2 нм и 48 нм для соединений **7** и **21** соответственно, а B3LYP, в противоположность, лучше представляет строение соединения **21**: их абсолютные ошибки 19 нм и 5 нм соответственно.

Анализ ВЗМО и НСМО (рис. 2.9) соединений **7** и **21** показывает, что длинноволновые электронные переходы в этих молекулах имеют *push-pull* природу. Высшие занятые молекулярные орбитали (ВЗМО) этих соединений обеспечивают “*push*”-функцию электронных переходов; эти орбитали, в первую очередь, принадлежат атому азота диэтиламиногруппы, кумаринового фрагмента и частично конденсированному пятичленному гетероциклическому кольцу. Низшие свободные молекулярные орбитали (НСМО) соединений **6** и **21** обеспечивают “*pull*”-функцию электронных переходов; эти орбитали, главным образом, принадлежат α,β -ненасыщенному малоннитрильному фрагменту и фурановому (или тиофеновому) кольцу. Таким образом, показана роль гетероатома пятичленных циклов на длинноволновые полосы электронных переходов.

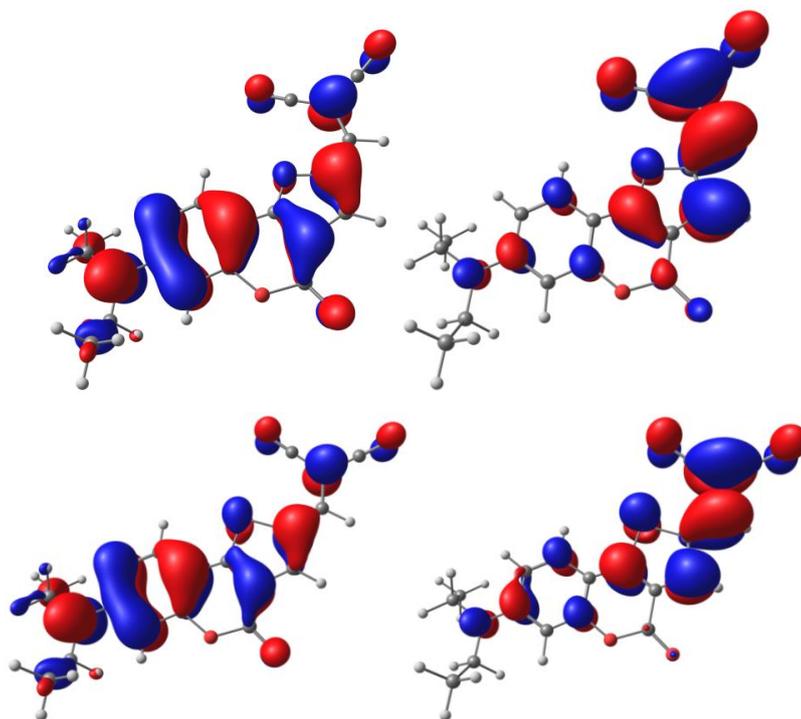


Рисунок 2.9. – ВЗМО (слева) и НСМО (справа) соединений **Z-3.7** (вверху) и **Z-3.21** (внизу), рассчитанные с применением уровня теории PBE0/6-311+G(3d,3p) с учётом модели сольватации РСМ в толуоле

В дополнение была проведена оптимизация всех четырёх конформаций соединения **13** (рис. 2.10) комбинацией всех параметров расчёта – уровнем теории

PBE0/6-311+G(3d,3p) с учётом модели сольватации РСМ в толуоле. Оказалось, что существование *ZE*-конформации является более выгодным, нежели *EE*- с относительной энергией, составляющей 2.1 ккал/моль, а другие два конформера имели ещё более высокие относительные энергии, потому были исключены из рассмотрения. TD-DFT-Расчёты для конформеров *ZE*- и *EE*- соединения **13** с использованием обоих функционалов PBE0, B3LYP показали расхождение с экспериментальными данными: ошибка 15 нм для PBE0-функционала и 36 нм для B3LYP, что оказалось неожиданным (таблица 2.6). TPSS-функционал не применялся к соединению **13**, поскольку показал завышенные значения λ_{\max} для простых аналогов **7** и **21**.

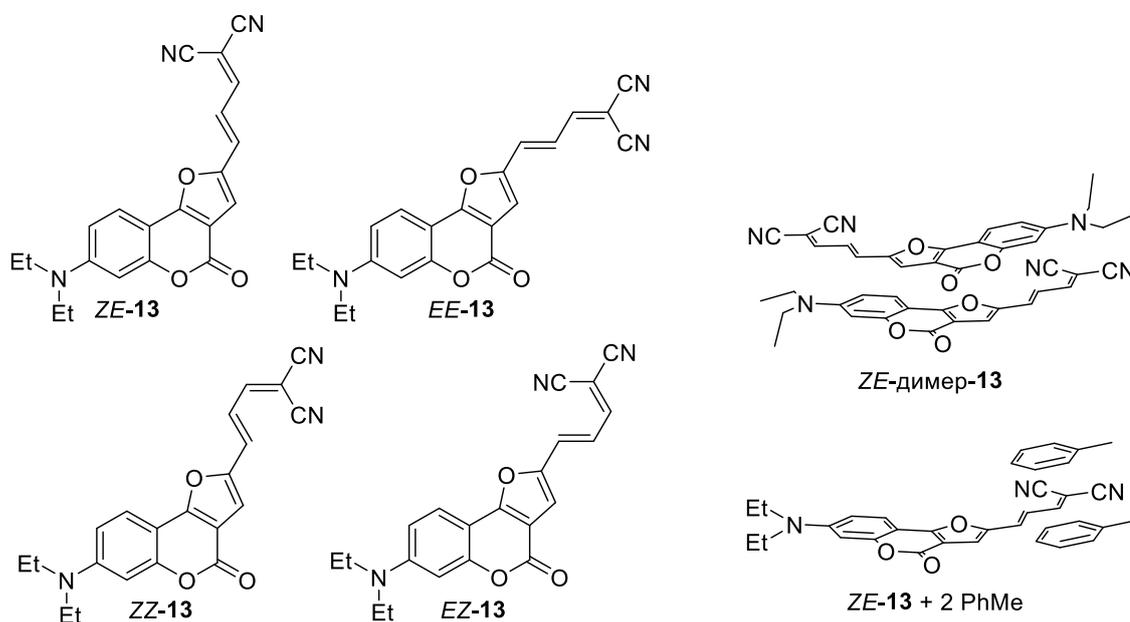
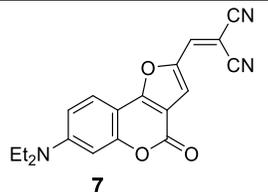
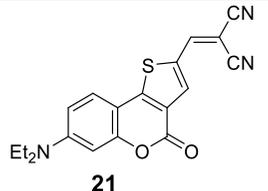
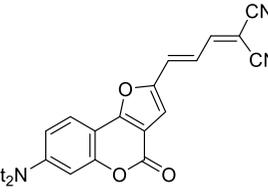


Рисунок 2.10. – Конформеры соединения **13**, его димеры и расчёт с учётом сольватации толуолом (*ZE-13* + 2PhMe)

В связи с тем, что с увеличением длины *push-pull* системы вероятность ошибки существенно возрастает, были проанализированы возможные источники ошибочных ситуаций и сделан вывод, что вероятная причина их появления кроется в некорректности модели [152]. В действительности, расширение π -сопряжённой системы соединения **13** приводит к выраженному внутримолекулярному разделению заряда и усиливает π -стэкинг взаимодействия молекул соединения **13** с молекулой растворителя (в данном случае толуола) и других молекул соединения **13**.

Таблица 2.6. – Данные расчётов TD-DFT с применением функционалов PBE0, B3LYP и TPSS на основе базисного набора 6-311+G(3d,3p) в толуоле с использованием модели сольватации PCM

Соединение	Конформации	Экспериментальные λ_{\max}	PBE0			B3LYP			TPSS		
			ΔE	λ_{\max}	f	ΔE	λ_{\max}	f	ΔE	λ_{\max}	f
 7	Z	492	2.532	490	0.904	2.425	511	0.842	2.070	599	0.593
	E		2.505	495	1.029	2.392	518	0.947	2.009	617	0.629
 21	Z	510	2.506	495	1.102	2.405	515	1.046	2.082	595	0.779
	E		2.452	506	1.061	2.344	529	0.996	1.991	623	0.699
 13	ZE	522	2.309	537	1.160	2.221	558	1.070	–	–	–
	EE		2.274	545	1.374	2.183	568	1.259	–	–	–
	ZE + 2 PhMe		2.383	520	1.087	2.285	543	1.006	–	–	–
	ZE-димер		2.389	519	1.875	2.292	541	1.676	–	–	–

Примечание: ΔE – энергия возбуждения (в эВ), λ_{abs} – максимумы полос поглощения (в нм), f – сила осциллятора (пропорциональна вероятности перехода электрона и интенсивности полосы поглощения).

Таким образом, была оптимизирована геометрия двух дополнительных модельных систем, а именно, *ZE*-димер соединения **13** и соединение **13** с двумя молекулами толуола (правая сторона рисунка 2.10) – уровнем теории PBE0/6-311+G(3d,3p) с учётом модели сольватации РСМ в толуоле, затем выполнены TD-DFT-расчёты с использованием функционалов PBE0 и B3LYP.

Важно отметить, что обе расширенные модели демонстрируют практически идентичные значения максимумов полос поглощения в электронных спектрах, что хорошо согласуется с экспериментальными данными (таблица 2.6): ошибка составляет 2-3 нм для PBE0 и 19-21 нм для B3LYP. Таким образом, гибрид DFT-функционалов и правильное понимание молекулярного окружения – необходимые условия для интерпретации спектров поглощения в УФ-видимой области спектра для красителей, имеющих расширенную π -систему, наподобие **13**.

ВЗМО и НСМО соединения **13** и двух молекул толуола представлены на рис. 2.11. В соответствии с этим, π -орбитали молекул толуола, также принимающие участие в образовании как ВЗМО, так и НСМО, позволяют сделать выводы о необходимости учёта молекул растворителя для получения более точных значений максимумов полос поглощения для рассматриваемых соединений.

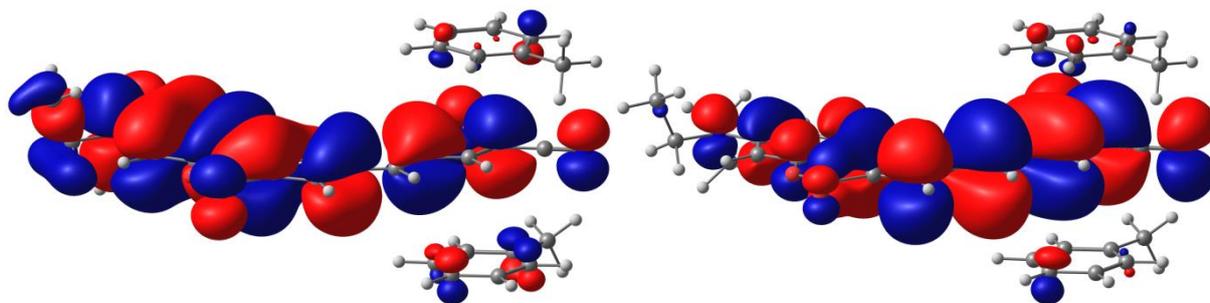


Рисунок 2.11. – ВЗМО (слева) и НСМО (справа) модели “Z-**13** + + 2 PhMe” рассчитанные с применением уровня теории PBE0/6-311+G(3d,3p) с учётом модели сольватации РСМ в толуоле

2.4. Синтез BODIPY-красителей на основе производных хромено-[4,3-b]пиррол-4(1H)-она

Сравнение основных подходов к синтезу *push-pull* хромофоров на основе фууро- и тиенокумаринов и проявляемых ими физико-химических свойств, а также анализ данных литературы позволяет сделать выводы, что структурные аналоги на основе пирролокумаринов требуют иного подхода не только в выборе метода их синтеза, но так же при формировании донорно-акцепторной системы на его основе. Учитывая указанные предпосылки, в качестве целевых соединений выбраны представители сравнительно нового класса флуоресцентных соединений – BODIPY-производные. В их основе лежит остов 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-*s*-индацена, называемого сокращённо BODIPY (рис. 2.12).

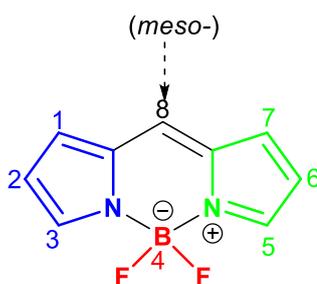


Рисунок 2.12. – Структура 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-*s*-индацена (BODIPY-краситель)

Представленный класс красителей занимает особое место среди органических флуорофоров благодаря сочетанию ценных свойств. Для BODIPY-красителей характерны высокие молярные коэффициенты экстинкции (до $3 \times 10^5 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$) и квантовые выходы флуоресценции (обычно в интервале от 0.4 до 1), чистота цвета (узкие полосы поглощения и флуоресценции), отсутствие влияния полярности среды на спектральные свойства (высокие квантовые выходы флуоресценции получены даже в воде, что имеет большое значение для биохимических областей применения), а также химическая инертность и высокая светостойкость [153].

Среди различных направлений химической модификации BODIPY-производных ведущее место в последнее время занимает дизайн красителей, в которых фрагмент BODIPY аннелирован с какими-либо циклическими системами. Такие структуры имеют повышенную жесткость, что приводит к батохромному сдвигу полос поглощения и флуоресценции. В последние годы активно осуществляется синтез производных с

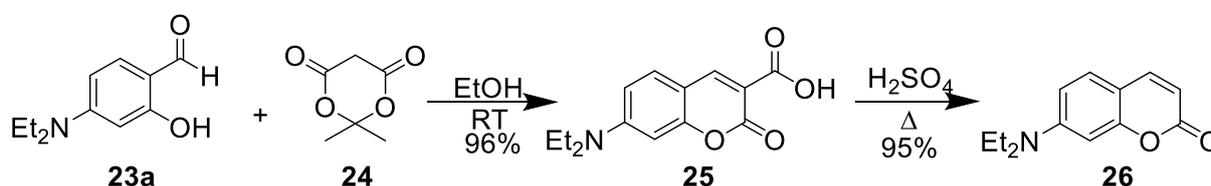
удлинённой π -сопряжённой системой путём конденсации пиррола с различными аренами и гетероаренами. На данный момент созданы такие BODIPY-красители, как бензофуоро[3,2-b]пиррол и тианнафтен[3,2-b]пиррол [154], фуоро[3,2-b]пиррол [155], тиено[3,2-b]пиррол [156], 1,4,5,5а-тетрагидрохромено[2,3-g]индол [157], изоиндол [158], 2*H*-дибензо[e,g]изоиндол [159], фторантро[8,9-f]изоиндол [160], индол [161] и бензо-[1,2-b:5,4-b']дипиррол [162]. Известно, что в настоящее время рекордно высокое значение максимума испускания в 830 нм достигнуто для анеллированного BODIPY-красителя [163,164]. Кроме того, благодаря жесткости полициклических систем взаимное вращение циклических заместителей невозможно, что устраняет путь для диссипации энергии возбуждающего света и приводит к повышению квантовых выходов флуоресценции. С другой стороны, на сегодняшний день получено достаточно большое количество производных BODIPY-красителей, содержащих фрагмент кумарина [165-169], однако они не являются конденсированными системами.

Анализ данных литературы показал, что наиболее распространённым методом синтеза несимметричных BODIPY-красителей, содержащих заместитель в *мезо*-положении, является реакция конденсации соответствующего анеллированного кетопиррола с ди- или триалкилпирролом и последующее комплексообразование с участием эфирата трёхфтористого бора [170,171].

В ходе разработки метода синтеза производных хромено[4,3-b]пиррол-4(1*H*)-она предпринята попытка воспроизведения литературной схемы, представленной Alberola и соавт. [62], которая предполагает реакцию между 4-хлор-3-формилкумарином и α -аминопроизводными карбонильных соединений по реакции Фишера-Финка. Однако, как отмечают сами авторы, ввиду наличия в молекуле субстрата двух реакционноспособных по отношению к аминогруппе центров (хлор- и формил-), региоселективность реакции низка, и в большинстве случаев образуется смесь изомерных хроменопирролов. Тем более, проблематичным оказывается синтез данным способом производных 7-(диэтиламино)хромено[4,3-b]пиррол-4(1*H*)-она – соединений, содержащих сильную электронодонорную группу. Вероятно, по этой причине большинство предпринимавшихся попыток провести реакцию заканчивались образованием трудноразделяемой смеси смолистых веществ. Представленное затруднение способствовало поиску более эффективного и универсального метода формирования пиррольного кольца по положению 3,4 кумарина. На роль такого метода

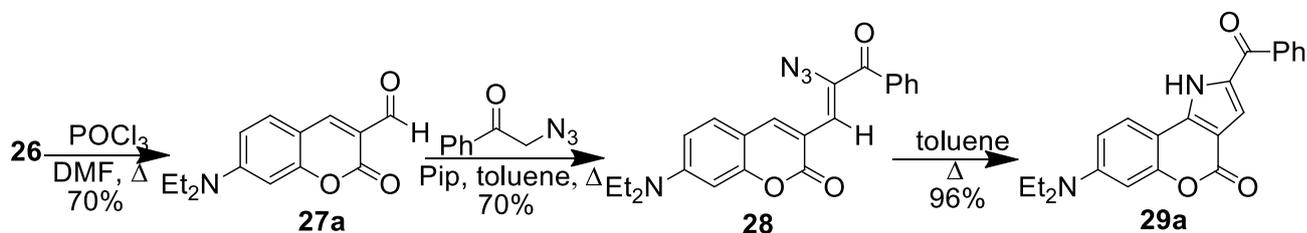
может подходить *Hemetsberger indole synthesis*, предполагающий конденсацию различных органических азидов с формильными производными кумарина и последующую циклизацию образующегося интермедиата – нового азидопроизводного [172-174]. Был использован подход, показавший хороший результат, для получения 2-бензоил-7-(диэтиламино)хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она. 4-(Диэтиламино)-2-гидрокси-бензальдегид (**23a**) в ходе конденсации с кислотой Мельдрума **24** и последующей циклизации даёт 7-(диэтиламино)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоновую кислоту (**25**), декарбоксилирование которой позволяет получить 7-(диэтиламино)-2*H*-хромен-2-он (**26**) (схема 2.11).

Схема 2.11



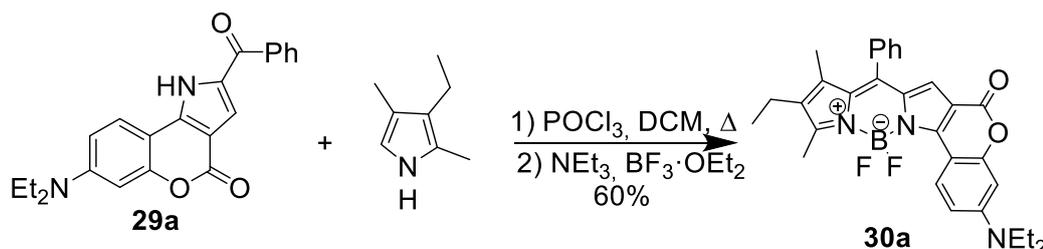
Последующим формилированием **26** по Вильсмайеру-Хааку получено 3-формилпроизводное **27a**, вступающее в реакцию конденсации с азидоацетофеноном, образующийся интермедиат **28** легко циклизуется при кипячении в толуоле (схема 2.12).

Схема 2.12



Образующийся 2-бензоил-7-(диэтиламино)хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-он **29a** по литературной методике превращается в BODIPY-производное с выходом 60% (схема 2.13).

Схема 2.13



С целью изучения влияния на спектральные свойства заместителей в кумариновом фрагменте (преимущественно в положении 7) полученного BODIPY-

производного нами предпринята попытка распространить представленную схему синтеза, исходя из имеющихся в распоряжении различных салициловых альдегидов.

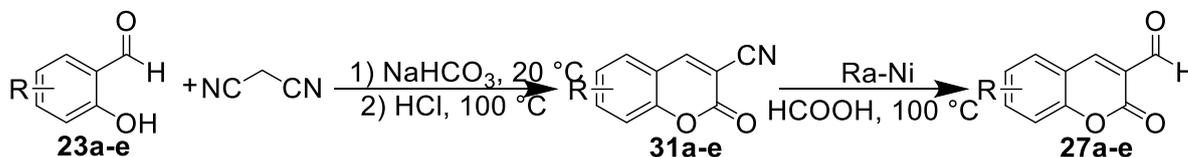
В литературе описаны методы синтеза различных 3-формилкумаринов. Необходимо отметить, что прямым формилированием можно получать лишь 3-формилкумарины, содержащие сильный донорный заместитель в положении 7 – диалкиламиногруппу [175]. Например, 3-метилкумарины при нагревании или микроволновом облучении в отсутствие растворителя с диоксидом селена SeO_2 дают соответствующие 3-формилкумарины с выходами до 60% [176]. Этот метод непригоден для кумаринов, имеющих чувствительные к SeO_2 заместители, как например, гидрокси-, алкокси-, аминогруппы. Некоторые 3-формилкумарины получены с выходами до 81% при непродолжительным нагреванием триметилсилилпропиолатов соответствующих салициловых альдегидов с DABCO в ТГФ [177]. Этот метод может претендовать на универсальность, однако исходная триметилсилилпропионовая кислота является дорогостоящим реагентом. 3-Формилкумарины с различными заместителями получены при дигидроксилировании 3-(3-кумаринил)акрилатов с последующим окислением вицинального диола. Реакция протекает в одном реакционном сосуде в присутствии оксида осмия (VIII) и периодата натрия [178]. Недостатком метода является использование токсичного оксида осмия. Также известен метод получения 3-формилкумаринов кислотным гидролизом 2-морфолино-3-цианохроменов [179]. Описано так же восстановление по Розенмунду соответствующих хлорангидридов до целевых альдегидов [180]. Имеется сообщение о получении 3-формилкумарина при кипячении дибромметилкумарина в уксусной кислоте с ацетатом натрия [181]. Таким образом, большинство методов основаны на применении труднодоступных субстратов или дорогостоящих (токсичных) реагентов, что значительно затрудняет синтез 3-формилкумаринов.

Кроме того, известен удобный метод восстановления ароматических нитрилов до альдегидов на никеле Ренея в муравьиной кислоте. Показано, что данная реакция протекает с хорошими выходами вне зависимости от структуры субстрата [182].

Нами разработан удобный двухстадийный метод синтеза 3-формилкумаринов на основе коммерчески доступных салициловых альдегидов. На первой стадии взаимодействием малонитрила с салициловыми альдегидами с высокими выходами получены 3-цианокумарины **31b-e** [183], 3-циано-7-(диэтиламино)кумарин (**31a**) был

получен из соответствующего альдегида и этилцианоацетата [184]. Последующее восстановление нитрилов **31a-e** на никеле Ренея при кипячении в муравьиной кислоте даёт с высокими выходами замещенные 3-формилкумарины **27a-e** (схема 2.14).

