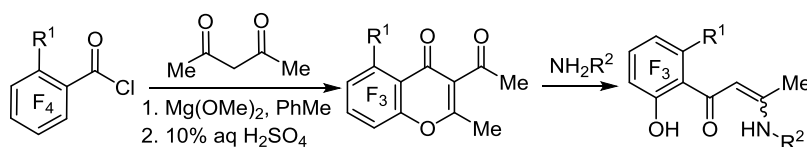


## Новые 3-ацетил-2-метил-полифторхромоны в реакциях с аминами и эфирами аминокислот

Константин В. Щербаков<sup>1\*</sup>, Денис Н. Бажин<sup>1</sup>,  
Янина В. Бургарт<sup>1</sup>, Виктор И. Салоутин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия  
e-mail: shcherbakov@ios.uran.ru

Поступило 6.11.2015  
Принято 4.12.2015



Новые 3-ацетил-2-метил-полифтор-4H-хромен-4-оны получены однореакторным ацилированием ацетилацетона полифторбензоилхлоридами. Показано, что для этих хромонов в реакциях с алифатическими моноаминами, эфирами аминокислот и водным аммиаком характерно образование N-замещенных 3-амино-1-[2-гидрокси(полифтор)фенил]бут-2-ен-1-онов в результате раскрытия пиранового цикла и деацилирования.

**Ключевые слова:** амин, хромон, ацилирование, деацилирование, раскрытие цикла.

Природные и синтетические хромены составляют важную группу биологически активных соединений, в том числе используемых в качестве современных лекарственных средств,<sup>1</sup> что обуславливает значительное внимание к данному гетероциклическому остову. Функционализированные 4H-хромен-4-оны (хромоны) являются перспективными полифункциональными соединениями, имеющими несколько неэквивалентных электрофильных центров, что делает их привлекательными субстратами для реакций с нуклеофильными реагентами. При этом маршруты этих реакций зависят от природы заместителей в хромене. В этой связи большой интерес вызывают полифторированные представители хромонов, поскольку введение электроноакцепторных атомов фтора в органические молекулы значительно изменяет их физико-химические свойства, предлагая новые возможности для синтетической модификации.<sup>2</sup>

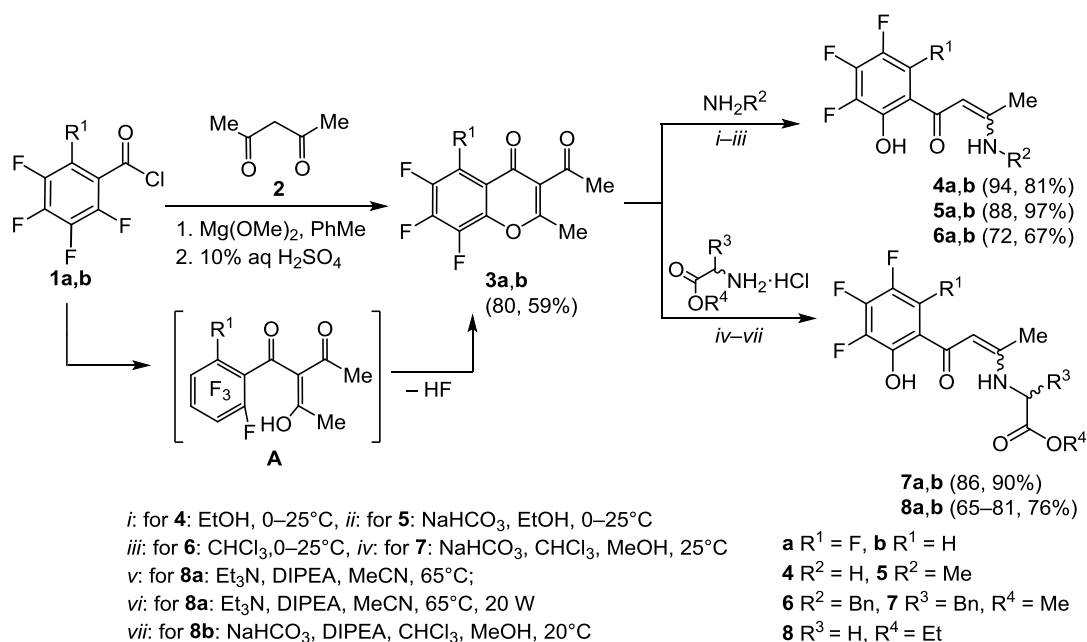
Для хромонов, причем как для фторированных, так и не содержащих атомы фтора, характерны реакции раскрытия пиранового цикла под действием первичных аминов с образованием 1,3-аминоенонов.<sup>3–5</sup> Присутствие алкоксикарбонильной функциональной группы в положении С-3 исходного хромона обуславливает возможность последующей необратимой циклоконденсации 1,3-аминоенонов в 3-замещенные 4-гидроксикумарины.<sup>6–9</sup> В случае 3-формил- и 2-(3)-карбоксамещенных хромонов в реакции с N-нуклеофилами