Схема 2.14



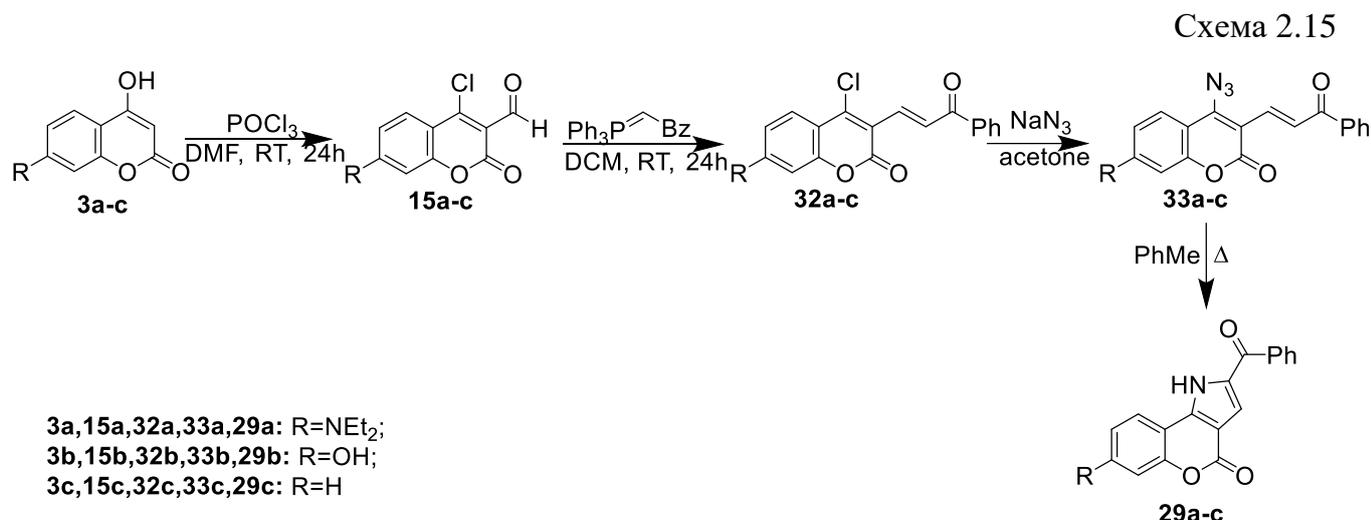
В таблице 2.7 представлены значения выходов для синтезированных 3-формилкумаринов.

Таблица 2.7. – Выходы по реакции восстановления

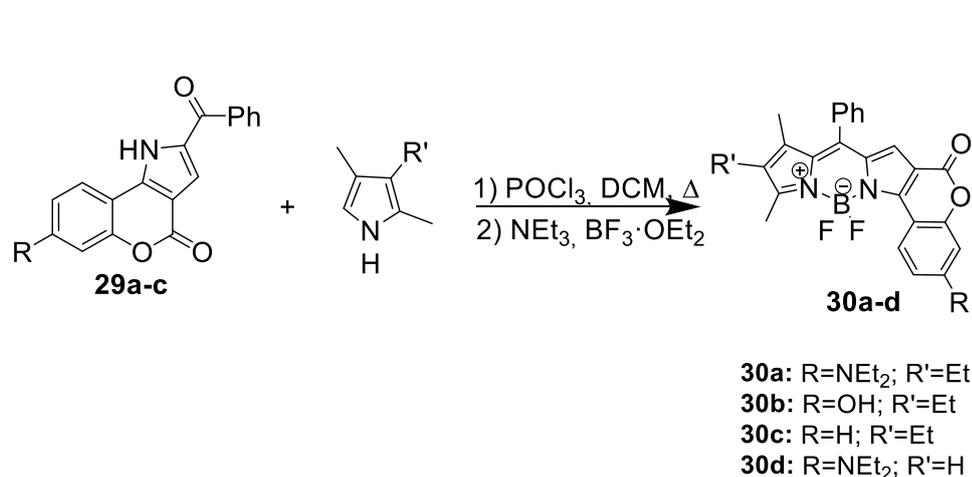
Заместитель R	Продукт	Выход (в %)
7-NEt ₂	27a	59
7-H	27b	75
7-OH	27c	72
7-OMe	27d	66
5,6-benzo	27e	63

Подход, основанный на конденсации 7-замещённых-3-формилкумаринов с весьма неустойчивым азидацетофеноном и последующей циклизацией, оказался пригодным только для получения кетопиррола, содержащего 7-диэтиламиногруппу. С другими субстратами реакции протекали с плохой воспроизводимостью и сопровождалась низкими выходами продуктов, что стимулировало к разработке иного подхода синтеза аналогов производных 2-бензоил-7-(диэтиламино)хромено[4,3-b]пиррол-4(1H)-она **29** – предшественников новых BODIPY-красителей. Был разработан альтернативный путь, основанный на формилировании 7-замещённых-4-гидроксикумаринов по Вильсмайеру-Хааку с промежуточным образованием 4-хлор-3-формилкумаринов (**15a-c**). Формирование ацилвинилового фрагмента было проведено реакцией Виттига, а замещение атома хлора в положении 4 кумарина – реакцией с азидом натрия в ацетоне. Реакционноспособные 4-азидо-3-(2-бензоилвинил)кумарины (**33a-c**) при кипячении в толуоле легко циклизуются с образованием пирролокумаринов **29a-c** (схема 2.15). Таким образом, предложенный способ позволяет синтезировать соответствующие 2-бензоилхромено[4,3-b]пиррол-4(1H)-оны (**29a-c**) в четыре стадии, исходя из соответствующих 4-гидроксикумаринов (**3a-c**) с высокими выходами, и может быть

применён к получению 2-ацил-, 2-карбонил-, 2-алкил- и 2-арилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов на основе легко доступных реактивов Виттига.



Последним этапом синтеза целевых красителей **30a-d** является двухстадийное превращение **29a-c** в соответствии с описанной в литературе методикой, без выделения промежуточного дипиррометена (схема 2.16). Вследствие низкой реакционной способности соединений **29a-c**, образование дипиррометена требует нескольких дней, но, несмотря на это, выходы **30a-d** являются достаточно высокими. Вторая стадия комплексообразования протекает, как правило, с высокой скоростью.



Для соединения **30a** проведено рентгеноструктурное исследование, которое показало, что его кристаллическая структура образована одной кристаллографически независимой молекулой C₃₀H₃₀BF₂N₃O₂.

Пентациклический фрагмент имеет приближенно плоское строение: максимальный выход неводородного атома из его усредненной плоскости не превышает 0.16 Å (атом C(9)). Атомы азота N(6) и N(7) характеризуются плоскими

конфигурациями, суммы валентных углов при этих атомах соответственно равны 359.9° и 359.8° , выходы атомов азота N(6) и N(7) из плоскости связанных с ними атомов составляют 0.03 \AA . В то же время конфигурация атома N(6) несколько менее плоская, выход атома N(6) из плоскости атомов C(1)C(20)C(22) равен 0.14 \AA , сумма валентных углов при атоме N(6) составляет 357.4° . С плоскостью фенильного цикла C(28)C(29)...C(33) плоскость пентацикла образует двугранный угол 102.1° . В молекуле реализуются ВВС C(3)-H(3)...F(1) и C(3)-H(3)...F(2) с параметрами: C(3)...F(1) $3.279(3) \text{ \AA}$, H(3A)...F(1) 2.54 \AA , C(3)...F(2) $3.019(3) \text{ \AA}$, H(3A)...F(2) 2.32 \AA (суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов равны соответственно: C...F 3.17 \AA , H...F 2.67 \AA (рис. 2.13).

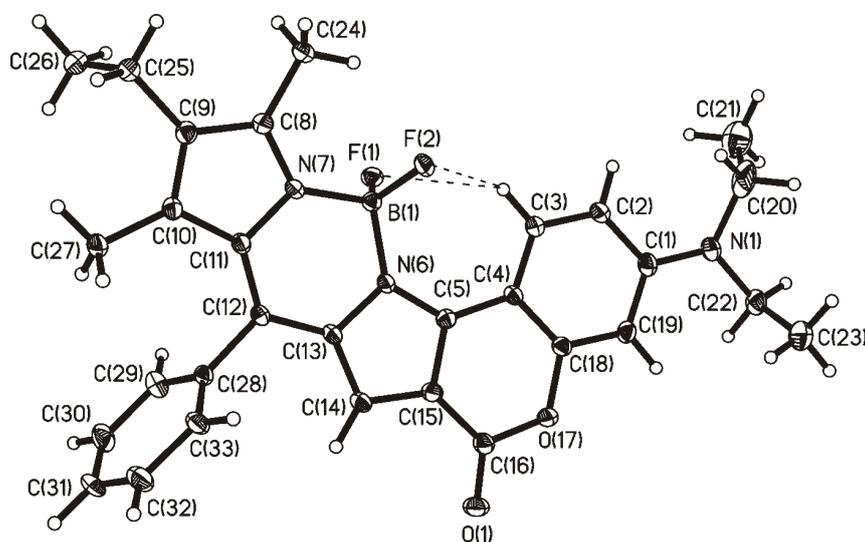


Рисунок 2.13. – Молекулярное строение BODIPY-красителя **30a**

В кристаллической структуре молекулы образуют стопки вдоль оси *b*, в которых в значительной степени перекрываются (рис. 2.14.; 2.15.).

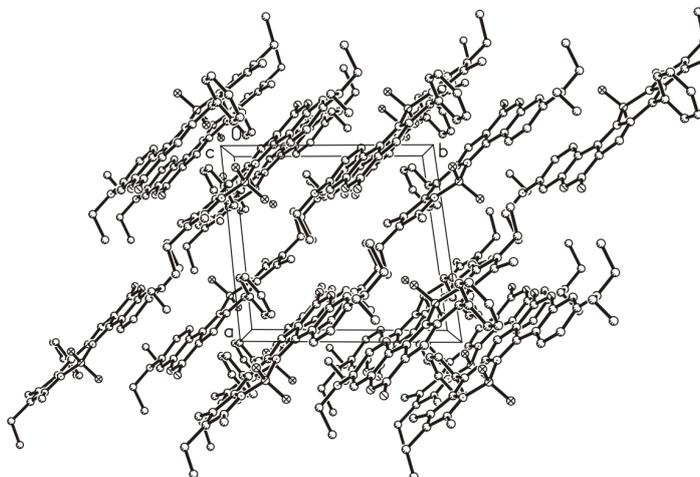
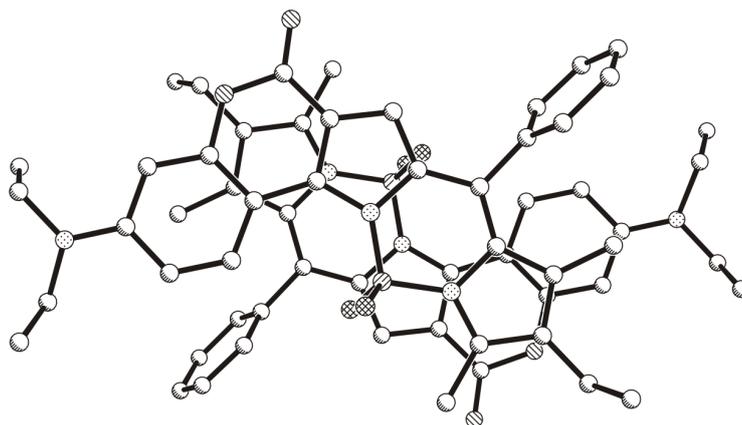


Рисунок 2.14. – Кристаллическая структура BODIPY-красителя **30a**

Рисунок 2.15 – Перекрывание молекул в стопке BODIPY-красителя **30a**

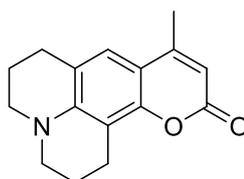
Экспериментальные данные длин связей и валентных углов представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8. – Длины связей (Å) and валентные углы (°) соединения **30a**

F(1)-B(1)	1.387(3)	C(1)-N(1)-C(22)	120.9(2)
F(2)-B(1)	1.385(3)	C(1)-N(1)-C(20)	119.5(3)
O(1)-C(16)	1.207(3)	C(22)-N(1)-C(20)	117.0(2)
N(1)-C(1)	1.372(3)	N(1)-C(1)-C(19)	121.6(3)
N(1)-C(22)	1.460(4)	N(1)-C(1)-C(2)	121.3(3)
N(1)-C(20)	1.552(5)	C(19)-C(1)-C(2)	117.1(2)
C(1)-C(19)	1.404(4)	C(3)-C(2)-C(1)	121.6(3)
C(1)-C(2)	1.410(4)	C(2)-C(3)-C(4)	121.8(2)
C(2)-C(3)	1.376(4)	C(18)-C(4)-C(3)	115.6(2)
C(3)-C(4)	1.405(4)	C(18)-C(4)-C(5)	116.5(2)
C(4)-C(18)	1.401(4)	C(3)-C(4)-C(5)	127.9(2)
C(4)-C(5)	1.438(4)	N(6)-C(5)-C(15)	108.7(2)
C(5)-N(6)	1.368(3)	N(6)-C(5)-C(4)	131.8(2)
C(5)-C(15)	1.407(4)	C(15)-C(5)-C(4)	119.5(2)
N(6)-C(13)	1.401(3)	C(5)-N(6)-C(13)	107.1(2)
N(6)-B(1)	1.549(4)	C(5)-N(6)-B(1)	129.9(2)
N(7)-C(8)	1.344(3)	C(13)-N(6)-B(1)	122.9(2)
N(7)-C(11)	1.408(3)	C(8)-N(7)-C(11)	107.6(2)
N(7)-B(1)	1.558(4)	C(8)-N(7)-B(1)	126.7(2)
C(8)-C(9)	1.426(4)	C(11)-N(7)-B(1)	125.5(2)
C(8)-C(24)	1.496(4)	N(7)-C(8)-C(9)	110.3(2)
C(9)-C(10)	1.386(4)	N(7)-C(8)-C(24)	123.4(2)
C(9)-C(25)	1.505(4)	C(9)-C(8)-C(24)	126.3(2)
C(10)-C(11)	1.432(4)	C(10)-C(9)-C(8)	107.0(2)
C(10)-C(27)	1.498(4)	C(10)-C(9)-C(25)	126.8(2)
C(11)-C(12)	1.374(4)	C(8)-C(9)-C(25)	126.1(2)
C(12)-C(13)	1.417(4)	C(9)-C(10)-C(11)	107.0(2)
C(12)-C(28)	1.499(4)	C(9)-C(10)-C(27)	125.2(2)
C(13)-C(14)	1.390(4)	C(11)-C(10)-C(27)	127.8(2)
C(14)-C(15)	1.395(4)	C(12)-C(11)-N(7)	119.5(2)
C(15)-C(16)	1.435(4)	C(12)-C(11)-C(10)	132.3(2)
C(16)-O(17)	1.380(3)	N(7)-C(11)-C(10)	108.1(2)
O(17)-C(18)	1.397(3)	C(11)-C(12)-C(13)	121.4(2)
C(18)-C(19)	1.377(4)	C(11)-C(12)-C(28)	121.1(2)

C(20)-C(21)	1.432(6)	C(13)-C(12)-C(28)	117.6(2)
C(22)-C(23)	1.509(5)	C(14)-C(13)-N(6)	109.5(2)
C(25)-C(26)	1.523(4)	C(14)-C(13)-C(12)	128.4(2)
C(28)-C(33)	1.389(4)	N(6)-C(13)-C(12)	122.0(2)
C(28)-C(29)	1.386(4)	C(13)-C(14)-C(15)	106.5(2)
C(29)-C(30)	1.390(4)	C(14)-C(15)-C(5)	108.1(2)
C(30)-C(31)	1.383(5)	C(14)-C(15)-C(16)	128.7(2)
C(31)-C(32)	1.380(4)	C(5)-C(15)-C(16)	123.1(3)
C(32)-C(33)	1.381(4)	O(1)-C(16)-O(17)	117.4(2)
		O(1)-C(16)-C(15)	127.2(3)
		O(17)-C(16)-C(15)	115.4(2)
		C(16)-O(17)-C(18)	122.8(2)
		C(19)-C(18)-O(17)	113.8(2)
		C(19)-C(18)-C(4)	123.6(2)
		O(17)-C(18)-C(4)	122.6(2)
		C(18)-C(19)-C(1)	120.1(2)
		C(21)-C(20)-N(1)	110.2(4)
		N(1)-C(22)-C(23)	113.7(3)
		C(9)-C(25)-C(26)	112.1(2)
		C(33)-C(28)-C(29)	119.3(2)
		C(33)-C(28)-C(12)	120.4(2)
		C(29)-C(28)-C(12)	120.3(3)
		C(28)-C(29)-C(30)	120.4(3)
		C(31)-C(30)-C(29)	119.9(3)
		C(32)-C(31)-C(30)	119.8(3)
		C(31)-C(32)-C(33)	120.5(3)
		C(32)-C(33)-C(28)	120.1(3)
		F(2)-B(1)-F(1)	109.5(2)
		F(2)-B(1)-N(6)	110.9(2)
		F(1)-B(1)-N(6)	110.1(2)
		F(2)-B(1)-N(7)	109.4(2)
		F(1)-B(1)-N(7)	109.3(2)
		N(6)-B(1)-N(7)	107.5(2)

Исследование спектральных свойств новых BODIPY-производных на основе кумарина позволяет предположить, что за счёт вращения диэтиламино-группы в возбуждённом состоянии молекулы имеют место потери энергии на безызлучательные процессы, а это, в свою очередь, приводит к гашению флуоресценции. В этой связи предпринята попытка получения BODIPY-производного, в котором атом азота в положении 7 кумарина зафиксирован алкильными фрагментами, связывающими его с ароматической системой. В литературе описаны подобные 7-аминопроизводные кумарина (рис. 2.16).

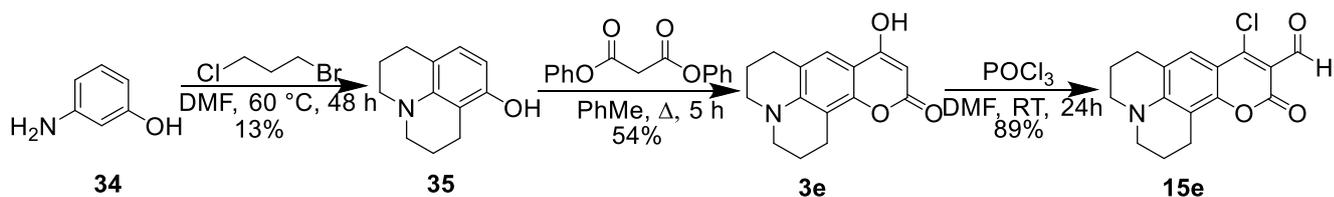


coumarin 102

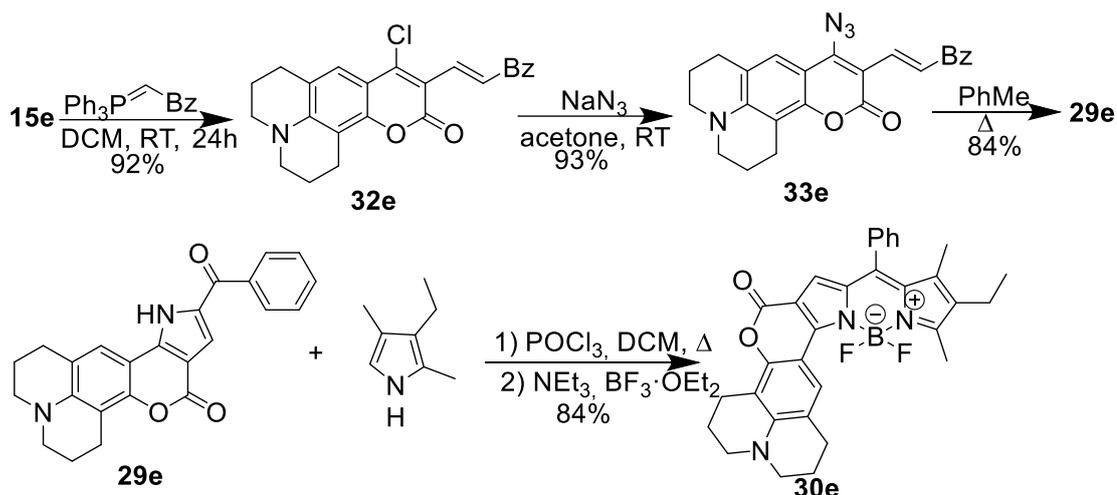
Рисунок 2.16 – Кумарина, содержащий фиксированный атомом азота

По аналогии с рассмотренным методом формирования пироллокумарина сначала проведён синтез 4-гидроксипирано[3,2-g]юлолидин-2-она (**3e**). 8-Гидроксиюлолидин **35** синтезирован из 3-аминофенола (**34**) по описанной в литературе методике [185]. 3-Аминофенол в DMF обрабатывают избытком 1-бром-3-хлорпропана в инертной атмосфере и нагревают в течение нескольких суток. Циклический продукт **35** образуется с выходом не выше 13%. Последующая реакция Пехмана 8-гидроксиюлолидина с дифенилмалонатом в безводном толуоле позволяет получить 4-гидроксипирано[3,2-g]юлолидин-2-он (**3e**) с выходом 54% (схема 2.17).

Схема 2.17



Синтетический подход к синтезу целевого BODIPY-красителя **30e**, содержащего фиксированный атом азота, полностью повторяет ранее представленный в схемах 2.15 и 2.16 и осуществляется на основе 4-гидроксипирано[3,2-g]юлолидин-2-он (**3e**) (схема 2.18).



2.5. Изучение спектральных характеристик BODIPY-красителей на основе производных хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она

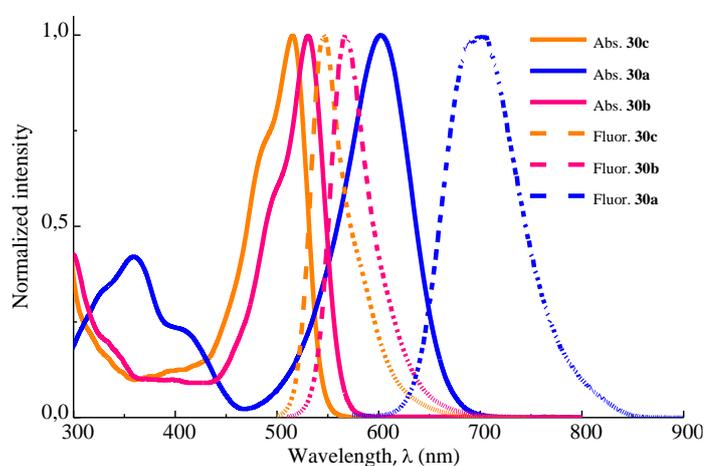
Спектры поглощения и испускания, а также квантовые выходы флуоресценции новых BODIPY-красителей изучены в растворителях различной полярности и представлены в таблице 2.9.

Краситель **30c**, не содержащий каких-либо заместителей в кумариновом фрагменте, показывает две полосы поглощения: в области 300 нм и узкую полосу с «плечом» в области 516 нм (DCM, $\epsilon 3.6 \times 10^4 \text{M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$), максимум полосы испускания при 546 нм (ФФ 0.66) (рис. 2.16). Стоксов сдвиг соединения **30c** в DCM составил 1065 см^{-1} . В растворителях более высокой полярности (MeOH, DMF) максимумы полос поглощения немного сдвинуты в синюю область, а максимумы полос испускания в метаноле также сдвинуты в синюю область на 4 нм, а в DMF в красную область на 5 нм. Во многом спектральные свойства красителя **30c** схожи со свойствами 1,3,5,7-тетраметил-2,6-диэтил-8-фенил-BODIPY [186]. Таким образом, аннелирование BODIPY-красителя с кумарином существенно не изменяет его спектральных свойств. В свою очередь, 7-гидроксизамещенный краситель **30b** показывает батохромное смещение максимумов полос поглощения и испускания, а Стоксовы сдвиги **30b** в полярных растворителях значительно увеличены (1597 см^{-1} в метаноле и 1781 см^{-1} в DMF) по сравнению с незамещенным **30c**.

Таблица 2.9. – Спектральные свойства новых BODIPY-красителей

Соединение	Растворитель	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm^{-1})	ϕ_{F}^a
30c	<i>DCM</i>	516	36 000	546	1065	0.66 ^b
	<i>MeOH</i>	504	– ^d	542	1391	– ^d
	<i>DMF</i>	510	29 600	551	1459	0.18 ^b
30b	<i>PhMe</i>	548	52 200	578	947	0.71 ^b
	<i>DCM</i>	530	46 200	567	1231	0.64 ^b
	<i>MeOH</i>	530	49400	579	1597	0.55 ^b
	<i>DMF</i>	538	66 800	595	1781	0.15 ^b
30a	<i>CyH</i>	620	68 500	643	577	0.86 ^c
	<i>PhMe</i>	632	62 700	672	942	0.62 ^c
	<i>DCM</i>	602	59 400	697	2264	0.41 ^c
	<i>MeOH</i>	590	46 000	720	3060	0.06 ^c
	<i>DMF</i>	606	43 900	748	3133	0.04 ^c
30d	<i>CyH</i>	620	– ^d	642	553	– ^d
	<i>DCM</i>	606	59 100	706	2337	0.31 ^c
	<i>MeOH</i>	594	– ^d	724	3023	– ^d
	<i>DMF</i>	608	41 600	752	3150	0.03 ^c
30e	<i>PhMe</i>	648	30 980	723	1601	– ^d
	<i>DCM</i>	630	26 200	706	2611	– ^d
	<i>DMF</i>	659	– ^d	809	2814	– ^d

Примечание: λ_{abs} , и λ_{em} – максимумы полос поглощения и флуоресценции, соответственно; ϵ – коэффициент молекулярной экстинкции; $\Delta\bar{\nu}$ – Стоксов сдвиг (в cm^{-1}); ϕ_{F} – квантовый выход флуоресценции; ^a – квантовые выходы флуоресценции определены с использованием в качестве стандартов: ^b – родамин 6G, ^c – крезил фиолетовый, ^d – вследствие крайне низкой растворимости образца измерение не представляется возможным.

Рисунок 2.16. – Спектры поглощения и флуоресценции соединений **30a-d** в *DCM*

Обращает на себя внимание, что квантовый выход флуоресценции 7-гидроксизамещённого **30b** в полярном растворителе (MeOH) относительно высок и составляет ϕ_F 0.65, но значительно ниже в полярном апротонном DMF (ϕ_F 0.15).

Диэтиламино-замещённый краситель **30a**, как ожидалось, демонстрирует значительный батохромный сдвиг максимум полос поглощения и флуоресценции. Поскольку, как известно, возбужденное состояние 7-аминокумаринов характеризуются существенным участием процесса внутримолекулярного переноса заряда (ICT) [187], их спектральные характеристики в значительной степени зависят от полярности растворителя. Поглощение соединения **30a** показывает отрицательный сольватохромизм. С увеличением полярности растворителя длина волны максимумов поглощения изменяется от 632 нм в толуоле до 590 нм в метаноле. Максимумы длин волн полос испускания постепенно смещаются в ИК-область от 643 нм в циклогексане (CyH) до 748 нм в DMF при увеличении полярности растворителя, одновременно с этим снижаются значения квантовых выходов флуоресценции. В растворителях высокой полярности (MeOH и DMF) флуоресценция в значительной степени гасится (ϕ_F 0.06 и 0.04 соответственно). Одно из возможных объяснений, как отмечалось ранее, заключается в возникновении полного возбуждённого состояния (TICT возбуждённое состояние), в котором диэтиламиногруппа, выходя из системы сопряжения с системой π -связей, в результате затрат энергии на вращение вокруг связи C-N приводит к гашению флуоресценции [151].

Для исследования влияния заместителей в алкилпиррольном фрагменте на спектральные свойства аннелированных с кумарином BODIPY-красителей, был осуществлён синтез соединения **30d**. Максимумы длин волн полос поглощения и флуоресценции соединения **30d** оказались более длинными по сравнению с соединением **30a**. Это оказалось неожиданным, поскольку из ранее проведённых исследований следует, что замена 3-этильного радикала на водород в симметричных [188] или несимметричных [189] BODIPY-красителей вызывает смещение максимумов полос поглощения и флуоресценции на 20-25 нм в синюю область. Данные наблюдения могут быть объяснены двухсоставным характером сопряжённой BODIPY-системы **30a** и **30d**. Циклический фрагмент алкилпиррола расположен в акцепторной части π -сопряжённой *push-pull* системы, и, таким образом, донорный этильный заместитель ослабляет влияние *push-pull* системы в конденсированной системе, оказывая противоположное

влияние на сам BODIPY-кор. В результате, влияние заместителя на спектральные свойства в данном случае пренебрежимо мало.

Стоксовы сдвиги соединений **30a** и **30d** в полярных растворителях (MeOH и DMF) являются одними из самых высоких для BODIPY-красителей. Большинство BODIPY-красителей, флуоресцирующие в глубокой красной или ближней ИК-области спектра ($\lambda_{em} > 650$ nm) и имеющие большие Стоксовы сдвиги ($\Delta\bar{\nu} > 1500$ cm^{-1}) [190-194], имеют низкую эффективность эмиссии ($\phi_F < 0.1$). Известно также, что 3,5-диолиготиенил-BODIPY-производные имеют довольно высокие Стоксовы сдвиги и характеризуются умеренными квантовыми выходами флуоресценции [195]. Конденсированные BODIPY-красители **30a** и **30d** показали хороший баланс между Стоксовыми сдвигами и квантовыми выходами флуоресценции в растворах DCM ($\Delta\bar{\nu}=2264\text{--}2337$ cm^{-1} , ϕ_F 0.31–0.41), что является исключительным для ближней ИК-области спектра BODIPY-систем.

Таким образом, новые BODIPY-красители, аннелированные с кумарином и содержащие диэтиламиногруппу в кумариновом фрагменте, продемонстрировали необычную комбинацию фотофизических свойств в растворителе умеренной полярности (DCM): интенсивное поглощение, излучение в ближней ИК-области, большие Стоксовы сдвиги и довольно высокие квантовые выходы для подобных систем. В высоко полярных растворителях максимум полосы испускания достигает 750 нм, обеспечивая Стоксовы сдвиги в пределах 3150 cm^{-1} .

Из представленных данных табл. 2.9. видно, что максимумы полос поглощения соединения **30e** сдвинуты в красную область, а максимумы полос испускания в ближнюю ИК-область (рис. 2.17).

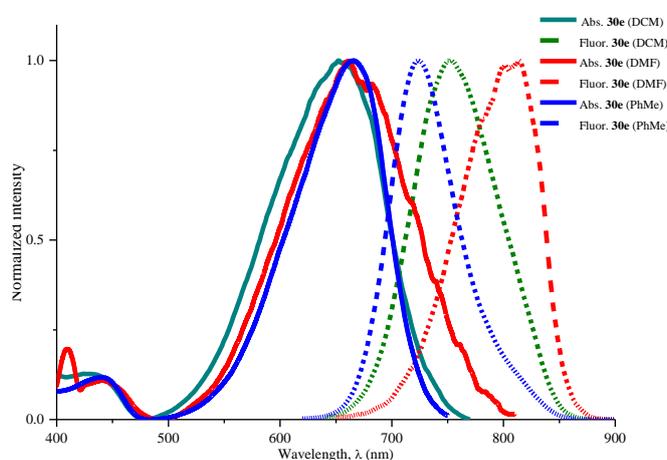


Рисунок 2.17. – Спектры поглощения и флуоресценции соединения **30e** в различных растворителях

Во всех без исключения растворителях наблюдается батохромный сдвиг максимумов поглощения и испускания по сравнению с соединением **30a**, однако значения молярных коэффициентов экстинкции у BODIPY-производного **30e**, содержащего фиксированный атом азота, во всех растворителях ниже, чем у BODIPY-красителя **30a** (рис. 2.18). Влияние растворителя в данном случае аналогично таковому для соединения **30a**.

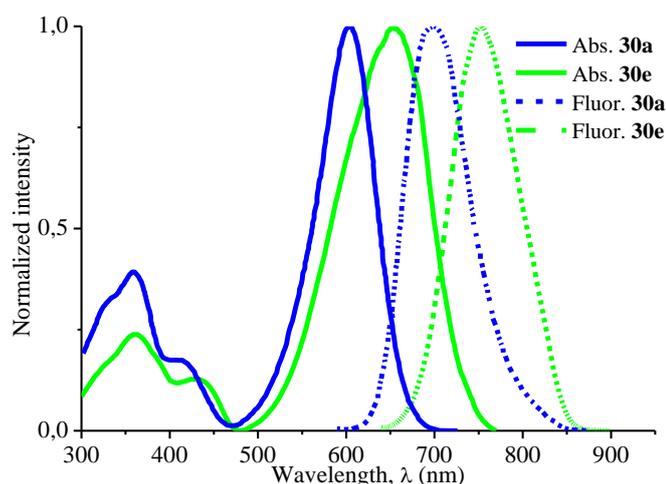


Рисунок 2.18. – Спектры поглощения и флуоресценции соединений **30a** и **30e** в DCM

2.6. Изучение биологической активности полученных BODIPY-производных, содержащих кумариновый фрагмент

Полученные BODIPY-системы (соединения **30a** и **30b**) испытывались на противовирусную активность в Институте медицинских исследований (проф. J. Balzarini, проф. D. Schols, Католический Университет г. Левен, Бельгия).

Противовирусная активность представленных соединений была изучена в отношении вирусов человеческих эмбриональных культур клеток лёгких (HEL) – цитомегаловируса и вируса варицелла зостер, в культурах клеток эритролейкемии человека HEL, карциномы шейки матки человека HELA, почки африканской зеленой марышки VERO, почки взрослой самки кокер спаниеля MDCK, а также кошачьей почки CRFK.

Используя MTS-тест, получены количественные характеристики противовирусной активности: минимальная цитотоксическая концентрация (MCC) и полумаксимальная эффективная концентрация для снижения вирусной цитопатогенности (EC₅₀).

В отношении вируса гриппа А (штамм H1N1), культивируемого на линии клеток MDCK, соединение **30a** показывает высокую активность. Значение полумаксимальной эффективной концентрации составило 20 µM. В сравнении с группой стандартных препаратов, среди которых наиболее эффективным является занамивир ($EC_{50}=0.8$ µM, визуальный метод CPE и $EC_{50}=0.2$ µM, метод MTS), соединение **30a** имеет невысокое значение и умеренную цитотоксичность. В то же время, в отношении вируса гриппа А (штамм H3N2), культивируемого на линии клеток MDCK, соединение **30b** показывает гораздо более высокую активность – полумаксимальная эффективная концентрация 1.4 µM при значении $EC_{50}=0.4$ µM занамивира (метод CPE) и $EC_{50}=0.2$ µM (метод MTS). Соединение **30b** демонстрирует низкую цитотоксичность (табл. 2.10.). Оба производных не активны в отношении вируса гриппа В и имеют низкую цитотоксичность для культуры клеток ($CC_{50}>20-100$ µM).

Таблица 2.10. – Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **30a** и **30b** на культуре клеток MDCK

Соединение	Цитотоксичность		EC_{50} , µM					
	CC_{50} , µM	MCC, µM	Influenza A/H1N1 A/Ned/378/05		Influenza A/H3N2 A/HK/7/87		Influenza B/ B/Ned/537/05	
			Визуальный метод CPE	MTS	Визуальный метод CPE	MTS	Визуальный метод CPE	MTS
30a	>100	>100	20	20.3	>100	>100	>100	>100
30b	>100	>20	>100	>100	1.4	0.8	>100	>100
Занамивир	>100	>100	0.8	0.2	0.4	0.2	0.4	0.1
Рибавирин	>100	>100	4	1.6	6.8	1.8	2.6	1.4
Амантадин	>200	>200	4	1.9	1.6	0.8	>200	>200
Римантадин	>200	>200	2.4	3.8	0.5	0.8	>200	>200

Кроме того, соединение **30a** проявляет высокую противовирусную активность – подавляет репликацию цитомегаловируса в культуре клеток лёгкого человека (линия HEL). Значение полумаксимальной эффективной концентрации составило 0.36 µM, в то время как цитотоксическая концентрация более чем в 300 раз превосходит уровень противовирусной активности (таблица 2.11.).

Таблица 2.11. – Цитотоксичность и противовирусная активность соединений **30a** и **30b** на культуре клеток HEL

Соединение	Цитотоксичность		Антивирусная активность EC ₅₀ , μM	
	CC ₅₀ , μM	MCC, μM	AD-169 strain	Davis strain
30a	>100	100	>100	0.36
30b	>100	20	>100	>100
Ганцикловир	>350	>350	10.52	2.56
Цидофовир	>300	>300	0.95	0.23

В отношении вируса варицелла зостер (опоясывающий лишай) соединения **30a** и **30b** не проявляли противовирусной активности.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах *Bruker AM 300*, *JEOL JNM ECX-400* и *Bruker 500 МГц* в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно TMS с использованием сигнала остаточного недегтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.27$ м. д., $\delta_{\text{C}} = 77.16$ м. д.; $\text{DMSO}-d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$ м. д., $\delta_{\text{C}} = 39.52$ м. д.). Константы спин спинового взаимодействия (J) измерены с точностью до 0.01 Гц. Масс-спектры высокого разрешения ESI зарегистрированы на спектрометре *micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH)*. Растворы образцов (0.1 мг/мл) в смеси MeCN/HCOOH, 2000:1 прямо вводили в ESI-источник. Положительно и отрицательно заряженные ионы детектированы в условиях: напряжение на капилляре 4 kV, давление азота в небулайзере 0.4 Бар, скорость потока осушающего газа 4 л/мин и температура источника 180 °С.

Для тонкослойной хроматографии использованы пластины на основе силикагеля с алюминиевой подложкой марки *Macherey-Nagel Alugram SILG/UV254*, для колоночной хроматографии – силикагель марки *Macherey-Nagel Kieselgel 60 H* (диаметр частиц 0.060–0.200 мм), детектирование проводили под УФ-светом с длинами волн 254 нм и 365 нм.

Для измерения спектров поглощения растворов использован спектрофотометр *SF-104*, для измерения спектров флуоресценции – спектрофлуориметр *Cary Eclipse (Varian)*. Измерения спектров поглощения и флуоресценции проводили в кварцевых кюветах толщиной 1 см. Рабочая концентрация растворов, предназначенных для спектров поглощения, составляла 1×10^{-5} моль/л, рабочая концентрация растворов, предназначенных для спектров флуоресценции, составляла 1×10^{-5} моль/л и 1×10^{-6} моль/л.

Определение квантовых выходов производилось по стандартным методикам. В качестве стандартов использовались растворы родамина 6G (R6G) в этаноле (ϕF 0.95), дифенилантрацена (DPA) в этаноле (ϕF 0.95), крезила фиолетового (CrV) в метаноле (ϕF 0.54) и кумарина 6 в этаноле (ϕF 0.78) [196-199].

Температуры плавления для полученных веществ были измерены на приборе *Stuart SMP30* и не корректировались.

Для проведения реакций использовались коммерчески доступные реагенты и растворители фирм *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *ABCR*, *Merck* и *Alfa Aesar*. Тoluол (PhMe) и дихлорметан (DCM) были осушены перегонкой над P₂O₅, диметилформамид (DMF) – вакуумной перегонкой над P₂O₅.

TD-DFT расчёты электронных спектров поглощения выполнены с использованием пакета программы GAMESS-US [200,201], используя три DFT-функционала: PBE0 [202], B3LYP [203] и TPSS [204] с применением базисного набора 6-311+G(3d,3p) [205] и модели сольватации толуолом PCM [206]. Во всех случаях для учёта дисперсионных взаимодействий в дополнение к TD-DFT расчётам использовалась поправка Гримме D3 [207]. Выбранные три DFT-функционала лучше всего подходят для работы с органическими молекулами [208,209] и имеют теоретическое обоснование [210].

Цитотоксичность полученных соединений изучена в линиях человеческих эмбриональных культур клеток лёгких (HEL), в культурах клеток эритролейкемии человека HEL, карциномы шейки матки человека HELA, почки африканской зеленой марышки VERO, почки взрослой самки кокер спаниеля MDCK, кошачьей почки CRFK в MTS-тесте [211] и описанными в литературе методами [212].

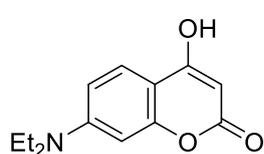
Исходные соединения: 4,7-дигидроксикумарин **3b** [213], 4-хлор-3-формилкумарин **15c** [214], нитрилы **31a** [184] и **31 b-e** [183], а также бензоилметилидентрифенилфосфоран [215] получены в соответствии с описанными в литературе методиками.

Дифенилмалонат (2)

К раствору малоновой кислоты **1** (31.2 г, 0.3 моль) и фенола (56.4 г, 0.6 моль) в свежеперегнанном безводном толуоле (300 мл) при перемешивании добавляют тионилхлорид (46 мл, 0.63 моль) и ДМФА (0.5 мл). Реакционную смесь нагревают до 90-100 °С и перемешивают при данной температуре в течение 12 часов, после чего промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (2×300 мл). Органическую фазу отделяют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (в качестве элюента использовался толуол). Растворитель отгоняют до получения коричнево-желтого масла, которое смешивают с равным объемом этанола и помещают в холодильник (-15 °С) на ночь, выпавший осадок отфильтровывают и промывают этанолом.

Выход 48.7 г (63.4%), бежевые или светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 49–50 °С (50 °С лит. [125]).

7-(Диэтиламино)-4-гидрокси-2H-хромен-2-она (3a) [124]

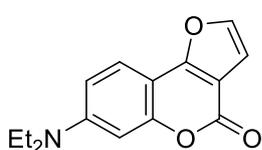


Раствор дифенилмалоната **2** (28.16 г, 0.11 моль) и 3-(диэтиламино)фенола (18.15г, 0.11 моль) в свежеперегнанном безводном толуоле (300 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают, кристаллы отфильтровывают и промывают петролейным эфиром. Полученный осадок перекристаллизовывают из этанола.

Выход 14.22 г (55.5%), серо-зелёные кристаллы, т. пл. = 237–238 °С (лит. 236 °С [126]).

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.11 (т, 6H, 2×CH₃), 3.40 (к, 4H, 2×CH₂), 5.25 (с, 1H, C(3)H), 6.45 (д, *J* = 2.40 Гц, 1H, C(8)H), 6.65 (дд, *J* = 2.40 Гц, *J* = 9.20 Гц, 1H, C(6)H), 7.55 (д, *J* = 9 Гц, 1H, C(5)H), 11.86 (с, 1H, OH).

7-(Диэтиламино)-4H-фуоро[3,2-с]хромен-4-он (5)



К раствору 7-(диэтиламино)-4-гидроксикумарина **3a** (2.33 г, 10 ммоль) в водном K₂CO₃ (2.67 г в 40 мл H₂O, 10 ммоль) при перемешивании и охлаждении (0 °С) по каплям добавляют весь хлорацетальдегид в течение 1-1,5ч. (1.27 мл в 20 мл H₂O, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Для удаления избытка поташа и протекания дегидратации до целевого соединения **5** в раствор медленно вносят концентрированную HCl до слабокислой среды и контролируют протекание реакции по ТСХ. Органическую фазу отделяют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (в качестве элюента используется DCM), перекристаллизовывают из этанола.

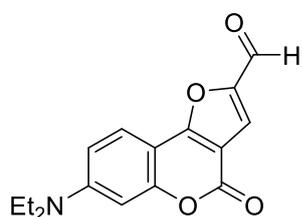
Выход 1.03 г (40%), желтовато-розовые кристаллы, т. пл. 117–118 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.23 (т, *J* = 7.00 Гц, 6H, 2×CH₃), 3.43 (к, *J* = 7.00 Гц, 4H, 2×CH₂), 6.64–6.69 (м, 2H, C(6)H, C(8)H), 6.91 (д, *J* = 2.10 Гц, 1H, CH-furo), 7.48 (д, *J* = 2.10 Гц, 1H, CH-furo), 7.64 (д, *J* = 8.60 Гц, 1H, C(5)H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 11.9, 44.4, 97.8, 101.0, 105.6, 107.7, 108.6, 121.3, 142.3, 149.3, 154.7, 158.7, 158.8.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{15}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$: 258.1130; найдено: 258.1129.

7-(Диэтиламино)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (6)



К раствору 7-(диэтиламино)фуоро[3,2-с]кумарина **5** (1.33 г, 5 ммоль) в свежеперегнанном безводном DMF (10 мл) при перемешивании добавляют оксихлорид фосфора (0.93 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80-90 °С и перемешивают при данной температуре до полного протекания реакции (контролируется по ТСХ), после чего выливают в водный раствор ацетата аммония и отфильтровывают выпавший осадок. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – PE/EtOAc, 2:1), перекристаллизовывают из этанола.

Выход 0.8 г (56%), желтые кристаллы, т. пл. 143–145 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.26 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times CH_3$), 3.47 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 6.63 (д, $J = 2.40$ Гц, 1H, C(5)H), 6.72 (дд, $J = 2.40$ Гц, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(6)H), 7.68 (с, 1H, CH-furo), 7.80 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(8)H), 9.70 (с, 1H, CHO).