вовлекается только карбонильная функция с сохранением пиранового цикла и образованием хромонкарбоксамидов.<sup>10</sup> 3-Цианозамещенные хромоны вступают во взаимодействие с SH-кислотами, образуя производные хроменопиридины.<sup>11</sup> Под действием α-динуклеофилов различной природы происходит раскрытие пиранового цикла хромонов с последующей циклизацией в многоядерные гетероциклические структуры.<sup>3,5,7,8,12</sup> Реакции полифторхромонов с вторичными аминами проходят с сохранением хромонового скелета молекулы и образованием 7-замещенных продуктов,<sup>7,8</sup> а в реакциях с S-нуклеофильными реагентами возможно замещение от одного до трех атомов фтора по центрам С-5,7,8.<sup>13</sup> Таким образом, хромоны показывают богатые возможности для химических трансформаций, которые определяются природой заместителей.

Целью настоящей работы является синтез неизвестных ранее полифторированных 3-ацетил-2-метил-4H-хромен-4-онов и изучение особенностей их взаимодействия с N-нуклеофильными реагентами.

Ранее нами было показано, что ацилирование соединений с активированной метиленовой группой с помощью полифторбензоилхлоридов под действием алкоксидов магния открывает синтетические возможности для синтеза не только ациклических (ди- и трикарбонильных производных),<sup>14</sup> но и гетероциклических производных – хромонов, флавонов<sup>8,15</sup> и кумаринов.<sup>16</sup>

Схема 1



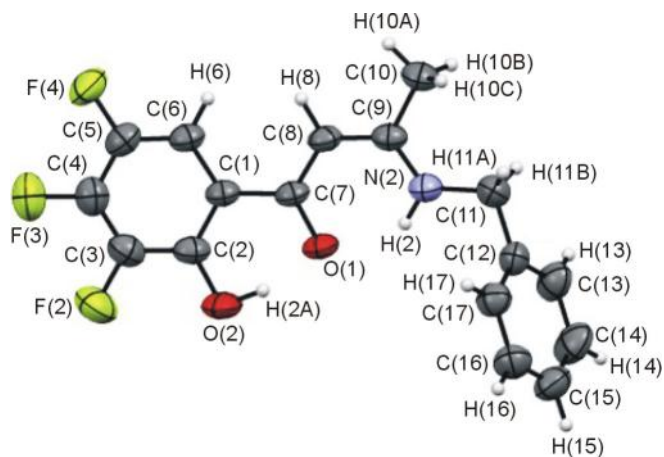
В продолжение данных работ нами впервые осуществлено взаимодействие полифторбензоилхлоридов с ацетилацетоном под действием метилата магния, в результате чего после кислотной обработки получены тетра- и трифторсодержащие 3-ацетил-2-метил-4*H*-хромен-4-оны **3a,b** с хорошими выходами (схема 1). Образование хромонов обусловлено легкостью и необратимостью циклизации образующихся *in situ* 2-(1-гидроксиэтилиден)-1-(полифторфенил)бутан-1,3-дионов **A** за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения *орто*-атома фтора в полифторфенильном цикле гидроксигруппой, сопровождающегося элиминированием молекулы фтороводорода.