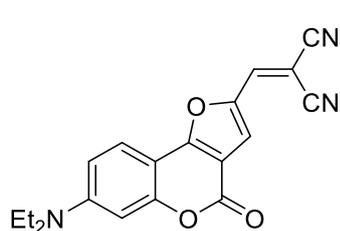
^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 11.8, 44.5, 97.6, 99.2, 106.7, 109.1, 120.1, 122.9, 151.1, 151.3, 156.3, 157.4, 161.2, 176.1.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{16}H_{15}NO_4$ $[M+H]^+$: 286.1079; найдено: 286.1088.

Конденсация по Кнёвенагелю 7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (6) с C-H кислотами (a-d) (Общий метод)

Альдегид **6** (0.75 – 1 ммоль) растворяют при нагревании в этаноле (или уксусной кислоты, таблица 3.1) (5 мл), добавляют несколько кристаллов EDDA и прикапывают заранее приготовленный раствор соответствующей C-H кислоты (1 экв.), охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 2-5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Продукты реакций с соединениями **c** и **d** очищают колоночной хроматографией (в первом случае элюент PE/EtOAc, 1:1, во втором – обращёно-фазовая хроматография).

2-((7-(Диэтиламино)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-ил)метилен)-малононитрил (7)

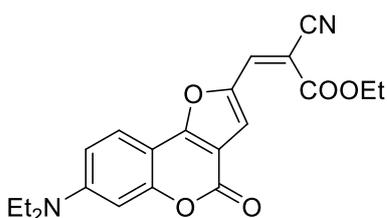


Выход 150 мг (77.3%), желтые кристаллы, т. пл. 208–210 °С.
 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.28 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.49 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.61 (д, $J = 2.40$ Гц, 1H, C(5)H), 6.73 (дд, $J = 2.40$ Гц, $J = 9.20$ Гц, 1H, C(6)H), 7.46 (с, 1H, CH-furo), 7.60 (с, 1H, CH=), 7.74 (д, $J = 9.20$ Гц, 1H, C(8)H)

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.9, 44.6, 97.4, 98.5, 108.0, 109.4, 112.3, 112.4, 113.5, 121.6, 123.6, 140.0, 147.8, 151.8, 156.6, 162.3.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[M+H]^+$: 334.1186; найдено: 334.1207.

Этил-2-циано-3-(7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-ил)-акрилат (8)

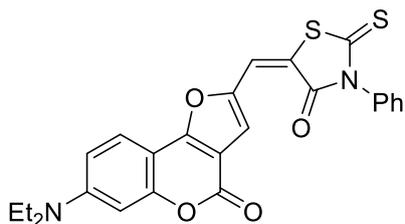


Выход 240 мг (63%), красно-оранжевые кристаллы, т. пл. 180–181 °С.
 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.27 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.43 (т, $J = 7.00$ Гц, 3H, CH_3), 3.48 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.41 (к, $J = 7.00$ Гц, 2H, CH_2), 6.62 (д, $J = 2.40$ Гц, 1H, C(5)H), 6.73 (дд, $J = 2.40$ Гц, $J = 9.20$ Гц, 1H, C(6)H), 7.61 (с, 1H, CH-furo), 7.80 (д, $J = 9.20$ Гц, 1H, C(8)H), 7.99 (с, 1H, CH=).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.8, 13.7, 44.6, 62.2, 97.6, 98.8, 99.2, 107.9, 109.3, 114.7, 119.8, 123.3, 136.8, 147.6, 151.2, 156.2, 157.0, 161.6, 162.0.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+H]^+$: 381.1450; найдено: 381.1470.

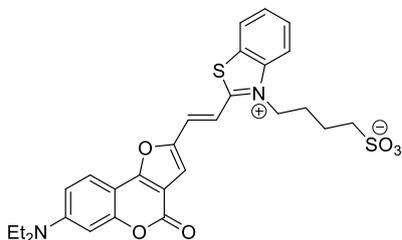
5-((7-(Диэтиламино)-4-оксо-4H-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-ил)-метил-ен)-3-фенил-2-тиоксо-тиазолидин-4-он (9)



Выход 318 мг (89%), коричнево-красные кристаллы, т. пл. 270–271 °С.
 ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 1.17 (т, $J = 6.10$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.40 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.53 (д, $J = 2.40$ Гц, 1H, C(8)H), 6.70 (дд, $J = 2.40$ Гц, $J = 8.20$ Гц, 1H, C(6)H), 7.21 (д с, 1H, CH-furo), 7.43-7.52 (м, 5H, Ph), 7.68 (с, 1H, CH=).

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{25}H_{20}N_2O_4S_2$ $[M+H]^+$: 477.0937; найдено: 477.0958.

4-(2-(2-(7-(Диэтиламино)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-ил)винил)-бензо[d]тиазол-3-иум-3-ил)бутан-1-сульфонат (10)



Выход 286 мг (69%), темно-фиолетовые кристаллы, т. пл. 237–239 °С.

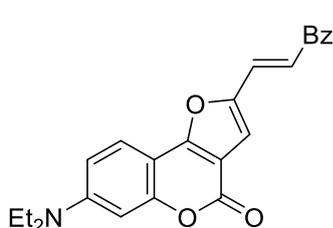
1H ЯМР ($CDCl_3/DMSO-d_6$) δ 1.21 (т, $J = 7.30$ Гц, 6H, $2 \times CH_3$), 2.03 (т, 2H, $CH_2(\gamma)$), 2.18 (т, 2H, $CH_2(\beta)$), 2.83 (т, $J = 6.70$ Гц, 2H, $CH_2(\delta)$), 3.47 (к, $J = 7.30$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 4.97 (т, $J = 4.20$ Гц, 2H, $CH_2(\alpha)$), 6.59 (д, $J = 2.40$ Гц, 1H, C(8)H), 6.79 (дд, $J = 2.44$ Гц, $J = 8.24$ Гц, 1H, C(6)H), 7.7 (1H), 7.78 (т, $J = 8.90$ Гц, м, m' -H(Ph)), 7.73 (с, 1H, CH-furo), 8.04 (с, 2H, CH=), 8.17 (д, $J = 8.20$ Гц, 1H, C(5)H), 8.27 (д, $J = 8.90$ Гц, 2H, o, o' -H(Ph)).

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{28}H_{29}N_2O_6S_2$ $[M+H]^+$: 553.1463; найдено: 553.1424.

Реакция Виттига 7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (6) с илидами фосфора (e-f) (Общий метод)

К раствору альдегида **6** (0.5-2 ммоль) в DCM (4-7 мл) добавляют соответствующий илид фосфора (e-f) (0.55-2.1 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем из реакционной смеси отгоняют DCM, в образующуюся желтую маслянистую жидкость вносят этанол (10 мл), выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола смеси этанола и хлороформа, 1:1.

7-(Диэтиламино)-2-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-4H-фуоро[3,2-с]-хромен-4-он (11)



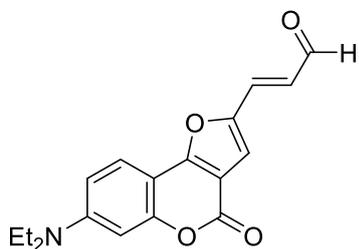
Выход 150 мг (77.3%), желтые кристаллы, т. пл. 175–177 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.26 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times CH_3$), 3.46 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 6.62 (д, $J = 2.10$ Гц, 1H, C(8)H), 6.70 (дд, $J = 2.10$ Гц, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(6)H), 7.15 (с, 1H, CH-furo), 7.53-7.65 (м, 5H: $3H_{ar}+H_{\alpha}+H_{\beta}$), 7.76 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H), 8.08 (д, $J = 7.00$ Гц, 2H, $2H_{ar}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 11.9, 44.4, 97.6, 99.8, 107.6, 108.7, 113.3, 120.0, 122.0, 128.0, 128.2, 129.0, 132.4, 137.5, 150.3, 151.2, 155.6, 157.8, 160.0, 188.9.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{24}H_{21}NO_4$ $[M+H]^+$: 388.1549; найдено: 388.1536.

3-(7-(Диэтиламино)-4-оксо-4*H*-фуоро[3,2-с]хромен-2-



ил)-акриальдегид (12)

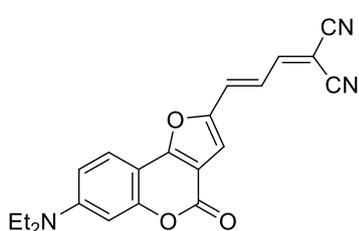
Выход 444 мг (71.4%), ярко-оранжевые кристаллы, т. пл. = 198–199 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.25 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times CH_3$), 3.46 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 6.62 (д, $J = 2.10$ Гц, 1H, C(8)H), 6.71–6.76 (м, 2H, д, $J = 2.10$ Гц, 1H, C(8)H+ C_{β} H), 7.19 (с, 1H, CH-furo), 7.27 (д, $J = 15.60$ Гц, 1H, C_{α} H), 7.68 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H), 9.7(д, $J = 7.90$ Гц, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 11.9, 44.5, 97.7, 99.7, 107.7, 109.0, 114.0, 122.1, 126.4, 136.5, 150.0, 150.4, 155.6, 157.6, 160.4, 191.8

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{18}H_{17}NO_4$ $[M+H]^+$: 312.1236; найдено: 312.1251.

2-(3-(7-(Диэтиламино)-4-оксо-4*H*-фуоро[3,2-с]хромен-2-ил)-аллилиден)-малонитрил (13)



Альдегид **12** (156 мг, 0.5 ммоль) растворяют при нагревании в смеси этанол/хлороформ, 2:1 (6 мл), добавляют несколько кристаллов EDDA и прибавляют по каплям раствор динитрила малоновой кислоты (33 мг в 3 мл этанола, 0.5 ммоль), охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

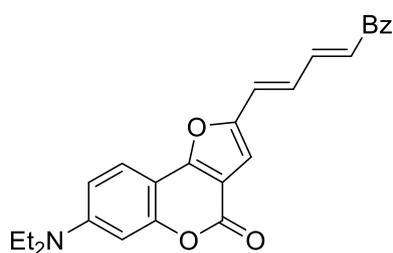
Выход 82 мг (45.6%), темно-фиолетовые кристаллы, т. пл. 249.5 – 250.5 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.27 (т, $J = 6.90$ Гц, 6H, $2 \times CH_3$), 3.48 (к, $J = 6.90$ Гц, 4H, $2 \times CH_2$), 6.61 (с, 1H, $J = 2.10$ Гц, C(8)H), 6.72 (дд, $J = 2.10$ Гц, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(6)H), 7.05 (д, $J = 14.70$ Гц, 1H, CH=), 7.18–7.27 (м, 2H, CH-furo, CH=), 7.55 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H, CH=), 7.77 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ 11.8, 44.9, 81.7, 98.2, 99.8, 108.3, 109.5, 111.5, 113.2, 116.3, 120.5, 122.6, 132.5, 150.1, 150.5, 155.8, 157.2, 157.7, 161.0.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $C_{21}H_{17}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 360.1348; найдено: 360.1309.

7-(Диэтиламино)-2-(5-оксо-5-фенилпента-1,3-диен-1-ил)-4H-фуоро-[3,2-с]хромен-4-он (14)



К раствору альдегида **12** (156 мг, 0.5 ммоль) в хлороформе (4 мл) добавляют 1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этанон (209 мг, 0.55 ммоль) и перемешивают при нагревании (70 °С) в течение 24 часов. Затем из реакционной смеси отгоняют хлороформ, в образующуюся темно-желтую маслянистую жидкость вносят этанол (40 мл), выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

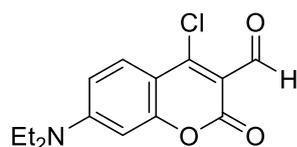
Выход 40 мг (20%), оранжевые кристаллы, т. пл. 197.5–199 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.23 (т, *J* = 7.00 Гц, 6H, 2×CH₃), 3.43 (к, *J* = 7.00 Гц, 4H, 2×CH₂), 6.58 (д, *J* = 2.40 Гц, 1H, C(8)H), 6.67 (дд, *J* = 2.40 Гц, *J* = 8.90 Гц, 1H, C(6)H), 6.80 (д, *J* = 15.30 Гц, 1H), 7.15 (д, *J* = 15.30 Гц, 1H, [C_αH, C_γH]), 6.89 (с, 1H, CH-furo), 7.04-7.09 (м, *J* = 15.30 Гц, *J* = 12.00 Гц, 1H, C_βH), 7.47-7.58 (м, 4H, 3H_{ar} + C_γH), 7.67 (д, *J* = 8.90 Гц, 1H, C(5)H), 7.93-8.01 (м, 2H, CH_{ar}).

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 11.9, 44.3, 97.7, 100.1, 108.6, 109.1, 121.7, 125.7, 126.2, 126.4, 127.9 (2C), 128.1 (2C), 132.2, 137.7, 143.0, 150.0, 152.0, 155.3, 158.0, 159.2, 189.6

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для C₂₆H₂₃NO₄ [M+H]⁺: 414.1705; найдено: 414.1650.

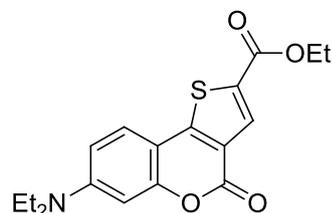
4-Хлор-7-(диэтиламино)-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегид (15a)



К раствору 7-(диэтиламино)-4-гидроксикумарина **3a** (7 г, 30 ммоль) в безводном свежеперегнанном DMF (23 мл) добавляют по порциям оксихлорид фосфора (3.8 мл, 40.5 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем реакционную смесь выливают в холодную воду (400 мл), выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Выход 8.12 г (96.8%), оранжевые кристаллы, т. пл. 139–141 °С (139 °С [216]).

Этиловый эфир 7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты (16)



К раствору 4-хлор-7-(диэтиламино)-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида **15a** (2.8 г, 10 ммоль) в DCM (15 мл) по каплям добавляют DIPEA (1.1 мл, 10 ммоль) и этиловый эфир

тиогликолевой кислоты (3.5 мл, 20 ммоль), перемешивают при комнатной температуре в течение трех суток. Затем в реакционную смесь вносят этанол (20 мл) и отгоняют DCM, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

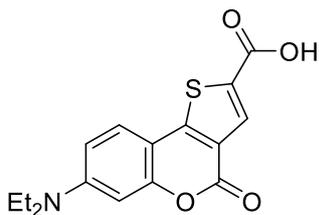
Выход 6.21 г (90%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 160–162 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.25 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.42 (т, $J = 7.20$ Гц, 3H, CH_3), 3.45 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.40 (к, $J = 7.20$ Гц, 2H, CH_2), 6.60 (д, $J = 2.10$ Гц, 1H, C(8)H), 6.68 (дд, $J = 2.10$ Гц, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(6)H), 7.50 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H), 8.19 (с, 1H, CH-thieno).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.8, 13.7, 44.7, 61.1, 98.0, 105.0, 109.2, 120.8, 124.4, 129.9, 132.1, 149.8, 153.5, 153.9, 156.9, 161.1.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ $[M+H]^+$: 346.1113; найдено: 346.1113.

7-(Диэтиламино)-4-оксо-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновая кислота (17)



В 60 мл водно-спиртового раствора (соотношение 1:1) растворяют гидроксид натрия (5 г, 125 ммоль) и вносят этиловый эфир 7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты **16** (3.2 г, 9.3 ммоль), перемешивают при нагревании до 70 °С в течение 2-х часов, а затем при комнатной температуре в течение 12 часов. После чего в реакционную смесь медленно вносят концентрированную соляную кислоту до нейтральной реакции, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

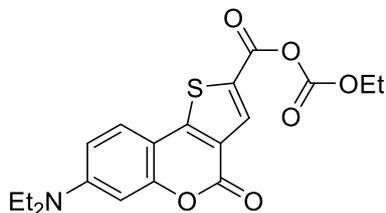
Выход 2.69 г (91.1%), желтые кристаллы, т. пл. 259–261 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.14 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.37 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.53 (уш. с, 1H, C(8)H), 6.65 (уш. д, $J = 7.00$ Гц, 1H, C(6)H), 7.43 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H), 7.98 (с, 1H, CH-thieno).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.7, 13.5, 44.8, 98.0, 105.0, 109.5, 120.7, 124.5, 131.3, 131.5, 149.4, 153.3, 153.6, 156.8, 162.5.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ $[M+H]^+$: 318.0800; найдено: 318.0846.

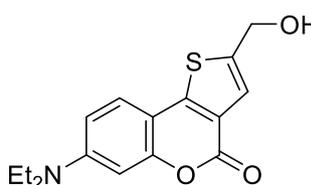
Смешанный ангидрид уксусной и 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислот (18)



К суспензии 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты **17** (2.8 г, 8.8 ммоль) в DCM (40 мл) по каплям добавляют триэтиламин (1.5 мл, 10.9 ммоль) и перемешивают до полного растворения при комнатной температуре, после чего в реакционную смесь вносят этилхлорформат (1 мл, 10.6 ммоль) и контролируют протекание реакции с помощью ТСХ. По окончании протекания реакции смесь промывают водой (2×200 мл) и отгоняют растворитель.

Выход 3.2 г (94%), темно-желтые кристаллы.

7-(Диэтиламино)-2-(гидроксиметил)-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-4-он (19)



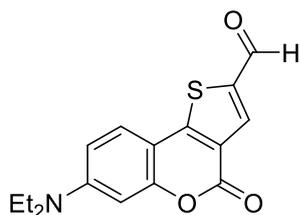
К суспензии ангидрида **18** (3.2 г, 8.2 ммоль) в THF (55 мл) добавляют метанол (5 мл) и перемешивают до полного растворения, после чего вносят боргидрид натрия (0.62 г, 16.4 ммоль) и перемешивают до прекращения выделения газа. Реакционную смесь промывают водой (2×200 мл), органическую фазу отделяют и очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – PE/EtOAc, 2:1).

Выход 2.67 г (60.3%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 121–123 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.25 (т, *J* = 7.00 Гц, 6H, 2×CH₃), 3.45 (к, *J* = 7.0 Гц, 4H, 2×CH₂), 4.89 (с, 2H, CH₂), 6.65-6.90 (м, 2H, C(8)H + C(6)H), 6.78 (с, 1H) 7.41 (с, 1H, CH-thieno), 7.48 (д, *J* = 8.50 Гц, 1H, C(5)H), 14.50 (уш. с, 1H, OH).

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для C₁₆H₁₇NO₃S [M+H]⁺: 304.1007; найдено: 304.1049.

7-(Диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (20)



К раствору 7-(диэтиламино)-2-(гидроксиметил)-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-4-она **19** (676 мг, 2.23 ммоль) в DCM (10 мл) прибавляют по каплям реагент Десс-Мартина (15 % в DCM, 5.4 мл, 2.23 ммоль) и продолжают перемешивание до полного протекания реакции (ТСХ-контроль). Затем реакционную смесь промывают

насыщенным раствором NaHCO_3 (2×200 мл), органическую фазу отделяют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюен – PE/EtOAc, 2:1).

Выход 472 мг (75%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 198–199 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.26 (т, $J = 7.20$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.47 (к, $J = 7.20$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.59 (д, $J = 2.10$ Гц, 1H, C(8)H), 6.69 (дд, $J = 2.10$ Гц, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(6)H), 7.55 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H), 8.18 (с, 1H, CH-thieno), 9.94 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.9, 44.6, 97.6, 104.6, 109.2, 120.8, 125.0, 136.0, 139.2, 150.6, 154.2, 155.4, 156.9, 181.8.

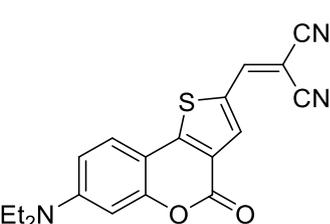
Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ $[M+H]^+$: 302.0851; найдено: 302.0901.

Конденсация по Кнёвенагелю 7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (20) с C-H кислотами (a-b) (Общий метод)

Альдегид **6** (0.5 – 0.7 ммоль) растворяют при нагревании в этаноле (5 мл), добавляют по каплям заранее приготовленный раствор соответствующей C-H кислоты (1 экв.) в дихлорметане (10-60 мл) и содержащий несколько кристаллов EDDA, охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

2-((7-(Диэтиламино)-4-оксо-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-ил)метилен)-малонитрил (21)

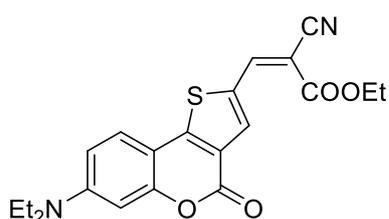
Выход 63 мг (36%), ярко-красные кристаллы, т. пл. 234–236 °С.

 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.28 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.49 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.49 (д, $J = 2.30$ Гц, 1H, C(8)H), 6.71 (дд, $J = 2.30$ Гц, $J = 9.30$ Гц, 1H, C(6)H), 7.56 (д, $J = 9.00$ Гц, 1H, C(5)H), 7.86 (с, 1H, CH=), 8.05 (с, 1H, CH-thieno).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.9, 44.7, 77.0, 97.6, 104.1, 109.6, 112.6, 113.3, 120.5, 125.5, 130.6, 139.4, 149.6, 151.3, 154.7, 156.0, 156.2.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[M+H]^+$: 350.0963; найдено: 350.0998.

Этил-2-циано-3-(7-(диэтиламино)-4-оксо-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-ил)-акрилат (22)



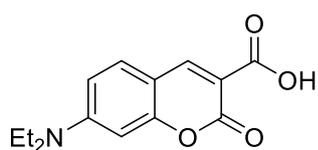
Выход 241.7 мг (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 235–236 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.27 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.42 (т, $J = 7.00$ Гц, 3H, CH_3), 3.48 (к, $J = 7.10$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.40 (к, $J = 7.10$ Гц, 2H, CH_2), 6.62 (д, $J = 2.10$ Гц, 1H, C(8)H), 6.72 (дд, $J = 2.10$ Гц, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(6)H), 7.58 (д, $J = 8.90$ Гц, 1H, C(5)H), 8.06 (с, 1H, CH-thieno), 8.35 (с, 1H, CH=).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.8, 13.7, 45.0, 62.2, 98.1, 98.8, 104.9, 109.7, 115.2, 120.7, 125.3, 131.8, 138.2, 145.6, 150.3, 154.3, 155.0, 156.5, 162.0.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$: 397.1222; найдено: 397.1192.

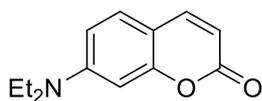
7-(диэтиламино)-2-оксо-2H-хромен-3-карбоновая кислота (25)



К суспензии 4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзальдегида **23** (15.44 г, 80 ммоль) в 100 мл. метилового спирта порциями при постоянном перемешивании в течение 15 мин. добавляют раствор кислоты Мельдрума (12.68 г, 88 ммоль) в 100 мл. метилового спирта. Перемешивают до полного растворения в течение ещё 15 мин. и оставляют при комнатной температуре в течение 3-х суток. Надосадочный раствор тёмного цвета декантируют, образовавшийся осадок дважды промывают петролейным эфиром и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола.

Выход 20.2 мг (96%), ярко-оранжевые кристаллы, т. пл. 227–229 °С. (229–231 °С [217]).

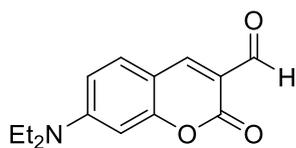
7-(Диэтиламино)-2H-хромен-2-он (26)



4.54 г. (17.4 ммоль) 7-(Диэтиламино)-2-оксо-2H-хромен-3-карбоновой кислоты **25** растворяют в 100 мл. 4M раствора серной кислоты и кипятят в течение 9-10 ч. Раствор охлаждают и при перемешивании вносят 20г. гидроксида калия, затем порциями прибавляют насыщенный раствор соды до выпадения обильного осадка, который отфильтровывают и промывают водой. Продукт перекристаллизовывают из этанола.

Выход 3.61 г (95%), жёлто-оранжевые кристаллы, т. пл. (87–89 °С [218]).

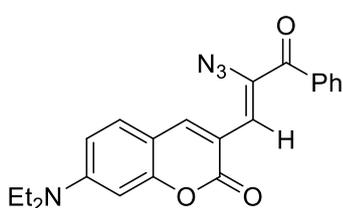
7-(Диэтиламино)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид (27а)



К суспензии 7-(диэтиламино)-2*H*-хромен-2-она **26** (3.26г, 15 ммоль) в 2 мл. DMF порциями добавляют хлорокись фосфора (1.53 мл, 2.53 г, 16.5 ммоль) и нагревают до 100 °С при постоянном перемешивании. По мере протекания реакции (ТСХ-контроль) при необходимости вносят небольшой избыток POCl₃ (0.3 мл). Реакционную смесь выливают в насыщенный раствор ацетата натрия (30 мл), образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Очищают перекристаллизацией из этанола.

Выход 2.58 г (70%), оранжево-красные кристаллы, т.пл. (168-170 °С [216]).

3-(2-Азидо-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-7-(диэтиламино)-2*H*-хромен-2-он (28)



К раствору альдегида **27** (0.49 г, 2 ммоль) в 10 мл. толуола добавляют по каплям раствор азидоацетофенона (0.34 г, 2 ммоль в 3 мл. толуола) и несколько кристаллов EDDA, после чего перемешивают при нагревании до 70 °С в течение 3-5 часов. По завершении реакции (ТСХ-котроль) раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают этанолом.

Выход 0.27 г (70%), оранжевые кристаллы, т.пл. 241–243 °С.

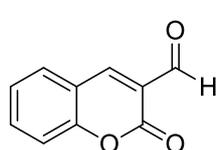
Восстановление 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонитрилов (31а-е) (Общий метод)

Порцию коммерчески доступного никеля Ренея в виде суспензии в воде отбирают и воду тщательно декантируют, после взвешивания его промывают этанолом и образующуюся суспензию снова декантируют. Никель Ренея перед непосредственным использованием суспендируют в муравьиной кислоте.

Перемешивающийся при нагревании (80-90 °С) раствор соответствующего 3-цианокумарина **31а-е** (11.3 ммоль) в 30 мл муравьиной кислоты обрабатывают никелем Ренея (2г, влажный) в виде суспензии в муравьиной кислоте (5 мл), полученной вышеописанным способом. Смесь интенсивно перемешивают при 80-90 °С до завершения реакции (1.5-2 ч, ТСХ-контроль). Затем смесь фильтруют через слой целита, который промывают горячим этилацетатом (100 мл). Из полученного прозрачного жёлтого раствора отгоняют растворитель и получают 2г сырого альдегида **27а-е** в виде жёлтого масла, которое растворяют в дихлорметане и фильтруют через слой силикагеля (3-4 см), который, в свою очередь, промывают дихлорметаном до тех пор пока не будет

выходить элюат, не содержащий полученного продукта. Альдегид **27a-e** выпадает в виде кристаллов после концентрирования раствора. Он может быть очищен при необходимости перекристаллизацией из этанола.

2-Оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид (**27b**)



Время проведения реакции 1,5 часа.

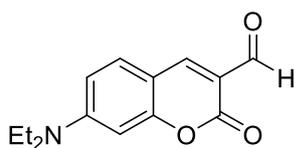
Выход 1.69г, (86%), жёлтые кристаллы, т. пл. 132–134 °С (131–132 °С [176]).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.38–7.43 (м, 2H, C(6)H, C(8)H), 7.70–7.73 (м, 2H, C(5)H, C(7)H), 8.45 (с, 1H, C(4)H), 10.27 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 116.6, 117.7, 121.2, 124.8, 130.3, 134.5, 145.1, 155.0, 159.6, 187.2.

Данные ЯМР соединения **27b** приведены в [176].

7-(Диэтиламино)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид (**27a**)



Получено из соединения **31a**. Время проведения реакции 2 часа.

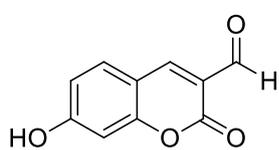
Выход 1.63г, (59%), оранжевые кристаллы, т. пл. 163–167 °С (160–161 °С [216]).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.27 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.49 (к, $J = 7.32$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.50 (д, $J = 2.44$ Гц, 1H, C(8)H), 6.65 (дд, $J = 2.59$ Гц, $J = 9.00$ Гц, 1H, C(6)H), 7.42 (д, $J = 8.85$ Гц, 1H, C(5)H), 8.25 (с, 1H, C(4)H), 10.13 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 11.9, 44.8, 96.7, 107.8, 109.7, 113.9, 132.0, 144.8, 152.9, 158.4, 161.3, 187.3.

Данные ЯМР соединения **27b** приведены в [216].

7-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид (**27c**)



Вещество получено в соответствии с общим методом, однако при выделении, после фильтрования через целит, реакционную смесь охлаждают, и выпадавшие кристаллы отфильтровывают. Время проведения реакции 2 часа.

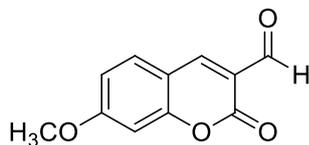
Выход 1.54г, (72%), оранжевые кристаллы, плавится с разложением при температуре выше 300 °С ($>300^\circ\text{C}$ [219]).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.67 (д, $J = 1.83$ Гц, 1H, C(8)H), 6.87 (дд, $J = 2.44$ Гц, $J = 8.55$ Гц, 1H, C(6)H), 7.81 (д, $J = 8.85$ Гц, 1H, C(5)H), 8.57 (с, 1H, C(4)H), 9.96 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 102.2, 110.8, 114.5, 116.9, 133.3, 147.2, 157.5, 159.7, 165.0, 187.7.

Данные ЯМР соединения **27c** приведены в [220].

7-Метокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегид (**27d**)



Вещество получено в соответствии с общим методом, однако при выделении, после фильтрования через целит, реакционную смесь охлаждают, и выпадавшие кристаллы отфильтровывают. Время проведения реакции 2 часа

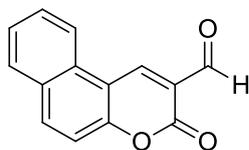
Выход 1.52 г, (66%), жёлтые кристаллы, т. пл. 235–238 °С (238 °С [179]).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 3.89 (с, 3H, OMe), 6.90–6.93 (м, 2H, C(6)H, C(8)H), 7.73 (д, J = 8.54 Гц, 1H, C(5)H), 8.49 (с, 1H, C(4)H), 10.02 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 55.9, 100.4, 111.6, 113.5, 117.8, 132.3, 146.5, 157.4, 159.5, 165.4, 187.1.

Данные ЯМР соединения **27d** приведены в [179].

3-Оксо-3H-бензо[f]хромен-2-карбальдегид (**27e**)



Время проведения реакции 1,5 часа.

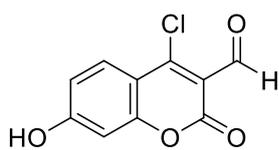
Выход 1.59 г, (63%), жёлтые кристаллы, т. пл. 217–219 °С (220 °С [179]).

^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 7.51 (д, J = 9.16 Гц, 1H, *o*-CH), 7.64–7.67 (м, 1H, *m*-CH), 7.77–7.81 (м, 1H, *m'*-CH), 7.96 (д, J = 8.24 Гц, 1H, C(8)H), 8.16 (д, J = 9.16 Гц, 1H, *o'*-CH), 8.36 (д, J = 8.24 Гц, 1H, C(7)H), 9.18 (с, 1H, C(4)H), 10.02 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (CDCl $_3$): δ 112.4, 116.3, 119.5, 121.1, 126.4, 128.8, 129.0, 129.5, 129.8, 136.5, 140.6, 156.2, 159.8, 187.3.

Данные ЯМР соединения **27e** приведены в [179].

4-Хлоро-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегид (**15b**)



К раствору 4,7-дигидроксикумарина **3b** (1.03 г, 5.79 ммоль) в безводном свежеперегнанном DMF (5 мл) добавляют при перемешивании и нагревании порциями оксихлорид фосфора (2.22 г, 14.5 ммоль) и перемешивают при 40 °С до тех пор, пока не израсходуются исходные вещества. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в холодную воду (100 мл), перемешивают в течение часа, выпавший осадок отфильтровывают и используют сырой продукт далее без дополнительной очистки.

Выход 890 мг (68%), жёлтый порошок, т. пл. 215–216 °С.

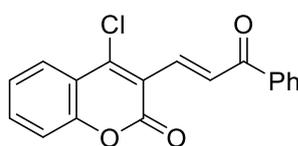
^1H ЯМР (acetone- d_6) δ 6.86 (с, 3H, C(8)H), 7.05 (д, $J = 9.90$ Гц, 1H, C(5)H), 8.05 (д, $J = 9.10$ Гц, 1H, C(6)H), 10.24 (с, 1H, CHO).

^{13}C ЯМР (acetone- d_6): δ 103.9, 112.7, 116.2, 128.3, 130.9, 153.8, 157.2, 160.1, 166.1, 187.8.

Реакция Виттига 4-хлоро-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегидов **15** и бензоилметилендифенилфосфорана (Общий метод)

4-Хлоро-3-формилальдегид **15** (4 ммоль) и бензоилметилен-трифенилфосфоран (4.2 ммоль, 1600 мг) растворяют в дихлорметане (25 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часа до полного протекания реакции (ТСХ-контроль).

(E)-4-Хлор-3-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-2H-хромен-2-он (**32c**)



Получают в соответствии с общим методом. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан в качестве элюента.

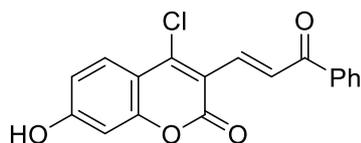
Выход 1.16 г (93%), жёлтые кристаллы, т. пл. 142–144 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.37–7.68 (м, 6H, C(6)H, C(7)H, C(8)H, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph)), 8.00 (дд, $J = 7.80$ Гц, 1H, C(5)H), 8.09–8.14 (м, 3H, *o*, *o'*-H(Ph)), 8.60 (д, $J = 15.40$ Гц, 1H, CH=)

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 116.8, 118.6, 120.2, 125.2, 126.6, 128.7, 128.8, 129.8, 133.3, 133.8, 133.9, 137.8, 150.3, 151.7, 157.7, 190.3.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClO}_3$ [$M+H$] $^+$: 311.0469; найдено 311.0465.

(E)-4-Хлор-7-гидрокси-3-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-2H-хромен-2-он (**32b**)



Получают в соответствии с общим методом. Растворитель упаривают, образующееся масло обрабатывают этанолом, в результате чего образуются жёлтые кристаллы, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол/ацетон.

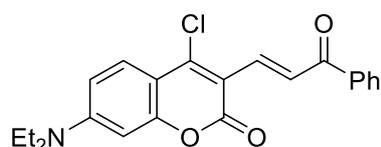
Выход 525 мг (55%), жёлтые кристаллы, т. пл. 224–226 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6.82 (д, $J = 1.90$ Гц, 1H, C(8)H), 6.94 (д, $J = 8.70$ Гц, 1H, C(6)H), 7.60–7.99 (м, 7H, *o*, *o'*-, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph), CH=, C(5)H), 8.36 (д, $J = 15.10$ Гц, 1H, CH=), 11.25 (уш. с., 1H, OH).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 102.2, 114.6, 115.1, 127.1, 127.8, 128.3, 128.3, 132.7, 134.4, 137.7, 150.9, 153.5, 163.7, 190.2.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClNaO}_4$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 349.0238; найдено 349.0225.

(E)-4-Хлор-7-(диэтиламино)-3-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-2H-хромен-2-он (32a)



Получают в соответствии с общим методом. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – DCM) и перекристаллизовывают из смеси этанол (50 мл)/ ацетонитрил (20 мл).

Выход 1.21 г (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 166–168 °С.

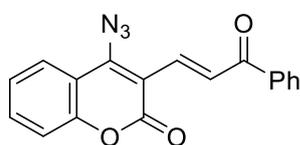
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.22 (т, $J = 5.80$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.42 (к, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.44 (д, $J = 2.00$ Гц, 1H, C(8)H), 6.63 (д, $J = 9.30$ Гц, 1H, C(6)H), 7.49–7.55 (м, 3H, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph)), 7.69 (д, $J = 9.20$ Гц, 1H, C(5)H), 8.10 (д, $J = 6.70$ Гц, 2H, *o*, *o'*-H(Ph)), 8.14 (д, $J = 15.40$ Гц, 1H, CH=), 8.46 (д, $J = 15.20$ Гц, 1H, CH=).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.5, 45.2, 96.5, 107.9, 110.1, 112.6, 125.5, 128.0, 128.6, 128.7, 132.8, 135.6, 138.4, 151.3, 152.3, 154.6, 158.9, 190.7.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$ [$M+\text{H}$] $^+$: 382.1204; найдено 382.1200.

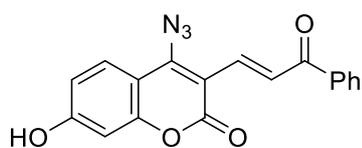
Синтез 4-азидо-3-(2-бензоилвинил)кумаринов (33)

(E)-4-Азидо-3-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-2H-хромен-2-он (33c)



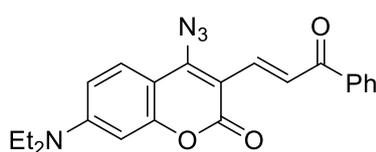
К раствору **32c** (850 мг, 2.75 ммоль) в ацетоне (40 мл) добавляют NaN_3 (325 мг, 5 ммоль) и полученную суспензию интенсивно перемешивают в течении 2 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в воду и отфильтровывают образовавшийся осадок, который был использован далее без очистки.

Выход 770 мг (88%), жёлтые кристаллы, т. пл. 141–142 °С.

(E)-4-Азидо-7-гидрокси-3-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-2Н-хромен-2-он**(33b)**

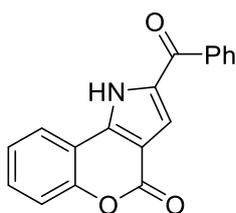
К суспензии **32b** (500 мг, 1.5 ммоль) в ацетоне (40 мл) и этаноле (20 мл) добавляют NaN₃ (160 мг, 2.5 ммоль) и реакционную смесь интенсивно перемешивают в течении 2 часа при 40 °С до полного превращения цвета смеси от жёлтой до красно-оранжевой. После завершения реакции (ТСХ-контроль) растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой. Образовавшиеся оранжевые кристаллы отфильтровывают и используют без дальнейшей очистки.

Выход 440 мг (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 150–151 °С (с разл.).

(E)-4-Азидо-7-(диэтиламино)-3-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-2Н-хромен-2-он (33a)

К суспензии **33a** (720 мг, 1.88 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляют NaN₃ (200 мг, 3 ммоль) и реакционную смесь интенсивно перемешивают при 40 °С в течении 2 часов. Затем растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают.

Выход 620 мг (85 %), оранжевые кристаллы, т. пл. 170 °С (с разл.).

Синтез 2-бензоилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1H)-онов (29)**2-Бензоилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1H)-он (29c)**

Суспензию **33c** (710 мг, 2.23 ммоль) в безводном толуоле (12 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом и высушивают.

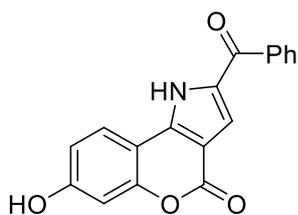
Выход 435 мг (67%), белые кристаллы, т.пл. 326–328 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.26–7.93 (м, 9H, C(6)H, C(7)H, C(8)H, *o*, *o'*-м, *m'*-, *n*-H(Ph), CH-pyrrolo), 8.47 (д, 1H, *J* = 9.20 Гц, 1H, C(5)H), 13.51 (уш.с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 109.5, 112.9, 117.0, 117.1, 123.3, 124.5, 128.7, 128.9, 130.7, 132.7, 134.1, 137.3, 139.1, 152.4, 157.7, 184.8.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для C₁₈H₁₂NO₃ [*M*+H]⁺: 290.0812; найдено 290.0814.

2-Бензоил-7-гидроксихромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-он (29b)



Суспензию **33b** (430 мг, 1.29 ммоль) в безводном толуоле (20 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом и высушивают.

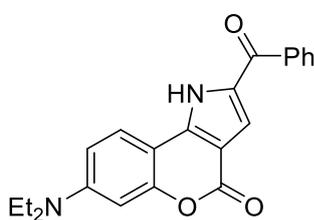
Выход 373 мг (95%), жёлтые кристаллы, т.пл. 322–325 °С (с разл.).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 6.71 (с, 1H, C(8)H), 6.77 (д, *J* = 8.40 Гц, 1H, C(6)H), 7.16 (с, 1H, CH-pyrrolo), 7.51–7.62 (м, 3H, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph)), 7.84 (д, *J* = 6.80 Гц, 2H, *o*, *o'*-H(Ph)), 8.21 (д, *J* = 8.30 Гц, 1H, C(5)H), 13.22 (уш.с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 103.6, 105.2, 108.0, 113.6, 118.0, 125.1, 129.2, 129.4, 133.0, 133.8, 138.0, 140.6, 154.8, 158.4, 160.7, 184.7.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для C₁₈H₁₁NNaO₃ [*M*+Na]⁺: 328.0580; найдено 328.0557.

2-Бензоил-7-(диэтиламино)хромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она (29a)



Суспензию **33a** (1086 мг, 2.8 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом и высушивают.

Выход 965 мг (96%), оранжевый порошок, т. пл. 308–310 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1.16 (т, *J* = 5.80 Гц, 6H, 2×CH₃), 3.42 (кв, *J* = 7.00 Гц, 4H, 2×CH₂), 6.57 (с, 1H, C(8)H), 6.75 (дд, *J* = 8.50 Гц, 1H, C(6)H), 7.58–7.67 (м, 3H, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph)), 7.90 (д, *J* = 6.70 Гц, 2H, *o*, *o'*-H(Ph)), 8.23 (д, *J* = 8.40 Гц, 2H, C(5)H, CH-pyrrolo), 13.04 (уш.с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 12.4, 44.0, 97.6, 100.4, 106.8, 108.8, 117.7, 124.4, 128.6, 128.7, 132.3, 132.9, 137.8, 141.0, 149.7, 154.9, 158.3, 184.3.

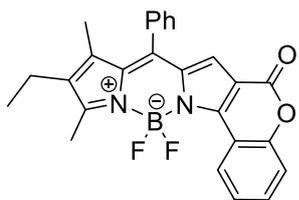
Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для C₂₂H₂₁N₂O₃ [*M*+H]⁺: 361.1547; найдено: 361.1533.

Синтез BODIPY-красителей (30) (Общий метод)

К суспензии 2-бензоилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она **29** (1–1.5 ммоль) в DCM (50 мл) при перемешивании добавляют ди-(три-)алкилпиррол (1 экв) и оксихлорид фосфора (1 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до

полной конверсии исходного пиррола **29** (ТСХ-контроль). Затем добавляют триэтиламин (10 экв) и перемешивают реакцию смесь в течение 15 минут, после чего добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (11 экв) и продолжают перемешивание в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь заливают водой, органический слой отделяют и упаривают, после чего очищают колоночной хроматографией, используя соответствующий элюент.

BODIPY 30c



Получают в соответствии с общей методикой из **29c** (450 мг, 1.55 ммоль) и 3-этил-2,4-диметилпиррола. Первый этап занял 5 дней. Элюент для колоночной хроматографии: PE/DCM 3:2, затем DCM. Выход 280 мг (41%), красно-розовые кристаллы, т. пл. 345–347 °C

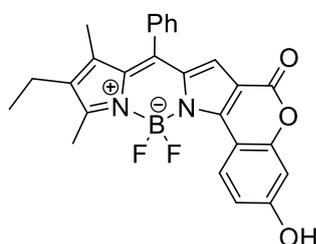
(с разл.).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.09 (т, $J = 7.60$ Гц, 3H, CH_3), 1.54 (с, 3H, CH_3), 2.44 (кв, $J = 7.60$ Гц, 2H, CH_2), 2.80 (с, 3H, CH_3), 6.94 (с, 1H, CH-pyrrolo), 7.37–7.41 (м, 4H, C(8)H, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph)), 7.48–7.59 (м, 4H, C(6)H, C(7)H, *o*, *o'*-H(Ph)), 8.79 (д, $J = 8.20$ Гц, 1H, C(5)H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.49, 13.92, 17.27, 29.68, 114.23, 117.62, 123.71, 124.45, 126.14, 126.27, 126.41, 128.78, 128.83, 129.83, 130.72, 133.21, 137.71, 139.18, 139.24, 140.86, 143.59, 153.53, 158.9, 168.3.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 465.1561; найдено: 465.1563.

BODIPY 30b



Получают в соответствии с общей методикой из **29b** (123 мг, 0.94 ммоль) и 3-этил-2,4-диметилпиррола. Первый этап занял 8 дней. Элюент для колоночной хроматографии: DCM, затем DCM/ацетон 100:1.5.

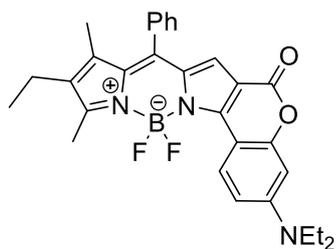
Выход 160 мг (37%), коричневые кристаллы с блеском, т. пл. 340–342 °C (с разл.).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.02 (т, $J = 7.10$ Гц, 3H, CH_3), 1.50 (с, 3H, CH_3), 2.44 (кв, $J = 7.60$ Гц, 2H, CH_2), 2.73 (с, 3H, CH_3), 6.59 (с, 1H, CH-pyrrolo), 6.79 (с, 1H, C(8)H), 6.91 (дд, $J = 8.50$ Гц, 1H, C(6)H), 7.52 (д, $J = 7.80$ Гц, 2H, *o*, *o'*-H(Ph)), 7.59–7.65 (м, 3H, *m*, *m'*-, *n*-H(Ph)), 8.46 (д, $J = 9.20$ Гц, 2H, C(5)H), 10.62 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.15, 13.66, 13.73, 16.53, 103.29, 105.20, 112.29, 113.11, 122.41, 127.08, 128.76, 128.88, 129.90, 132.62, 134.95, 136.51, 139.14, 139.86, 143.29, 146.07, 154.84, 157.39, 160.64, 167.88.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3 [M+H]^+$: 459.1691; найдено: 459.1651.