Далее изучены превращения новых полифторхромонов **3a,b** в реакциях с аминами, имеющими различные строение и основность. Природа реагента, как показали результаты наших ранних исследований,<sup>8</sup> вносит свой вклад в реализацию синтетических возможностей исследуемых объектов – 4*H*-хромен-4-онов. В качестве N-нуклеофилов использованы первичные алифатические амины, водный аммиак и эфиры аминокислот. Установлено, что в результате реакций хромонов **3a,b** с высокоосновными моноаминами и водным аммиаком образуются 3-амино-1-[2-гидрокси(полифтор)фенил]бут-2-ен-1-оны **4–6 a,b** в результате раскрытия пиранового цикла и деацилирования (схема 1). Реакции проводили в различных средах, используя полярный протонный этанол или неполярный апротонный хлороформ, при температурных режимах от комнатной температуры до 0 °C и при разных соотношениях хромона **3** и амина. Однако раскрытие гетероцикла в каждом случае сопровождалось деацилированием хромонов независимо от реакционных условий, о чем свидетельствовало образование продуктов **4–6** уже в начале реакции, что было зафиксировано методом ТСХ. Полная конверсия исходных хромонов **3a,b** наблюдалась в течение 24 ч.

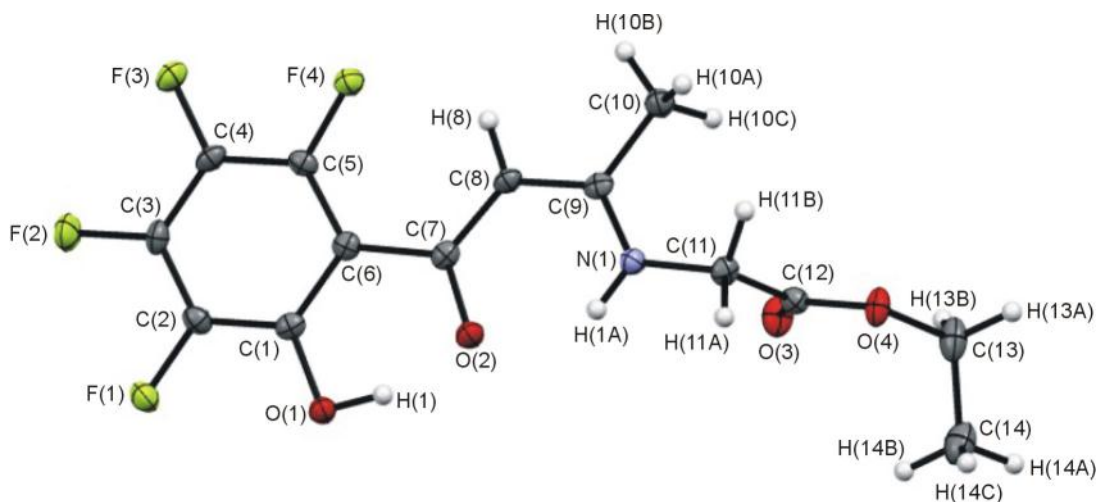
Следует отметить, что, в отличие от этил-4-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-3-карбоксилата,<sup>17</sup> хромоны **3a,b** оказались устойчивы к действию ароматических моноаминов в аналогичных условиях, что можно объяснить их пониженной нуклеофильностью, которая коррелирует с основностью. Ужесточение условий синтеза приводило к образованию неделимой смеси продуктов.

Согласно данным РСА соединение **6b** в кристаллах существует в виде (*Z*)-изомера аминокеенонной таутомерной формы, стабилизированной двумя внутримолекулярными водородными связями N(2)–H(2)⋯O(1) и O(2)–H(2A)⋯O(1) (N(2)⋯O(1) 2.624(3), O(2)⋯O(1) 2.475(3) Å) (рис. 1).

В реакции с полифторхромоном **3a,b** были введены также эфиры глицина и L-фенилаланина, что позволило получить аминокееноны **7, 8 a,b**, имеющие фрагменты аминокислоты (схема 1).