BODIPY 30a



Получают в соответствии с общей методикой из **29a** (400 мг, 1.1 ммоль) и 3-этил-2,4-диметилпиррола. Первый этап занял 5 дней. Элюент для колоночной хроматографии: PE/DCM 3:2, затем DCM.

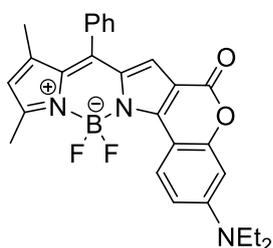
Выход 330 мг (58%), тёмно-зелёные кристаллы, т. пл. 283–285 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.06 (т, $J = 7.50$ Гц, 3H, CH_3), 1.23 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.54 (с, 3H, CH_3), 2.41 (кв, $J = 7.60$ Гц, 2H, CH_2), 2.74 (с, 3H, CH_3), 3.45 (кв, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.57 (с, 1H, CH-pyrrolo), 6.73 (дд, $J = 9.40$ Гц, 1H, C(6)H), 6.92 (с, 1H, C(8)H), 7.36 (м, $J = 7.20$ Гц, 2H, o, o' -H(Ph)), 7.50–7.52 (м, 3H, m, m', n -H(Ph)), 8.57 (д, $J = 9.30$ Гц, 1H, C(5)H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.31, 12.52, 14.07, 17.16, 29.63, 44.69, 98.32, 101.94, 108.94, 112.93, 125.48, 127.63, 128.55, 128.87, 129.44, 133.62, 134.71, 137.09, 137.64, 139.99, 141.9, 148.44, 150.02, 156.08, 159.4, 164.21.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2 [M]^+$: 513.2399; найдено: 513.2374.

BODIPY 30d



Получают в соответствии с общей методикой из **29a** (540 мг, 1.5 ммоль) и 2,4-диметилпиррола. Первый этап занял 7 дней. Элюент для колоночной хроматографии: PE/DCM 1:1, затем DCM.

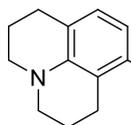
Выход 215 мг (30%), тёмно-зелёные кристаллы, т. пл. 295–297 °С (с разл.).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 1.23 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.58 (с, 3H, CH_3), 2.74 (с, 3H, CH_3), 3.45 (кв, $J = 7.00$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.26 (с, 1H, CH-pyrrolo), 6.57 (с, 1H, C(8)H), 6.73 (дд, $J = 9.50$ Гц, 1H, C(6)H), 7.00 (с, 1H, $\text{CH-pyrrolo}(2)$), 7.36 (м, $J = 7.30$ Гц, 2H, o, o' -H(Ph)), 7.49–7.53 (м, 3H, m, m', n -H(Ph)), 8.58 (д, $J = 9.50$ Гц, 1H, C(5)H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.58, 14.92, 15.45, 44.77, 98.4, 101.87, 109.11, 113.61, 124.77, 126.93, 127.93, 128.64, 128.86, 129.62, 133.35, 134.87, 137.21, 141.47, 146.99, 149.15, 150.37, 156.32, 159.23, 163.59.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2 [M]^+$: 485.2086; найдено: 485.2059.

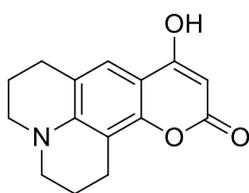
8-Гидроксиюлолидин (35)



3-аминофенол **34** (4.36 г, 40 ммоль) растворяют в DMF (25 мл), в полученный раствор добавляют 1-бром-3-хлорпропан (25.19 г, 160 ммоль) и гидрокарбонат натрия (13.44 г, 160 ммоль). Полученную смесь выдерживают при температуре 60 °С и постоянном перемешивании в течении 2-х суток в токе аргона. Затем реакционную смесь выливают в 300 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×80 мл). Органический слой отделяют и обрабатывают двумя порциями по 100 мл каждая водного раствора NaOH (10 % масс.). Раствор затем подкисляют 100 мл 0.5 н раствора серной кислоты и выпавший осадок белого цвета отфильтровывают и высушивают.

Выход 2.16 г (13 %), белые кристаллы, т.пл. 132–133 °С (лит. 126–130 °С [220]).

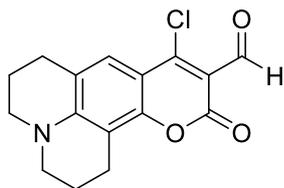
4-Гидроксипирано[3,2-g]юлолидин-2-он (3e)



8-Гидроксиюлолидин **35** (1.50 г, 7.98 ммоль) и дифенилмалонат (2.53 г, 9.97 ммоль) растворяют в свежеперегнанном безводном толуоле (10 мл), кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов до полной конверсии исходных веществ (ТСХ-контроль). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают толуолом.

Выход 1.5 г (54 %), серые кристаллы, т.пл. 260–261 °С (лит. 268–270 °С [221–222]).

3-Формил-4-хлорпирано[3,2-g]юлолидин-2-он (15e)



4-гидроксипирано[3,2-g]юлолидин-2-он **3e** (1.40 г, 4 ммоль) растворяют в DMF (25 мл) и к полученному раствору добавляют POCl_3 (0.5 мл, 5.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 24-х часов до полной конверсии исходных веществ (ТСХ-контроль) и выливают в 250 мл воды, в результате чего образуется суспензия красного цвета, в которой через некоторое время образуется осадок, который отфильтровывают и сушат на воздухе. Затем его растворяют в хлористом метиле (50 мл) и добавляют 20

мл изопропилового спирта, после чего из смеси отгоняют дихлорметан, образующийся осадок красного цвета отфильтровывают и высушивают. Фильтрат, содержащий целевое соединение, подвергают флэш-хроматографии на силикагеле ($h = 7$ см), в качестве элюента использовался хлористый метилен. К элюату было добавлено 6 мл этанола, полученный раствор упаривают, образовавшийся осадок красного цвета отфильтровывают и сушат (дополнительно выделено 0.19 г вещества).

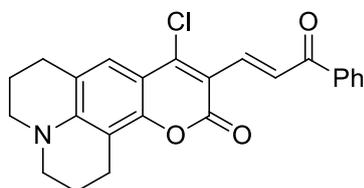
Выход 1.39 г (88 %), красные кристаллы, т.пл. 201 °С (с разл.).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.98–2.02 (м, 4Н, β, β' - CH_2), 2.79–2.88 (т, 4Н, γ, γ' - CH_2), 3.37–3.41 (т, 4Н, α, α' - CH_2), 7.42 (с, 1Н, С(5)Н), 10.25 (с, 1Н, СНО).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 19.43, 19.55, 20.40, 26.99, 49.45, 49.89, 105.05, 106.76, 109.07, 119.86, 124.35, 149.10, 150.86, 152.93, 159.64, 186.56.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ $[M+H]^+$: 304.0740; найдено: 304.0792.

(E)-4-Хлор-3-(3-оксо-4-фенилпроп-1-ен-1-ил)пирано[3,2-g]юлолидин-2-он (32e)



3-формил-4-хлорпирано[3,2-g]юлолидин-2-он **15e** (476 мг, 1.2 ммоль) растворяют в свежеперегнанном дихлорметане (10 мл) и к полученному раствору добавляют бензоилметилтрифенилфосфоран (985 мг, 2.16 ммоль).

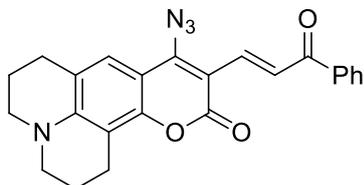
Смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 2-х суток. Затем смесь кипятят, по завершении реакции (ТСХ-контроль) отфильтровывают образовавшийся осадок красного цвета и промывают его этиловым спиртом.

Выход 551 мг (92 %), красные кристаллы, т.пл. 181–182 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.96–2.01 (м, 4Н, β, β' - CH_2), 2.79–2.92 (т, 4Н, γ, γ' - CH_2), 3.32–3.34 (т, 4Н, α, α' - CH_2), 7.34 (с, 1Н, С(5)Н), 7.51 (т, 2Н, $J = 7.30$ Гц, m, m' -H(Ph)), 7.57 (т, 1Н, $J = 7.30$ Гц, n -H(Ph)), 8.11 (д, 2Н, $J = 7.30$ Гц, o, o' -H(Ph)), 8.17 (д, 1Н, $J = 15.20$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 8.46 (д, 1Н, $J = 15.20$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 19.66, 19.69, 20.64, 27.08, 49.22, 49.63, 104.97, 107.08, 110.85, 119.17, 123.33, 124.32, 127.97, 128.09, 132.04, 135.52, 138.01, 147.36, 149.13, 150.71, 158.49, 190.27.

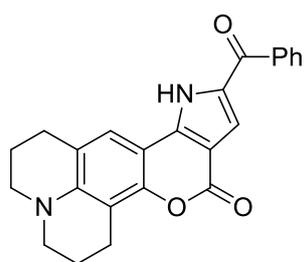
Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ $[M+H]^+$: 406.1210; найдено: 406.1261.

(E)-4-Азидо-3-(3-оксо-4-фенилпроп-1-ен-1-ил)пирано[3,2-g]юлолидин-2-он**(33e)**

(E)-4-хлор-3-(3-оксо-4-фенилпроп-1-ен-1-ил)пирано[3,2-g]юлолидин-2-он **32e** (370 мг, 0.74 ммоль) растворяют в ацетоне объёмом 75 мл и к полученной смеси добавляют азид натрия (76 мг, 1.17 ммоль). Смесь интенсивно перемешивают в течение 7 суток. После завершения реакции (ТСХ-контроль) осадок красного цвета отфильтровывают и промывают водой. Из маточного раствора добавлением воды также выделено некоторое количество осадка.

Выход 347 мг (93 %), светло-коричневый порошок, т. пл. 200 °С (с разл.).

2-Бензоил-6,7,8,10,11,12-гексагидропиридо[3,2,1-ij]пирроло[2',3':4,5]пирано[2,3-f]хинолин-4(1H)-он (29e)



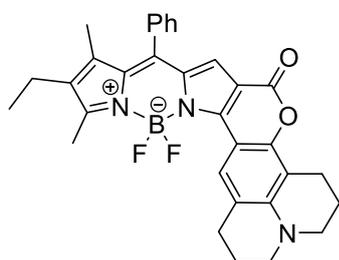
(E)-4-азидо-3-(3-оксо-4-фенилпроп-1-ен-1-ил)пирано[3,2-g]юлолидин-2-он **33e** (347 мг, 0.69 ммоль) вносят в безводный толуол объёмом 10 мл. Образовавшуюся суспензию при интенсивном перемешивании нагревают в течение двух часов. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают толуолом.

Выход 276 мг (84%), коричневый порошок, т.пл. = 326–330 °С.

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 1.87–1.91 (м, 4H, β,β'-CH₂), 2.71–2.76 (т, 4H, γ,γ'-CH₂), 3.18–3.26 (т, 4H, α,α'-CH₂), 7.09 (с, 1H, -pyrrolo), 7.47 (т, 2H, *J* = 7.30 Гц, *m*, *m*'-H(Ph)), 7.54 (т, 1H, *J* = 7.30 Гц, *n*-H(Ph)), 7.79 (д, 2H, *J* = 7.30 Гц, *o*, *o*'-H(Ph)), 8.02 (с, 1H, C(5)H), 12.73 (с, 1H, NH-).

¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 20.30, 20.63, 27.12, 48.81, 49.34, 100.16, 117.50, 117.51, 120.26, 122.19, 127.72, 128.18, 128.40, 128.47, 128.72, 131.75, 132.69, 137.79, 141.34, 144.58, 149.69, 158.37, 183.99, 184.63

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для C₂₄H₂₀N₂O₃ [M+H]⁺: 385.1522; найдено: 385.1590.

BODIPY 30e

К раствору 2-бензоил-6,7,8,10,11,12-гексагидропиридо[3,2,1-ij]пирроло[2',3':4,5]пирано[2,3-f]хинолин-4(1H)-она **29e** (303 мг, 0.6 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) добавляют 2,4-диметил-3-этилпиррол (74 мг, 0.6 ммоль) и оксихлорид фосфора

(56 мкл, 0.6 ммоль). Поскольку на протяжении двух дней не наблюдалось признаков протекания реакции (ТСХ-контроль), в реакционную смесь по порциям были добавлены соответствующий пиррол и оксихлорид фосфора, количество которых составило семикратный избыток от первоначальных количеств. Реакционную смесь весь период времени нагревали, а после полной конверсии исходного вещества (ТСХ-контроль) был добавлен триэтиламин (5.24 ммоль, 728 мкл), смесь перемешивали ещё в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляют эфират трёхфтористого бора (6.6 ммоль, 834 мкл). Поскольку по результатам ТСХ-контроля комплексообразования не наблюдалось, к реакционной смеси были ещё добавлены те же количества триэтиламина и эфирата трёхфтористого бора, реакционную смесь перемешивали в течение суток. По результатам протекания реакции раствор смешивали с водой, органический слой отделяли, выпаривали, полученное вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – PE/DCM, 3:1).

Выход 271 мг (84%), тёмно-зелёные кристаллы с блеском, т.пл. 288–289 °С (с разл.).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.06 (т, $J = 7.50$ Гц, 3H, CH_3), 1.50 (с, 3H, CH_3), 2.00–2.02 (м, 4H, β, β' - CH_2), 2.40 (кв, $J = 7.60$ Гц, 2H, CH_2), 2.73 (с, 3H, CH_3), 2.89–2.93 (т, 4H, γ, γ' - CH_2), 3.26–3.31 (т, 4H, α, α' - CH_2), 6.93 (с, 1H, CH-pyrrolo), 7.35 (м, $J = 7.20$ Гц, 2H, o, o' -H(Ph)), 7.49–7.52 (м, 3H, m, m', n -H(Ph)), 8.21 (с, 1H, C(5)H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73, 13.57, 16.72, 20.36, 20.59, 21.19, 27.42, 49.09, 49.68, 52.84, 107.05, 112.69, 117.96, 123.52, 125.39, 128.03, 128.51, 128.86, 133.39, 136.88, 139.34, 140.94, 145.00, 148.58, 150.64, 158.95, 162.94

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[M+H]^+$: 538.2477; найдено: 538.2513.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые производные кумарина, конденсированные по лактонному кольцу – фууро-, тиено- и пирролокумарины, содержащие электронодонорную диэтиламиногруппу в положении 7 кумаринового фрагмента и электроноакцепторные заместители в пятичленном цикле.

2. Разработаны эффективные методы получения ключевых интермедиатов для синтеза новых флуорофоров:

- 7-(диэтиламино)-4*H*-фууро[3,2-с]хромен-4-она;
- этилового эфира 7-(диэтиламино)-4-оксо-4*H*-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты;
- 2-бензоилхромено[4,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-она и его 7-замещённых аналогов;
- 3-формилкумарина и его производных.

3. Показано, что новые флуорофоры – производные фууро-, тиено- и пирролокумаринов обладают интенсивной флуоресценцией в растворителях различной полярности.

4. Впервые синтезированы BODIPY-красители, аннелированные с фрагментом кумарина. Новые красители имеют ценные фотофизические свойства в растворителе умеренной полярности (DCM): интенсивное поглощение ($5.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$), флуоресценцию в ближней ИК-области (697–706 нм) и большие Стоксовы сдвиги (95–100 нм) в сочетании с высокими квантовыми выходами (0.31–0.41). В растворителях высокой полярности максимум полосы испускания достигает 750 нм, обеспечивая Стоксов сдвиг до 3150 см^{-1} .

5. Производные BODIPY-красителей, аннелированные с кумариновым фрагментом, содержащим гидроксид- или диэтиламиногруппу в положении 7, показали противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (штаммы H1N1 и H3N2), а также в отношении цитомегаловируса и могут рассматриваться в качестве соединений-лидеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецова Н. А., Калия О. Л. Фотохимия кумаринов //Успехи химии. – 1992. – Т. 61. – № 7. – С. 1243-1267.
2. Fischer A., Cremer C., Stelzer E. H. K. Fluorescence of coumarins and xanthenes after two-photon absorption with a pulsed titanium–sapphire laser //Applied optics. – 1995. – Т. 34. – № 12. – С. 1989-2003.
3. Takadate, A., Masuda, T., Murata, C., Tanaka, T., Irikura, M., Goya, S. Fluorescence Characteristics of Methoxycoumarins as Novel Fluorophores // Analytical Sciences. – 1995. – Т. 11. – № 1. – P. 97.
4. Christie R. M., Lui C. H. Studies of fluorescent dyes: part 2. An investigation of the synthesis and electronic spectral properties of substituted 3-(2'-benzimidazolyl) coumarins //Dyes and pigments. – 2000. – Т. 47. – № 1-2. – С. 79-89.
5. Reynolds G. A., Drexhage K. H. New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers //Optics Communications. – 1975. – Т. 13. – № 3. – С. 222-225.
6. Liu X. et al. Molecular origins of optoelectronic properties in coumarin dyes: toward designer solar cell and laser applications //The Journal of Physical Chemistry A. – 2011. – Т. 116. – № 1. – С. 727-737.
7. Liu X., Xu Z., Cole J. M. Molecular design of UV–vis absorption and emission properties in organic fluorophores: toward larger bathochromic shifts, enhanced molar extinction coefficients, and greater stokes shifts //The Journal of Physical Chemistry C. – 2013. – Т. 117. – № 32. – С. 16584-16595.
8. Trenor S. R. et al. Coumarins in polymers: from light harvesting to photo-cross-linkable tissue scaffolds //Chemical reviews. – 2004. – Т. 104. – № 6. – С. 3059-3078.
9. Wang Z. S. et al. Molecular design of coumarin dyes for stable and efficient organic dye-sensitized solar cells //The Journal of Physical Chemistry C. – 2008. – Т. 112. – № 43. – С. 17011-17017.
10. Welser K. et al. Protease responsive nanoprobe with tethered fluorogenic peptidyl 3-aryl coumarin substrates //Chemical Communications. – 2009. – № 6. – С. 671-673.

11. Khilya V. P. et al. UV/vis absorption and fluorescence spectroscopic study of some new 4-hydroxy-7-methoxycoumarin derivatives. Part I: Effect of substitution by a benzo-1,4-dioxanyl or an ethyl furoate group in the 3-position //New Journal of Chemistry. – 1999. – T. 23. – № 9. – C. 923-927.
12. Christie R. M., Lui C. H. Studies of fluorescent dyes: part 2. An investigation of the synthesis and electronic spectral properties of substituted 3-(2'-benzimidazolyl) coumarins //Dyes and pigments. – 2000. – T. 47. – № 1-2. – C. 79-89.
13. Ayyangar N. R., Srinivasan K. V., Daniel T. Polycyclic compounds Part VII. Synthesis laser characteristics and dyeing behaviour of 7-diethylamino-2H-1-benzopyran-2-ones //Dyes and pigments. – 1991. – T. 16. – № 3. – C. 197-204.
14. Brackman U. Lamdachrome Laser Dyes Data Sheets. – 1997.
15. Borges F., Milhazes N., Santana L, Uriarte E.. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity //Current medicinal chemistry. – 2005. – T. 12. – № 8. – C. 887-916.
16. Darbarwar M., Sundaramurthy V. Synthesis of coumarins with 3: 4-fused ring systems and their physiological activity //Synthesis. – 1982. – T. 1982. – № 05. – C. 337-388.
17. Kirkiacharian S., Thanh Yhuy D., Sicsic S., Bakhchinian R., Kurkjan R., Tonnaire T. Structure–activity relationships of some 3-substituted-4-hydroxycoumarins as HIV-1 protease inhibitors //Il Farmaco. – 2002. – T. 57. – № 9. – C. 703-708.
18. Caffieri S. Furocoumarin photolysis: chemical and biological aspects //Photochemical & Photobiological Sciences. – 2002. – T. 1. – № 3. – C. 149-157.
19. Salvador A. et al. Induction of erythroid differentiation and increased globin mRNA production with furocoumarins and their photoproducts //Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2013. – T. 121. – C. 57-66.
20. Bethea D. et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine //Journal of dermatological science. – 1999. – T. 19. – № 2. – C. 78-88.
21. Srikrishna D., Godugu C., Dubey P. K. A Review on Pharmacological properties of Coumarins //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2018. – T. 18. – № 2. – C. 113-141.
22. Trkovnik, M., Djudjic, R., Tabakovic, I., Kules, M. Syntheses of furo-, pyrrolo- and thieno[3,2-c]coumarins // Organic Preparations and Procedures International. – 1982. – 14. – P. 21.

23. Risitano, F.; Grassi, G.; Foti, F.; Bilardo, C. A convenient synthesis of furo[3,2-c]coumarins by a tandem alkylation/intramolecular aldolisation reaction // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – 42. – P. 3503.
24. Al-Sehemi, A. G., El-Gogary, S. R. Synthesis and photooxygenation of furo[3,2-c]coumarin derivatives as antibacterial and DNA intercalating agent // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2012. – 30. – № 2. – P. 316.
25. Kolos, N. N.; Gozalishvili, L. L.; Sivokon, E. N.; Knyazeva, I. V. Reaction of 4-hydroxycoumarin with arylglyoxals and ureas // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – 45. – № 1. – P. 119.
26. Chen, Z., Bi, J., Su, W. A Novel method for one-pot synthesis of furo[3,2-c]coumarin derivatives from 4-hydroxycoumarin and arylglyoxal under microwave irradiation // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2012. – 30. – № 8. – P. 1845.
27. Prakash, O., Wadhwa, D., Hussain, K., Kumar, R. [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene in organic synthesis: a facile synthesis of furo[3,2-c]coumarins using α -tosyloxyketones // *Synthetic Communications*. – 2012. – 42. – № 20. – P. 2947.
28. Zhang, R., Xu, Z., Yin, W., Liu, P., Zhang, W. Microwave-assisted synthesis and antifungal activities of polysubstituted furo[3,2-c]chromen-4-ones and 7,8,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-c]chromen-6-ones // *Synthetic Communications*. – 2014. – 44. – № 22. – P. 3257.
29. Dong, Y., Shi, Q., Liu, Y.N., Wang, X., Bastow, K.F., Lee, K.H. Antitumor agents. 266. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-(furan-2-yl)naphthalen-1-ol derivatives as potent and selective antibreast cancer agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – 52. – № 11. – P. 3586.
30. Zhang, M.-Z., Zhang, R.-R., Wang, J.-Q., Yu, X., Zhang, Y.-L., Wang, Q.-Q., Zhang, W.-H. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of novel fused Osthole derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – 124. – P. 10.
31. Os'kina, I.A., Tikhonov, A.Ya., Bagryanskaya, I.Yu., Gatilov, Yu.V., Fedorova, O.S. Reaction of 4-hydroxycoumarin with 2-acetyloxiranes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – 49. – № 10. – P. 1497.
32. Karami, B., Khodabakhshi, S., Eskandari, K. Regiospecific synthesis of novel furo[4,5-c]coumarins in a one-pot reaction // *Synlett*. – 2013. – 24. – № 8. – P. 998.