**Рисунок 1.** Молекулярная структура соединения **6b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

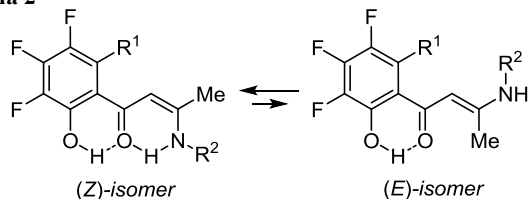


**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов продуктов **8a,b**, различающихся числом атомов фтора в полифторфенильном фрагменте, также свидетельствует об их существовании в твердом состоянии в виде (*Z*)-изомеров аминокетонных (рис. 2, 3), которые характеризуются наличием двух внутримолекулярных водородных связей: N(1)–H(1A)···O(2), O(1)–H(1)···O(2) (N(1)···O(2) 2.648(2), O(1)···O(2) 2.447(2) Å) в соединении **8a** и N(1)–H(1)···O(4), O(3)–H(3)···O(4) (N(1)···O(4) 2.637(2), O(3)···O(4) 2.454(3) Å) в соединении **8b**.

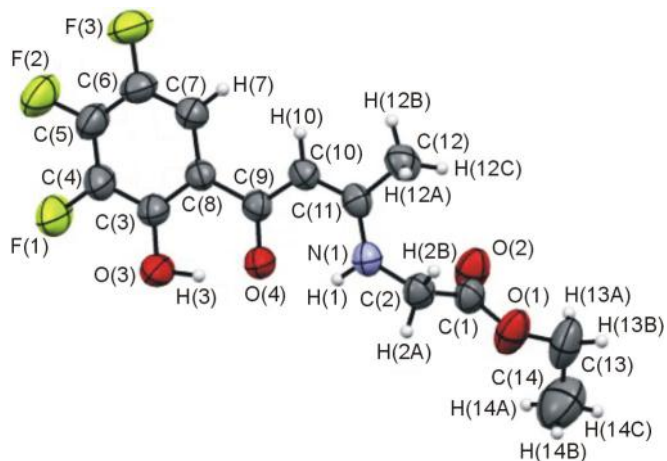
По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , все синтезированные соединения **4–8** в растворах также существуют в аминокетонной таутомерной форме, поскольку в их спектрах наблюдаются сигналы резонансного поглощения метинового протона (5.40–6.39 м. д.), гидроксильного и аминного протонов в слабopольной области (7.83–15.78 м. д.). Однако для большинства аминокетонных **4b**, **5a,b**, **6a,b**, **7a,b**, **8b** при регистрации спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  в растворе ДМСО- $d_6$  наблюдается удвоение резонансных сигналов практически для всех ядер  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , что обусловлено их существованием в виде смеси (*Z,E*)-изомеров с преобладанием (*Z*)-формы (схема 2). Для (*Z*)-изомера характерен сдвиг сигнала протона группы NH в более слабopольную область, по сравнению с аналогичным сигналом (*E*)-изомера, из-за его участия во внутримолекулярном взаимодействии с карбонильной группой. Кроме того, сигнал метинового протона (*Z*)-изомера, существующего в псевдоароматической енольной форме, наблюдается в более слабом поле, по сравнению с сигналом метинового протона (*E*)-изомера.<sup>18</sup>

**Схема 2**



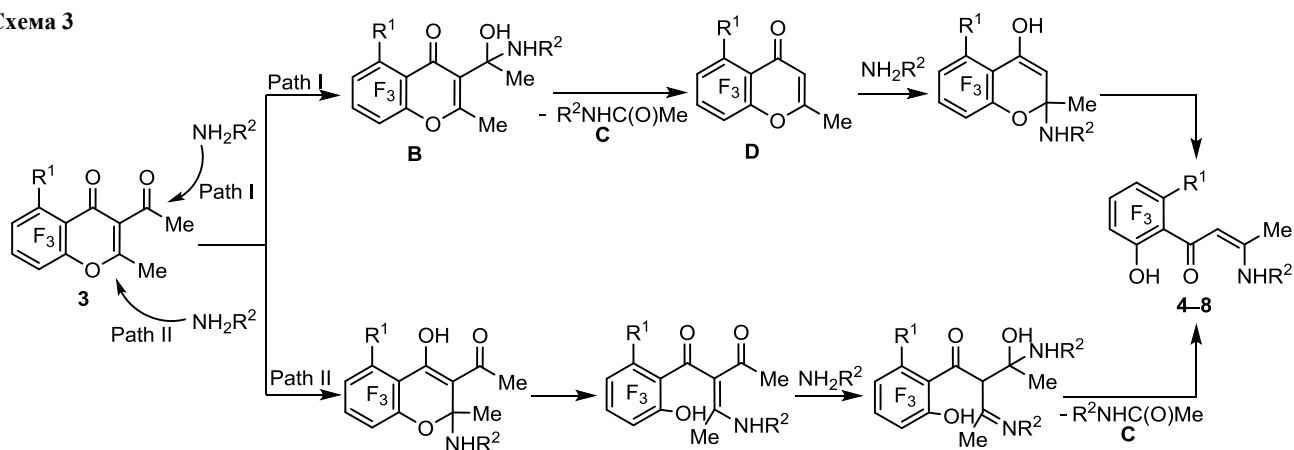
Следует отметить, что в спектрах ЯМР, записанных в неполярном  $\text{CDCl}_3$ , аминокетонные **4–8** зарегистрированы исключительно в (*Z*)-форме, которая также является единственной для твердого состояния. Предпочтительность (*Z*)-изомера обусловлена его стабилизацией за счет внутримолекулярной водородной связи между атомами водорода группы NH и кислорода карбонильной группы. Присутствие двух изомеров в растворе ДМСО- $d_6$  становится возможным благодаря сольватирующим свойствам этого растворителя, который стабилизирует (*E*)-изомер за счет межмолекулярных взаимодействий.

Образование аминокетонных **4–8** возможно в результате реализации двух альтернативных маршрутов реакции за счет вовлечения во взаимодействие с аминами двух конкурентных реакционных центров хромонов **3** – ацетильного атома углерода (пусть I) или атома углерода C-2 (пусть II) (схема 3). Выполненный хромато-масс-спектрометрический анализ реакционной смеси хромона **3a** с бензиламином показывает, что



**Рисунок 3.** Молекулярная структура соединения **8b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 3



помимо пиков с  $m/z$  274 и 339, соответствующих исходному хроному **3a** и аминокетону **6a**, также регистрируются пики с  $m/z$  149 и 232, соответствующие *N*-бензилацетамиду **C** и 2-метил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-ону **D**. Исходные хромы **3a,b** показали стабильность в условиях газовой хромато-масс-спектрометрии. Исходя из этих данных можно предположить, что первоначально присоединение амина происходит по ацильной группе хромона **3** (путь I) с образованием нестабильного полупродукта **B**, который легко отщепляет *N*-алкилацетамид **C**, давая 2-метилполифторхромон **D**, реагирующий далее с амином по атому C-2 с раскрытием пиридинового цикла, образуя в конечном итоге аминокетоны **4-8**.

На предпочтительность первичной атаки аминов по ацильному атому углерода хромонов **3a,b** указывают их спектры ЯМР <sup>13</sup>C, в которых самый слабый сдвиг имеет этот атом. Это согласуется с тем, что значения химических сдвигов ядер углеродных атомов могут коррелировать с их электронными плотностями.<sup>19</sup>

Предложенный механизм говорит о том, что для повышения выхода аминокетонов **4-8** необходимо использовать избыток аминов.