33. Ahluwalia, V.K., Adhikari, R., Singh, R.P. An efficient one pot synthesis of 2,3-diphenyl-4(H)oxofuro(3,2-c)(1)benzopyrans // *Synthetic Communications*. – 1985. – 15. – № 13. – P. 1191.
34. Brahmabhatt, D. I., Hirani, B. R., Pandya, S. U., Pandya, U. R. Synthesis of some 3-arylfuro[3,2-c] coumarins // *Indian Journal of Chemistry*. – 2000. – 39B. – P. 233.
35. Singh, S., Srivastava, A., Mobin, S.M., Samanta, S. A remarkable solvent effect on the reaction of 4-hydroxycoumarin with (E)-3-aryl-2-nitroprop-2-enol: Facile synthesis of highly substituted furo/pyrano[3,2-c]chromenes // *RSC Advances*. – 2015. – 5. – № 7. – P. 5010.
36. Ghosh, M., Hajra, A. DABCO-Promoted one-pot facile synthesis of angularly fused furoquinolinones and furocoumarins // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – № 35. – P. 7836.
37. Lee, C.-J., Jang, Y.-J., Wu, Z.-Z., Lin, W. Preparation of functional phosphorus zwitterions from activated alkanes, aldehydes, and tributylphosphine: synthesis of polysubstituted furo[3,2-c]coumarins // *Organic Letters*. – 2012. – 14. – № 7. – P. 1906.
38. Yang, S.-M., Wang, C.-Y., Lin, C.-K., Karanam, P., Reddy, G.M., Tsai, Y.-L., Lin, W. Diversity-oriented synthesis of furo[3,2-c]coumarins and benzofuranyl chromenones through chemoselective acylation/Wittig reaction // *Angewandte Chemie. International Edition*. – 2018. – 57. – P. 1668.
39. Lee, C.-J., Tsai, C.-C., Hong, S.-H., Chang, G.-H., Yang, M.-C., Möhlmann, L., Lin, W. Preparation of furo[3,2-c]coumarins from 3-cinnamoyl-4-hydroxy-2H-chromen-2-ones and acyl chlorides: a Bu₃P-mediated C-acylation/cyclization sequence // *Angewandte Chemie. International Edition*. – 2015. – 54. – № 9. – P. 8502.
40. Miao, C.-B., Liu, R., Sun, Y.-F., Sun, X.-Q., Yang, H.-T. Base-controlled selective construction of polysubstituted dihydrofuran and furan derivatives through an I₂-mediated cyclization // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – 58. – № 6. – P. 541.
41. Cheng, G., Hu, Y. Two efficient cascade reactions to synthesize substituted furocoumarins // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – 5. – № 12. – P. 4732.
42. Cheng, G., Hu, Y. One-pot synthesis of furocoumarins through cascade addition-cyclization-oxidation // *Chemical Communications*. – 2007. – P. 3285.
43. Zhang, W. L., Yue, S. N., Shen, Y. M., Hu, H. Y., Meng, Q.-H., Wu, H., Liu, Y. Copper(II) bromide-catalyzed intramolecular decarboxylative functionalization to form

C(sp³)-O bond for the synthesis of furo[3,2-c]coumarins // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – 13. – № 12. – P. 3602.

44. Tan, X.-C., Zhao, H.-Y., Pan, Y.-M., Wu, N., Wang, H.-S., Chen, Z.-F. Atom-economical chemoselective synthesis of furocoumarins via cascade palladium catalyzed oxidative alkoxylation of 4-oxohydrocoumarins and alkenes // *RSC Advances*. – 2015. – 5. – № 7. – P. 4972.

45. Ponra, S., Gohain, M., van Tonder, J.H., Bezuidenhout, B.C.B. Al(OTf)₃-Catalyzed preparation of 4-hydroxy-3-propargylic coumarins and subsequent regioselective cyclization towards furo-or pyrano[3,2-c]coumarins // *Synlett*. – 2015. – 26. – № 6. – P. 745.

46. Dada, R., Pareek, A., Singh, G. A calcium catalysed regioselective (5-exo dig) tandem process for the synthesis of fully substituted furans // *RSC Advances*. – 2016. – 6. – № 34. – P. 28865.

47. Lee, K.Y., Kim, J. H. Patent KR101504189. Kangwon National University Academic Foundation, 2015. – 20 P.

48. Chen, L., Li, Y., Xu, M.H. One-pot synthesis of furocoumarins via sequential Pd/Cu-catalyzed alkynylation and intramolecular hydroalkoxylation // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2010. – 8. – № 13. – P. 3073.

49. Zareai, Z., Khoobi, M., Ramazani, A., Foroumadi, A., Souldozi, A., Slepokura, K., Lis, T., Shafiee, A. Synthesis of functionalized furo[3,2-c]coumarins via a one-pot oxidative pseudo three-component reaction in poly(ethylene glycol) // *Tetrahedron*. – 2012. – 68. – № 33. – P. 6721.

50. Kolita, S., Borah, P., Naidu, P.S., Bhuyan, P.J. DMSO and iodine mediated reaction of 4-hydroxycoumarins and aldehydes/aryl methyl ketones: synthesis of furo[3,2-c]coumarins // *Tetrahedron*. – 2016. – 72. – № 4. – P. 532.

51. Kumar, M., Bagchi, S., Sharma, A. Vinyl esters as effective acetaldehyde surrogates in [4+ 1] cycloaddition based multicomponent cascade // *RSC Advances*. – 2015. – 5. – № 66. – P. 53592.

52. Zhou, Z., Liu, H., Li, Y., Liu, J., Li, Y., Liu, J., Yao, J., Wang, C. Novel synthesis of substituted furo[3,2-c]chromen-4-ones via four-component reaction from substituted nitrostyrenes, aromatic aldehydes, coumarins, and ammonium acetate // *ACS Combinatorial Science*. – 2013. – 15. – № 7. – P. 363.

53. Zhu, X., Xu, X.-P., Sun, C., Chen, T., Shen, Z.-L., Ji, S.-J. I-MCR-Ullmann cascade toward furo[2,3-b]indole scaffold // *Tetrahedron*. – 2011. – 67. – № 34. – P. 6375.
54. Wu J. General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of furo-[3,2-c]chromen-4-ones // *Chemistry Letters*. – 2006. – 35. – № 1. – P. 118.
55. Beerappa, M., Shivashankar, K. One-pot three-component synthesis of furan-based heterocycles from benzyl halides // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2017. – 54. – № 4. – P. 2197.
56. Heindel, N.D., Minatelli, J.A., Harris, D. Salicylidene-thiolactone rearrangement. A direct synthesis of 4H-2-arylthieno[3,2-c][1]benzopyran-4-ones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1977. – 42. – № 8. – P. 1465.
57. James, C.A., Coelho A.L., Gevaert, M., Forgiione, P., Snieckus, V. Combined directed ortho and remote metalation– Suzuki cross-coupling strategies. Efficient synthesis of heteroaryl-fused benzopyranones from biaryl O-carbamates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – 74. – № 11. – P. 4094.
58. Weißenfels, M., Hantschmann, A., Steinführer, T., Birkner, E. Synthese und Eigenschaften von 7-substituierten Thieno[3, 2-c]cumarin-2-carbonsäureestern // *Zeitschrift für Chemie*. – 1989. – 29. – № 5. – P. 166.
59. El-Dean, A.M.K., Zaki, R.M., Geies, A.A., Radwan, S.M., Tolba, M.S. Synthesis and antimicrobial activity of new heterocyclic compounds containing thieno[3,2-c]coumarin and pyrazolo[4,3-c]coumarin frameworks // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2013. – 39. – № 5. – P. 553.
60. Iaroshenko, V.O., Erben, F., Mkrtchyan, S., Hakobyan, A., Vilches-Herrera, M., Dudkin, S., Bunescu, A., Villinger, A., Sosnovskikh, V.Ya., Langer, P. 4-Chloro-3-(trifluoroacetyl)-and 4-chloro-3-(methoxalyl) coumarins as novel and efficient building blocks for the regioselective synthesis of 3,4-fused coumarins // *Tetrahedron*. – 2011. – 67. – № 41. – P. 7946.
61. Colotta, V., Cecchi, L., Melani, F., Filacchioni, G., Martini, C., Giannaccini, G., Lucacchini, A. Tricyclic heteroaromatic systems. [1]Benzopyranopyrrol-4-ones and [1]benzopyrano-1,2,3-triazol-4-ones as benzodiazepine receptor ligands. synthesis and structure-activity relationships // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1990. – 33. – P. 2646.
62. Alberola, Á. Alvaro, R., Andres, J.M., Calvo, B., Gonzalez, A. Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-4(1H)-ones from 4-chlorocoumarin // *Synthesis*. – 1994. – № 03. – P. 279.

63. Alberola, A., Alvaro, R., González Ortega, A., Sabada, M.L., Sañudo, M.C. Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-4(1H)-ones from N(α)-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl) Weinreb α -aminoamides // *Tetrahedron*. – 1999. – 55. – № 46. – P. 13211.
64. Alberola, A., Calvo, L., González Ortega, A., Encabo, A.P., Sañudo, M.C. Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-4(1H)-ones from 4-chloro-3-formylcoumarin // *Synthesis*. – 2001. – № 13. – P. 1941.
65. Liao, Y.-X., Kuo, P.-Y., Yang, D.-Y. Efficient synthesis of trisubstituted [1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-4(1H)-one derivatives from 4-hydroxycoumarin // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – 44. – № 8. – P. 1599.
66. Lin, C. H., Yang, D. Y. Synthesis of coumarin/pyrrole-fused heterocycles and their photochemical and redox-switching properties // *Organic Letters*. – 2013. – 15. – № 11. – P. 2802.
67. Majumdar, K. C., Samanta, S. K. Synthesis of bioactive heterocycles: tandem reaction of 4-N-(4'-aryloxybut-2'-ynyl), N-methylaminocoumarin with 3-chloroperoxybenzoic acid // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – 43. – № 11. – P. 2119.
68. Peng, S., Wang, L., Huang, J., Sun, S., Guo, H., Wang, J. Palladium-catalyzed oxidative annulation via C-H/N-H functionalization: access to substituted pyrroles // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – 355. – № 13. – P. 2550.
69. Bashiardes, G., Safir, I., Barbot, F., Laduranty, J. A new method for the synthesis of plurisubstituted pyrroles // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – 44. – № 46. – P. 8417.
70. Majumdar, K.C., Khan, A. T., Das, D.P. Facile regioselective synthesis of 2-methyl furo[3,2-c][1]benzopyran-4-one and 2-methyl furo[2,3-c][1]benzopyran-4-one // *Synthetic Communications*. – 1989. – 19. – № 5-6. – P. 917.
71. Shah, R.R., Trivedi, K.N. Studies in 3-hydroxycoumarins. Part III. Unusual Claisen migration of 3-prenyloxy and 3-(1',1'-dimethylpropargyloxy)coumarin derivatives // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. – 1981. – 20B. – № 3. – P. 210.
72. Majumdar, K.C., De, R.N., Khan, A.T., Chattopadhyay, S.K., Dey, K., Patrabt, A. Studies of [3,3]sigmatropic rearrangements: Rearrangement of 3-(4-p-tolyloxybut-2-ynyloxy)[1]benzopyran-2-one // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1988. – № 12. – P. 777.

73. Majumdar, K.C., De, R. Studies in [3,3]sigmatropic rearrangement: Regioselective synthesis of 1-aryloxymethylpyrano[2,3-c][1]benzopyran-5(3H)-one and 1-aryloxymethyl-2-methylfuro[2,3-c][1]benzopyran-4-one // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 1. – 1989. – 11. – P. 1901.
74. Raghu, R.S., Krupadanam, G.L.D., Srimannarayana, G. Synthesis of 2-methyl-9-oxo-9H-furo[2,3-c]benzopyrans and 2-methyl-3H,4H[1]benzopyrano[3,4-b]pyrrol-4-ones. // *Synthetic Communications*. – 1998. – 28. – № 13. – P. 2421.
75. Ahluwalia, V.K., Gupta, M.C., Mehta, S. A study of cinnamylation of 9-hydroxycoumarins // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. – 1979. – 17B. – № 4. – P. 333.
76. Mitra, J., Mitra, A.K. Palladium in organic synthesis: Part III - Palladium(II) assisted cyclization of hydroxyallylcoumarins // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. – 1994. – 33B. – № 3. – P. 276.
77. Mitra, J., Mitra, A.K. Palladium(II) catalyzed oxidation reactions of coumarin derivatives // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. – 1992. – 31B. – № 10. – P. 693.
78. Iaroshenko, V.O., Ali, S., Mkrtchyan, S., Gevorgyan, A., Babar, T. M., Semeniuchenko, V., Hassan, Z., Villinger, A., Langer, P. Design and synthesis of condensed thienocoumarins by Suzuki–Miyaura reaction/lactonization tandem protocol // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – 53. – P. 7135.
79. Shyyka, O.Ya., Martyak, R.L., Tupyshak, M.A., Pokhodylo, N.T., Obushak, M.D. Facile synthetic route to benzo[c]chromenones and thieno[2,3-c]chromenones // *Synthetic Communications*. – 2017. – 47. – № 24. – P. 2399.
80. Dai, J.-J., Xu, W.-T., Wu, Y.-D., Zhang, W.-M., Gong, Y., He, X.-P., Zhang, X.-Q., Xu, H.-J. Silver-catalyzed C(sp²)-H functionalization/C-O cyclization reaction at room temperature // *Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – 80. – P. 911.
81. Minisci, F., Bernardi, R., Bertini, F., Galli, R., Perchinummo, M. Nucleophilic character of alkyl radicals - VI : A new convenient selective alkylation of heteroaromatic bases // *Tetrahedron*. – 1971. – 27. – P. 3575.
82. Vishnumurthy, K., Makriyannis, A. Novel and efficient one-step parallel synthesis of dibenzopyranones via Suzuki-Miyaura cross coupling // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – 12. – P. 664.

83. Hurtley, W.R.H. Replacement of halogen in orthobromo-benzoic acid // *Journal of the Chemical Society*. – 1929. – P. 1870.
84. Krzeszewski, M., Vakuliuk, O., Gryko, D.T. Color-tunable fluorescent dyes based on benzo[c]coumarin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – P. 5631.
85. Yang, W., Wang, S., Zhang, Q., Liu, Q., Xu, X. Rh(III)-catalyzed oxidative C–H bond arylation with hydroquinones: sustainable synthesis of dibenzo[b,d]pyran-6-ones and benzo[d]naphtho[1,2-b]pyran-6-ones // *Chemical Communications*. – 2015. – 51. – P. 661.
86. Pan, L., Dong, J., Xie, D., Li, Y., Liu, Q. Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-dibenzopyranones with rhodium (III)-catalyzed formal anti-Michael addition as key step // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – 360. – P. 958.
87. Sosnovskikh, V.Ya., Usachev, B.I., Sevenard, D.V., Roschenthaler, G.-V. Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-1,2-dihydro-4H-thieno[2,3-c]chromen-4-ones and 2-(trifluoromethyl)-4H-thieno[2,3-c]chromen-4-ones from 2-trifluoromethylchromones and ethyl mercaptoacetate // *Tetrahedron*. – 2003. – 59. – P. 2625.
88. Сосновских, В.Я., Усачев, Б.И. Взаимодействие 2-трифторметилхромонов с алкилмеркаптоацетатами – новая редокс-реакция с широкими синтетическими возможностями // *Труды Второй Международной конференции "Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов"*. Москва. 14–17 октября 2003.
89. Yang, Y., Qi, X., Liu, R., Heab, Q., Yang, C. One-pot transition-metal-free cascade synthesis of thieno[2,3-c]coumarins from chromones // *RSC Advances*. – 2016. – 6. – P. 103895.
90. Axford, L.C., Holden, K.E., Hasse, K., Banwell, M.G., Steglich, W., Wagler, J., Willis, A.C. Attempts to mimic key bond-forming events associated with the proposed biogenesis of the pentacyclic lamellarins // *Australian Journal of Chemistry*. – 2008. – 61. – P. 80.
91. Khan, M.A., De Brito Morley, M.L. Condensed benzopyrans III. 3H,4H[1]benzopyrano[3,4-b]pyrrol-4-ones. // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 1978. – 15. – P. 1399.
92. Majumdar, K.C, Chattopadhyay, B. Amino-Claisen versus oxy-Claisen rearrangement: Regioselective synthesis of pyrrolocoumarin derivatives // *Synthesis*. – 2008. – № 6. – P. 921.
93. Vidadala, S.R., Waldmann, H. One-pot synthesis of a natural product inspired pyrrolocoumarine compound collection by means of an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition as key step // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – 56. – P. 3358.

94. Chen, L., Xu, M.A. New approach to pyrrolocoumarin derivatives by palladium-catalyzed reactions: Expedient construction of polycyclic lamellarin scaffold. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009. – 351. – P. 2005.
95. Takagi, K., Tanaka, M., Murakami, Y., Ogura, K., Ishii, K., Morita, H., Aotsuka, T. Synthesis of nitro and amino N-heterocycles via ring transformation of 2-ethyl-3-nitrochromone // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1987. – 24. – P. 1003.
96. Wang, Z., Xue, L., He, Y., Weng, L., Fang, L. Access to functionalized 3H-pyrrolo[2,3-c]quinolin-4(5H)-ones and thieno[2,3-c]quinolin-4(5H)-ones via domino reaction of 4-alkynyl-3-bromoquinolin-2(1H)-ones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – 79. – № 20. – P. 9628.
97. Ngo, T.N., Akrawi, O.A., Dang, T.T., Villinger, A., Langer, P. Synthesis of pyrrolocoumarins via Pd-catalyzed domino C–N coupling/hydroamination reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – 56. – P. 86.
98. Fatunsin, O., Iaroshenko, V.O., Dudkin, S., Shkooor, M., Volochnyuk, D., Gevorgyan, A., Langer, P. Synthesis of chromeno[3,4-b]pyrrol-4(3H)-ones by cyclocondensation of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)buta-1,3-dienes with 4-chloro-3-nitrocoumarin // *Synlett*. – 2010. – № 10. – P. 1533.
99. Zeeshan, M., Iaroshenko, V.O., Dudkin, S., Volochnyuk, D.M., Langer, P. Synthesis of chromeno[3,4-b]pyrrol-4(3H)-ones by cyclocondensation of 1,3-dicarbonyl compounds with 4-chloro-3-nitrocoumarin // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – 51. – P. 3897.
100. Haas, G., Stanton, J. L., Winkler, T. The synthesis of heteroaromatic nitro compounds from 3-nitrochromone // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1981. – 18. – P. 619.
101. Soman, S.S., Thaker, T.H., Rajput, R.A. Novel synthesis and cytotoxic activity of some chromeno[3,4-b]pyrrol-4(3H)-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2011. – 46. – P. 1514.
102. Yang, X., Chen, Z., Zhong, W. Synthesis of chromeno[3,4-b]pyrrol-4(3H)-ones through the domino cyclization of 3-aminocoumarins with arylglyoxal monohydrates. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – P. 2258.
103. Brahmabhatt, D.I., Gajera, J.M., Patel, C.N, Pandya, V.P., Pandya U.R. First synthesis of furo[3,4-c]coumarins // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2006. – 43. – P. 1699.

104. Imanieh, H., Sarlak, M., Amanpour, T., Bazgir, A. An efficient synthesis of furo[3,4-c]coumarins via the reaction of salicylaldehydes, β -ketoesters and isocyanides // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2013. – 10. – № 5. – P. 851.
105. Jang, Y.-J., Syu, S., Chen, Y.-J., Yang, M.-C., Lin, W. Syntheses of furo[3,4-c]coumarins and related furyl coumarin derivatives via intramolecular Wittig reactions // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – 10. – P. 843.
106. Gewald, K. Zur Reaktion von α -Oxo-mercaptanen mit Nitrilen // *Angewandte Chemie*. – 1961. – 73. – P. 114.
107. Gewald K. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VII. 2-Amino-thiophene aus α -Oxo-mercaptanen und methylenaktiven Nitrilen // *Chemische Berichte*. – 1965. – 98. – P. 3571.
108. Ried, W., Nyiondi-Bonguen, E. Über die gemeinsame Einwirkung von Schwefel und methylenaktiven Nitrilen oder Ammoniak auf 2-Hydroxyacetophenon // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1973. – P. 134.
198. Al-Omran, F. A new C-1 alkylation reaction of 3-amino-7-hydroxy-4H-thieno[3,4-C][1]benzopyran-4-one // *Sulfur Letters*. – 2000. – 23. – № 6. – P. 275.
110. Al-Omran, F., Abdel Khalik, M.M., Al-Awadhi, H., Elnagdi, M.H. Reactivity of condensed thiophenes in the Diels-Alder reaction: The reactivity of 3-aminothieno [3,4:3',4'] benzo [b] pyranone; 3-aminothieno [3,4-c] quinoline and of 5-amino-7-substituted thieno [3,4-d] pyridazinone toward electron-poor olefins and acetylenes // *Tetrahedron*. – 1996. – 52. – № 36. – P. 11915.
111. Fondjo, E.S., Doöpp, D., Henkel, G. Reactions of some anellated 2-aminothiophenes with electron poor acetylenes // *Tetrahedron*. – 2006. – 62. – P. 7121.
112. Fogue, P. S., Lunga, P. K., Fondjo, E. S., Tamokou, J. D. D., Thaddee, B., Tsemeugne, J., Tchapi, A. T., Kuate, J.-R. Substituted 2-aminothiophenes: antifungal activities and effect on *Microsporium gypseum* protein profile // *Mycoses*. – 2012. – 55. – P. 310.
113. Loh, C.C.J, Schmid, M., Peters, B., Fang, X., Lautens, M. Exploiting distal reactivity of coumarins: A rhodium-catalyzed vinylogous asymmetric ring-opening reaction // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – 55. – P. 4600.
114. Xu, H., Laraia, L., Schneider, L., Louven, K., Strohmam, C., Antonchick, A.P., Waldmann, H. Highly enantioselective catalytic vinylogous propargylation of coumarins yields a class of autophagy inhibitors // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – 56. – P. 11232.