В результате работы синтезированы новые полифторированные 3-ацетил-2-метил-4*H*-хромен-4-оны. Найдено, что особенностью их превращений в реакциях с алифатическими аминами, водным аммиаком и эфирами аминокислот является образование аминокетонов в результате деацилирования и раскрытия пиридинового цикла. Полученные аминокетоны могут быть перспективными лигандами в синтезе металлокомплексных соединений.<sup>20</sup>

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer Spectrum One с помощью приставки диффузного отражения (DRA) в интервале 4000–400 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно), стандарт ТМС (для спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) и C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (для спектров ЯМР <sup>19</sup>F). Хромато-масс-спектрометрический анализ выполнен на газовом хроматографе / масс-спектрометре Agilent GC 7890A MS 5975C inert XL EI/

CI, ионизация ЭУ, 70 эВ. Элементный анализ (C, H, N) выполнен с помощью элементного анализатора Perkin Elmer PE 2400 серия II CHNS-O EA 1108, фтор определен методом дифференциальной спектроскопии на спектрофотометре Specord 200 PC. Микроволновое облучение проведено в микроволновом реакционном модуле Discover SP Explorer Hybrid. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 в открытых капиллярах и не исправлены. Тонкослойная хроматография выполнена на пластинках ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>, элюент – хлороформ.

**3-Ацетил-2-метил-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-4-он (3a).** Несколько кристаллов иода добавляют к 1.2 г (50 ммоль) магниевой стружки, нагревают до начала бурной возгонки иода, затем приливают 10 мл (250 ммоль) MeOH и несколько капель CCl<sub>4</sub>. Далее прикапывают 5.0 г (50 ммоль) ацетилацетона в 25 мл абсолютного PhMe. Смесь перемешивают при температуре кипения до растворения магниевой стружки, охлаждают до 20 °C. При перемешивании по каплям вносят 11.5 г (50 ммоль) пентафторбензоилхлорида (**1a**) в 20 мл абсолютного PhMe. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при кипячении в течение 6 ч. По окончании реакции выливают на 50 мл (10 масс. %) ледяного раствора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отделяют толуольный слой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. PhMe удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют. Выход 11.0 г (80%), белый порошок, т. пл. 126 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1717 (MeC=O), 1647 (C=O), 1522, 1494, 1404 (C=C, C–H), 1030, 1004, 969 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>C=O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 19.2 (с, CH<sub>3</sub>); 31.9 (с, CH<sub>3</sub>C=O); 76.7–77.3 (м, C-3); 110.7–110.9 (м, C-4a); 136.9 (д. д. д. д, *J* = 1.3, *J* = 6.0, *J* = 12.5, *J* = 256.8, C-8); 138.0 (д. д. д. д, *J* = 1.0, *J* = 13.0, *J* = 15.5, *J* = 254.8, C-6); 140.6–140.8 (м, C-8a); 142.7–146.0 (м, C-5,7); 167.7 (с, C-2); 172.2 (уш. с, C-4), 198.7 (с, CH<sub>3</sub>C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.9–1.1 (1F, м); 3.8 (1F, д. д, *J* = 12.2, *J* = 21.4), 14.2–14.3 (1F, м); 18.3 (1F, д. д. д. д, *J* = 2.0, *J* = 6.6, *J* = 12.1, *J* = 18.8). Масс-спектр,  $m/z$  (*I*<sub>отн.</sub>, %): 274 [M]<sup>+</sup> (100), 259 [M–CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (92). Найдено, %: C 52.33; H 2.22; F 27.67. C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 52.57; H 2.21; F 27.72.

**3-Ацетил-2-метил-6,7,8-трифтор-4H-хромен-4-он (3b)** получают аналогично хромену **3a** из 10.6 г (50 ммоль) тетрафторбензоилхлорида (**1b**). Выход 7.6 г (59%), призматические бесцветные кристаллы, т. пл. 95 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1712 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 1627 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1526, 1488, 1415 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{H}$ ), 1038, 999 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.46 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.50 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 7.86 (1H, д. д. д,  $J = 2.1$ ,  $J = 8.0$ ,  $J = 10.0$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.0 (с,  $\text{CH}_3$ ); 31.6 (с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 106.7 (д. д,  $J = 3.8$ ,  $J = 19.4$ , C-5); 119.4 (д. д,  $J = 2.4$ ,  $J = 6.4$ , C-4a); 123.4 (с, C-3); 139.9 (д. д. д,  $J = 3.2$ ,  $J = 12.7$ ,  $J = 256.5$ , C-8); 141.6 (т. д,  $J = 2.7$ ,  $J = 8.5$ , C-8a); 142.9 (д. д. д,  $J = 12.0$ ,  $J = 17.7$ ,  $J = 256.4$ , C-7); 147.8 (д. д. д,  $J = 1.3$ ,  $J = 10.9$ ,  $J = 249.4$ , C-6); 167.7 (с, C-2); 172.7 (уш. с, C-4); 199.3 (с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.8–11.0 (1F, м); 12.4 (1F, д. д. д,  $J = 8.1$ ,  $J = 19.8$ ,  $J = 22.6$ ); 26.2 (1F, д. д. д,  $J = 3.7$ ,  $J = 9.9$ ,  $J = 22.7$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 256 [ $\text{M}]^+$  (86), 241 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (100). Найдено, %: С 55.97; Н 2.60; F 22.00.  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 56.26; Н 2.75; F 22.25.

**3-Амино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)бут-2-ен-1-он (4a)**. К 270 мг (1 ммоль) раствора хромона **3a** в 10 мл EtOH при 0 °С приливают 1 мл (6.5 ммоль) 25% водного раствора аммиака. Смесь перемешивают при 0 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме. Выход 230 мг (94%), желтый порошок, т. пл. 151 °С ( $\text{CHCl}_3-\text{C}_6\text{H}_{14}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3383, 3219 ( $\text{NH}_2^{\text{вал}}$ ), 1643 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1574, 1520, 1471, 1380 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ,  $\text{NH}^{\text{деф}}$ ), 1002 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.81 (1H, с, CH); 10.07 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 14.29 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.54 (1H, с, CH); 8.93 (1H, уш. с) и 9.90 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 14.60 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: -10.6 (1F, д. д. д,  $J = 5.5$ ,  $J = 22.0$ ,  $J = 24.2$ ); -2.9 (1F, д. д. д,  $J = 5.6$ ,  $J = 9.9$ ,  $J = 20.7$ ); 10.1–10.3 (1F, м); 23.8 (1F, д. д. д,  $J = 6.6$ ,  $J = 9.9$ ,  $J = 24.3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): -10.2 ÷ -10.1 (1F, м); -2.2 ÷ -2.1 (1F, м); 8.2–8.3 (1F, м); 23.4 (1F, д. д,  $J = 3.8$ ,  $J = 24.9$ ). Найдено, %: С 48.23; Н 2.75; F 30.11; N 5.67.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 48.20; Н 2.83; F 30.50; N 5.62.

**3-Амино-1-(2-гидрокси-3,4,5-трифторфенил)бут-2-ен-1-он (4b)** получают аналогично соединению **4a** из 260 мг (1 ммоль) хромона **3b**. Выход 190 мг (81%), желтый порошок, т. пл. 153 °С ( $\text{CHCl}_3-\text{C}_6\text{H}_{14}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3468, 3351, 3274 ( $\text{NH}_2^{\text{вал}}$ ), 1707, 1626 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1576, 1543, 1453, 1348 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ,  $\text{NH}^{\text{деф}}$ ), 1007 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 1:2 ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.39 (1H, с, CH); 7.94 (1H, д. д. д,  $J = 2.1$ ,  $J = 8.9$ ,  $J = 11.1$ , H-6); 7.83 (1H, уш. с) и 10.08 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 12.10 (1H, с, OH); ( $E$ )-изомер: 2.07 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.82 (1H, с, CH); 7.80 (1H, д. д. д,  $J = 2.3$ ,  $J = 8.8$ ,  $J = 11.4$ , H-6); 8.72 (1H, уш. с) и 9.72 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 14.89 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 1:2 ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 6.3 (1F, д. д,  $J = 1.7$ ,  $J = 20.2$ ); 11.7 (1F, д. д. д,  $J = 8.7$ ,  $J = 20.4$ ,  $J = 23.4$ ); 15.5 (1F, д. д. д,

$J = 11.5$ ,  $J = 20.6$ ,  $J = 23.0$ ); ( $E$ )-изомер: 3.5 (1F, д,  $J = 20.1$ ); 8.4 (1F, д. д. д,  $J = 8.8$ ,  $J = 20.4$ ,  $J = 22.5$ ); 13.5 (1F, д. д. д,  $J = 2.3$ ,  $J = 11.8$ ,  $J = 22.9$ ). Найдено, %: С 51.80; Н 3.38; F 24.48; N 5.76.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 51.96; Н 3.49; F 24.65; N 6.06.