115. Kim, J.E., Lee, J., Yun, H., Baek, Y., Lee, P.H. Rhodium-catalyzed intramolecular transannulation reaction of alkynyl thiadiazole enabled 5,n-fused thiophenes // *Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – 82. – № 3. – P. 1437.
116. Al-Mousawi, S. M., El-Asasery, M. A. Synthesis of some monoazo disperse dyes derived from aminothienochromene // *Molecules*. – 2013. – 18. – P. 8837.
117. Kayal, S., Mukherjee S. Catalytic enantioselective vinylogous allylic alkylation of coumarins // *Organic Letters*. – 2017. – 19. – P. 4944.
118. Alzaydi, K.M., Abojabal, N.S., Elnagdi, M.H. Multicomponent reactions in Q-TubesTM: one-pot synthesis of benzo[c]chromen-6-one and phenanthridin-6(5H)-one derivatives in a four-component reaction // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – 57. – P. 3596.
119. Grigg, R., Vipond, D. 4-Phenylsulphinyl- and 4-phenylsulphonyl-coumarins as 2-components in cycloaddition reactions // *Tetrahedron*. – 1989. – 45. – № 23. – P. 7587.
120. Faty, R.A.M., Mourad, A.K., Abd Elmotaleb, R.M., Radewan, R.M. Synthesis, antibacterial activity, and fluorescence properties of a novel series from [2,4-dioxochromen-3(4H)methyl]amino acid // *Research on Chemical Intermediates*. – 2018. – 44. – P. 1551.
121. Alizadeh, A., Ghanbaripour, R., Zhu, L.-G. An approach to the synthesis of 2-acylchromeno[3,4-c]pyrrol-4(2H)-one derivatives via a sequential three-component reaction // *Synlett*. – 2013. – 24. – P. 2124.
122. Xue, S., Yao, J., Liu, J., Wang, L., Liua, X., Wang, C. Three-component reaction between substituted 2-(2-nitrovinyl)-phenols, acetylenedicarboxylate and amines: diversity-oriented synthesis of novel pyrrolo[3,4-c]coumarins // *RSC Advances*. – 2016. – 6. – P. 1700.
123. Kim, J.H., Choi, S.Y., Bouffard, J., Lee, S. Tandem one-pot synthesis of polysubstituted NH-pyrroles involving the palladium-catalyzed intramolecular oxidative amination of the zinc bromide complex of β -enamino esters // *Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – 79. – № 19. – P. 9253.
124. Chen Y. S. et al. Structure, reactivity, and application of some triketone derivatives // *Tetrahedron*. – 2006. – T. 62. – № 40. – C. 9410-9416.
125. Jabin I. et al. Reaction of cyclohexanone benzylimines with ethylidenemalonate diesters. Diphenyl 2-ethylidenemalonate: a highly electrophilic synthetic equivalent of crotonic esters // *The Journal of organic chemistry*. – 2001. – T. 66. – № 1. – C. 256-261.

126. Wolfbeis O. S. Darstellung und Fluoreszenzspektren von 7-Dialkylamino-4-Hydroxycumarinen //Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly. – 1977. – T. 108. – № 3. – C. 499-504.
127. Knierzinger A., Wolfbeis O. S. Syntheses of fluorescent dyes. IX. New 4-hydroxycoumarins, 4-hydroxy-2-quinolones, 2H, 5H-Pyrano [3, 2-c] benzopyran-2, 5-diones and 2H, 5H-Pyrano [3, 2-c] quinoline-2, 5-diones //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1980. – T. 17. – № 2. – C. 225-229.
128. Majumdar K. C., Bhattacharyya T. Regioselective synthesis of furo [3, 2-c][1] benzopyran-4-one and furo [3, 2-c] quinolin-4-one //Journal of Chemical Research, Synopses. – 1997. – № 7. – C. 244-245.
129. Bisagni M., Buu-Hoi N. P., Royer R. Oxygen heterocycles. Part III. The reactivity of Benzofuran and 2-alkylbenzofurans //Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1955. – C. 3688-3693.
130. Podea P. V. et al. Chemoenzymatic preparation of enantiopure L-benzofuranyl-and L-benzo [b] thiophenyl alanines //Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – T. 19. – № 4. – C. 500-511.
131. Boutagy J., Thomas R. Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions //Chemical reviews. – 1974. – T. 74. – № 1. – C. 87-99.
132. Edmonds M., Abell A. The Wittig Reaction //Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications. – 2004. – C. 1-17.
133. Moorthy S. R., Sundaramurthy V., Subba Rao N. V. Synthesis of 4-chloro-3-formylcoumarins and of some coumarino(3,4-D)isoxazoles and coumarino(3,4-D)pyrazoles derived from them //Chemischer Informationsdienst. – 1974. – T. 5. – № 6.
134. Strakova I. et al. Reactions of 4-chloro-3-formylcoumarin with arylhydrazines //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – T. 39. – № 12. – C. 1608-1616.
135. Heber D., Ivanov I. C., Karagiosov S. K. The Vilsmeier reaction in the synthesis of 3-substituted[1]benzopyrano[4,3-b]pyridin-5-ones. An unusual pyridine ring closure //Journal of heterocyclic chemistry. – 1995. – T. 32. – № 2. – C. 505-509.
136. Brown M. S., Rapoport H. The reduction of esters with sodium borohydride //The Journal of Organic Chemistry. – 1963. – T. 28. – № 11. – C. 3261-3263.

137. Sasaki N. A., Hashimoto C., Potier P. A novel approach to the synthesis of optically pure non protein α -amino acids in both L and D configurations from L-serine //Tetrahedron letters. – 1987. – T. 28. – № 48. – C. 6069-6072.
138. Van Staveren C. J. et al. Synthetic molecular receptors for urea. Macrocyclic ligands with intraannular acidic groups and the complexes with urea //Journal of the American Chemical Society. – 1988. – T. 110. – № 24. – C. 8134-8144.
139. Minami N., Kijima S. Reduction of *o*-Hydroxyaromatic Carboxylic Acids through Ethoxycarbonyl-Derivatives with Sodium Borohydride //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1979. – T. 27. – № 3. – C. 816-820.
140. Itaya T. et al. Syntheses and absolute configurations of the cytokinins 1'-methylzeatin and its 9-riboside //Tetrahedron letters. – 1986. – T. 27. – № 52. – C. 6349-6352.
141. Perron Y. G. et al. Derivatives of 6-Aminopenicillanic Acid. V. Synthesis of 6-Aminopenicillanyl Alcohol and Certain Derivatives1 //Journal of medicinal chemistry. – 1964. – T. 7. – № 4. – C. 483-487.
142. Bai H. et al. Fluorescent polarity probes for identifying bovine serum albumin: Amplification effect of para-substituted benzene //Dyes and Pigments. – 2014. – T. 103. – C. 1-8.
143. Tathe A. B., Gupta V. D., Sekar N. Synthesis and combined experimental and computational investigations on spectroscopic and photophysical properties of red emitting 3-styryl coumarins //Dyes and Pigments. – 2015. – T. 119. – C. 49-55.
144. Kim G. J. et al. Ratiometric fluorescence probes based on a Michael acceptor type of coumarin and their application for the multichannel imaging of in vivo glutathione //RSC Advances. – 2014. – T. 4. – № 36. – C. 18731-18736.
145. Bangar R. B., Varadaragan T. S. Spectroscopic studies of 7-diethylamino-3-styryl coumarins //J. Photochem. Photobiol. A Chem. – 1985. – T. 85. – C. 263-267.
146. An K. L. et al. The synthesis and light absorption behaviour of novel coumarin chromophores //J Korean Chem Soc. – 2014. – T. 58. – C. 297-302.
147. Horvath G., Kiss A. I. The electronic spectra of five-membered heterocyclic compounds //Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy. – 1967. – T. 23. – № 4. – C. 921-924.
148. Munakata T., Kuchitsu K., Harada Y. Comparison of the relative intensities of penning electron spectra and photoelectron spectra. II. Heterocyclic aromatic molecules //Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena. – 1980. – T. 20. – № 2. – C. 235-244.

149. Modelli A. et al. Electron transmission spectra of selenophene and tellurophene and $X\alpha$ computations of electron affinities for chalcophenes //Chemical physics. – 1984. – T. 88. – № 3. – C. 455-461.
150. Liu X. et al. Molecular origins of optoelectronic properties in coumarin dyes: toward designer solar cell and laser applications //The Journal of Physical Chemistry A. – 2011. – T. 116. – № 1. – C. 727-737.
151. Grabowski Z. R., Rotkiewicz K., Rettig W. Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures //Chemical reviews. – 2003. – T. 103. – № 10. – C. 3899-4032.
152. Pidko E. A. Toward the balance between the reductionist and systems approaches in computational catalysis: model versus method accuracy for the description of catalytic systems. – 2017.
153. Loudet A., Burgess K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties //Handbook of Porphyrin Science (Volume 8) With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine. – 2010. – C. 1-164.
154. Chen J. et al. 4, 4-Difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY) dyes modified for extended conjugation and restricted bond rotations //The Journal of organic chemistry. – 2000. – T. 65. – № 10. – C. 2900-2906.
155. Umezawa K. et al. Bright, color-tunable fluorescent dyes in the visible– near-infrared region //Journal of the American Chemical Society. – 2008. – T. 130. – № 5. – C. 1550-1551.
156. Jiang X. D. et al. Development of non-symmetric thiophene-fused BODIPYs //Tetrahedron. – 2012. – T. 68. – № 47. – C. 9795-9801.
157. Jiang X. D. et al. A NIR BODIPY dye bearing 3, 4, 4 a-trihydroxanthene moieties //Organic & biomolecular chemistry. – 2012. – T. 10. – № 34. – C. 6861-6865.
158. Yu C. et al. Isoindole-BODIPY Dyes as Red to Near-Infrared Fluorophores //Chemistry– A European Journal. – 2012. – T. 18. – № 21. – C. 6437-6442.
159. Descalzo A. B. et al. Phenanthrene-Fused Boron– Dipyrrromethenes as Bright Long-Wavelength Fluorophores //Organic letters. – 2008. – T. 10. – № 8. – C. 1581-1584.
160. Okujima T. et al. Synthesis of π -expanded BODIPYs and their fluorescent properties in the visible–near–infrared region //Tetrahedron. – 2010. – T. 66. – № 34. – C. 6895-6900.

161. Ni Y. et al. Benzene-fused BODIPYs: synthesis and the impact of fusion mode //Chemical Communications. – 2013. – T. 49. – № 12. – C. 1217-1219.
162. Wakamiya A., Murakami T., Yamaguchi S. Benzene-fused BODIPY and fully-fused BODIPY dimer: impacts of the ring-fusing at the b bond in the BODIPY skeleton //Chemical Science. – 2013. – T. 4. – № 3. – C. 1002-1007.
163. Jiao C., Huang K. W., Wu J. Perylene-fused BODIPY dye with near-IR absorption/emission and high photostability //Organic letters. – 2011. – T. 13. – № 4. – C. 632-635.
164. Yang Z. et al. A self-calibrating bipartite viscosity sensor for mitochondria //Journal of the American Chemical Society. – 2013. – T. 135. – № 24. – C. 9181-9185.
165. Cao X. et al. Ratiometric sensing of fluoride anions based on a BODIPY-coumarin platform //Organic letters. – 2011. – T. 13. – № 22. – C. 6098-6101.
166. Lee H. et al. BODIPY–Coumarin Conjugate as an Endoplasmic Reticulum Membrane Fluidity Sensor and Its Application to ER Stress Models //Bioconjugate chemistry. – 2015. – T. 26. – № 12. – C. 2474-2480.
167. Esnal I. et al. Coumarin–BODIPY hybrids by heteroatom linkage: versatile, tunable and photostable dye lasers for UV irradiation //Physical Chemistry Chemical Physics. – 2015. – T. 17. – № 12. – C. 8239-8247.
168. Ordóñez-Hernández J. et al. A series of dual-responsive Coumarin-Bodipy probes for local microviscosity monitoring //Dyes and Pigments. – 2018. – T. 157. – C. 305-313.
169. Bai Y. et al. Coumarin/BODIPY Hybridisation for Ratiometric Sensing of Intracellular Polarity Oscillation //Chemistry–A European Journal. – 2018. – T. 24. – № 29. – C. 7513-7524.
170. Nicolaou K. C., Claremon D. A., Papahatjis D. P. A mild method for the synthesis of 2-ketopyrroles from carboxylic acids //Tetrahedron Letters. – 1981. – T. 22. – № 46. – C. 4647-4650.
171. Tahtaoui C. et al. Convenient method to access new 4, 4-dialkoxy-and 4, 4-diaryloxy-diaza-s-indacene dyes: Synthesis and spectroscopic evaluation //The Journal of organic chemistry. – 2007. – T. 72. – № 1. – C. 269-272.
172. L'abbé G., Hassner A. New methods for the synthesis of vinyl azides //Angewandte Chemie International Edition in English. – 1971. – T. 10. – № 2. – C. 98-104.

173. Kiselyov A. S. et al. Methoxide ion mediated reactions of methyl azidoacetate with 4-and 2-cyanobenzaldehyde. An unexpected cyclization of the ortho isomer to a 2 (1H)-benzazepine derivative //Journal of heterocyclic chemistry. – 1994. – T. 31. – № 5. – C. 1299-1301.
174. Mayer S. et al. Synthesis and Reactivity of 1, 4-Oxazinoindole Derivatives //European Journal of Organic Chemistry. – 2002. – T. 2002. – № 10. – C. 1646-1653.
175. Lacivita E. et al. Identification of a red-emitting fluorescent ligand for in vitro visualization of human serotonin 5-HT 1A receptors //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2010. – T. 20. – № 22. – C. 6628-6632.
176. Olomola T. O., Klein R., Kaye P. T. Convenient synthesis of 3-methylcoumarins and coumarin-3-carbaldehydes //Synthetic Communications. – 2012. – T. 42. – № 2. – C. 251-257.
177. Matsuya Y., Hayashi K., Nemoto H. A New Protocol for the Consecutive α - and β -Activation of Propiolates towards Electrophiles, Involving Conjugate Addition of Tertiary Amines and Intramolecular Silyl Migration //Chemistry—A European Journal. – 2005. – T. 11. – № 18. – C. 5408-5418.
178. Padmanabhan S., Peri R., Triggle D. J. Formation of chromenes and coumarin derivatives from salicylaldehydes and 2-pentenedioate: facile route to 3-formylcoumarins //Synthetic communications. – 1996. – T. 26. – № 4. – C. 827-831.
179. Rene L., Lefebvre A., Auzou G. An Easy Conversion of 2H-chromenes into Coumarins. An Entry to 3-Formyl Coumarins //Synthesis. – 1986. – T. 1986. – № 07. – C. 567-569.
180. Swaroop D., Sharma R. B., Kapil R. S. Synthesis of 3-(3, 3-dimethylallyl) xanthyletin //Chemischer Informationsdienst. – 1983. – T. 14. – № 33.
181. Lin W. et al. A Fluorescence-Enhanced Chemodosimeter for Fe³⁺ Based on Hydrolysis of Bis (coumarinyl) Schiff Base //European Journal of Organic Chemistry. – 2008. – T. 2008. – № 16. – C. 2689-2692.
182. Vanes T., Staskun B. Aldehydes from aromatic nitriles-4-formylbenzenesulfonamide //Organic Syntheses. – 1988. – T. 50. – C. 631-633.
183. Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F. One-pot synthesis of 3-carboxycoumarins via consecutive Knoevenagel and Pinner reactions in water //Synthesis. – 2003. – T. 2003. – № 15. – C. 2331-2334.
184. Volmajer J. et al. Synthesis of new iminocoumarins and their transformations into N-chloro and hydrazono compounds //Tetrahedron. – 2005. – T. 61. – № 29. – C. 7012-7021.

185. Liu S. et al. Rational design and efficient synthesis of a fluorescent-labeled jasmonate //Tetrahedron Letters. – 2012. – T. 53. – № 32. – C. 4235-4239.
186. Chaudhuri T. et al. Photophysical properties of the 8-phenyl analogue of PM567: a theoretical rationalization //Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2010. – T. 75. – № 2. – C. 739-744.
187. Liu X. et al. Molecular origins of optoelectronic properties in coumarin dyes: toward designer solar cell and laser applications //The Journal of Physical Chemistry A. – 2011. – T. 116. – № 1. – C. 727-737.
188. Kollmannsberger M. et al. Electrogenerated Chemiluminescence and Proton-Dependent Switching of Fluorescence: Functionalized Difluoroboradiaza-s-indacenes //Angewandte Chemie International Edition in English. – 1997. – T. 36. – № 12. – C. 1333-1335.
189. Yu C. et al. Isoindole-BODIPY Dyes as Red to Near-Infrared Fluorophores //Chemistry–A European Journal. – 2012. – T. 18. – № 21. – C. 6437-6442.
190. Ni Y. et al. Benzene-fused BODIPYs: synthesis and the impact of fusion mode //Chemical Communications. – 2013. – T. 49. – № 12. – C. 1217-1219.
191. Wakamiya A., Murakami T., Yamaguchi S. Benzene-fused BODIPY and fully-fused BODIPY dimer: impacts of the ring-fusing at the b bond in the BODIPY skeleton //Chemical Science. – 2013. – T. 4. – № 3. – C. 1002-1007.
192. Jiao C., Huang K. W., Wu J. Perylene-fused BODIPY dye with near-IR absorption/emission and high photostability //Organic letters. – 2011. – T. 13. – № 4. – C. 632-635.
193. Zeng L. et al. Anthracene-fused BODIPYs as near-infrared dyes with high photostability //Organic letters. – 2011. – T. 13. – № 22. – C. 6026-6029.
194. Martin A. et al. Near IR emitting BODIPY fluorophores with mega-stokes shifts //Chemical Communications. – 2012. – T. 48. – № 45. – C. 5617-5619.
195. Poirel A., De Nicola A., Ziessel R. Oligothieryl-BODIPYs: red and near-infrared emitters //Organic letters. – 2012. – T. 14. – № 22. – C. 5696-5699.
196. Magde D., Wong R., Seybold P. G. Fluorescence Quantum Yields and Their Relation to Lifetimes of Rhodamine 6G and Fluorescein in Nine Solvents: Improved Absolute Standards for Quantum Yields //Photochemistry and photobiology. – 2002. – T. 75. – № 4. – C. 327-334.
197. Magde D. et al. Absolute luminescence yield of cresyl violet. A standard for the red //Journal of Physical Chemistry. – 1979. – T. 83. – № 6. – C. 696-699.

198. Morris J. V., Mahaney M. A., Huber J. R. Fluorescence quantum yield determinations. 9,10-Diphenylanthracene as a reference standard in different solvents //The Journal of Physical Chemistry. – 1976. – T. 80. – № 9. – C. 969-974.
199. Reynolds G. A., Drexhage K. H. New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers //Optics Communications. – 1975. – T. 13. – № 3. – C. 222-225.
200. Schmidt M. W. et al. another's General Atomic and Molecular Electronic Structure Systems //J. Comput. Chem. – 1993. – T. 14. – C. 1347-1363.
201. Gordon M. S., Schmidt M. W. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later //Theory and applications of computational chemistry. – 2005. – C. 1167-1189.
202. Adamo C., Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model //The Journal of chemical physics. – 1999. – T. 110. – № 13. – C. 6158-6170.
203. Becke A. D. AD Becke, J. Chem. Phys. 98, 5648 (1993) //J. Chem. Phys. – 1993. – T. 98. – C. 5648.
204. Tao J. et al. Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids //Physical Review Letters. – 2003. – T. 91. – № 14. – C. 146401.
205. Krishnan R. et al. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions //The Journal of Chemical Physics. – 1980. – T. 72. – № 1. – C. 650-654.
206. Mennucci B. Wiley Interdiscip //Rev.: Comput. Mol. Sci. – 2012. – T. 2. – C. 386-404.
207. Grimme S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu //The Journal of chemical physics. – 2010. – T. 132. – № 15. – C. 154104.
208. Mardirossian N., Head-Gordon M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals //Molecular Physics. – 2017. – T. 115. – № 19. – C. 2315-2372.
209. Peverati R., Truhlar D. G. Quest for a universal density functional: the accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics //Phil. Trans. R. Soc. A. – 2014. – T. 372. – № 2011. – C. 20120476.
210. Medvedev M. G. et al. Density functional theory is straying from the path toward the exact functional //Science. – 2017. – T. 355. – № 6320. – C. 49-52.

211. Başaran E. et al. Synthesis of Novel Chiral Sulfonamide-Bearing 1, 2, 4-Triazole-3-thione Analogs Derived from D-and L-Phenylalanine Esters as Potential Anti-Influenza Agents //Chirality. – 2016. – T. 28. – № 6. – C. 495-513.
212. Wen Y. et al. Synthesis and Ativiral Activity of 5-(Benzylthio)-4-carbamyl-1, 2, 3-triazoles Against Human Cytomegalovirus (CMV) and Varicella-zoster Virus (VZV) //Medicinal Chemistry. – 2017. – T. 13. – № 5. – C. 453-464.
213. Shen Q. et al. Hydroxycoumarin derivatives: Novel and potent α -glucosidase inhibitors //Journal of medicinal chemistry. – 2010. – T. 53. – № 23. – C. 8252-8259.
214. Heber D., Ivanov I. C., Karagiosov S. K. The vilsmeier reaction in the synthesis of 3-substituted [1] benzopyrano [4, 3-b] pyridin-5-ones. An unusual pyridine ring closure //Journal of heterocyclic chemistry. – 1995. – T. 32. – № 2. – C. 505-509.
215. Kuroda H. et al. A convenient method for the preparation of α -vinylfurans by phosphine-initiated reactions of various substituted enynes bearing a carbonyl group with aldehydes //Tetrahedron. – 2004. – T. 60. – № 8. – C. 1913-1920.
216. Kirpichenok M. A. et al. Synthesis and spectral and luminescent properties of 3-formyl-7-dialkylaminocoumarins //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1991. – T. 27. – № 11. – C. 1193-1199.
217. Bardajee G. R., Winnik M. A., Lough A. J. 7-Diethylamino-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2006. – T. 62. – № 7. – C. 3076-3078.
218. Jafarpour F. et al. Silver-catalyzed facile decarboxylation of coumarin-3-carboxylic acids //Tetrahedron. – 2010. – T. 66. – № 49. – C. 9508-9511.
219. Boehm T., Schumann G., Hansen H. H. Untersuchungen in der kumarinreihe. 2. Synthese einiger kumarinaldehyde; mit bemerkungen über die katalytische hydrierung der säurechloride //Archiv der Pharmazie. – 1933. – T. 271. – № 8. – C. 490-513.
220. El-Aal R. M. A., Koraiem A. I. M. Synthesis, absorption spectra studies and biological activity of some novel conjugated dyes //Journal of the Chinese Chemical Society. – 2000. – T. 47. – № 2. – C. 389-395.
221. Van Gompel J., Schuster G. B. Chemiluminescence of organic peroxides: intramolecular electron-exchange luminescence from a secondary perester //The Journal of Organic Chemistry. – 1987. – T. 52. – № 8. – C. 1465-1468.

222. Chen J. et al. Coumarin-and rhodamine-fused deep red fluorescent dyes: synthesis, photophysical properties, and bioimaging in vitro //The Journal of organic chemistry. – 2013. – T. 78. – № 12. – C. 6121-6130.