**1-(2-Гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-3-(метиламино)бут-2-ен-1-он (5a)**. К раствору 270 мг (1 ммоль) хромона **3a** в 10 мл EtOH при 0 °С добавляют 250 мг (3 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$ , 240 мг (1.5 ммоль) метиламина сульфата (2:1). Смесь перемешивают при 0 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме. Выход 230 мг (88%), желтый порошок, т. пл. 175 °С (EtOH– $\text{H}_2\text{O}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3592, 3218 ( $\text{NH}^{\text{вал}}$ ), 2942 (CH), 1654 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1566, 1534, 1508, 1457, 1382 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ,  $\text{NH}^{\text{деф}}$ ), 999 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 2.13 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.10 (3H, д,  $J = 5.3$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 5.77 (1H, с, CH); 11.11 (1H, уш. с, NH); 14.46 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 6:1 ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.06 (3H, д,  $J = 5.3$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 5.60 (1H, с, CH); 10.88 (1H, уш. с, NH); 14.73 (1H, уш. с, OH); ( $E$ )-изомер: 2.42 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.79 (3H, д,  $J = 4.3$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 5.55 (1H, с, CH); 8.57 (1H, уш. с, NH); 14.73 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: -11.0 (1F, д. д. д,  $J = 5.7$ ,  $J = 21.7$ ,  $J = 24.3$ ); -3.3 (1F, д. д. д,  $J = 5.7$ ,  $J = 9.8$ ,  $J = 20.7$ ); 8.8–9.0 (1F, м); 23.4 (1F, д. д. д,  $J = 6.0$ ,  $J = 9.8$ ,  $J = 24.3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 6:1 ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: -10.6 ÷ -10.4 (1F, м); -2.5 ÷ -2.4 (1F, м); 7.7–7.8 (1F, м); 23.3 (1F, д,  $J = 24.3$ ); ( $E$ )-изомер: -11.0 ÷ -10.8 (1F, м); -2.6 ÷ -2.5 (1F, м); 7.7–7.8 (1F, м); 23.83 (1F, д,  $J = 23.7$ ). Найдено, %: С 50.14; Н 3.64; F 28.62; N 5.02.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 50.20; Н 3.45; F 28.87; N 5.32.

**1-(2-Гидрокси-3,4,5-трифторфенил)-3-(метиламино)бут-2-ен-1-он (5b)** получают аналогично соединению **5a** из 260 мг (1 ммоль) хромона **3b** при 20 °С. Выход 240 мг (97%), желтый порошок, т. пл. 199 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3208 ( $\text{NH}^{\text{вал}}$ ), 2943, 2832 (CH), 1601 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1567, 1507, 1433, 1342 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ,  $\text{NH}^{\text{деф}}$ ), 1025, 997 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 2.11 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.08 (3H, д,  $J = 5.3$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 5.47 (1H, с, CH); 7.18 (1H, д. д. д,  $J = 2.2$ ,  $J = 8.4$ ,  $J = 10.7$ , H-6); 10.92 (1H, уш. с, NH); 14.00 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 6:1 ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.04 (3H, д,  $J = 5.3$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 5.89 (1H, с, CH); 7.75–7.80 (1H, м, H-6); 10.67 (1H, д,  $J = 5.2$ , NH); 14.89 (1H, с, OH); ( $E$ )-изомер: 2.40 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.89 (3H, д,  $J = 4.9$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 5.67 (1H, с, CH); 7.92–7.97 (1H, м, H-6); 8.37 (1H, уш. с, NH); 15.78 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 3.8 (1F, д. д,  $J = 2.6$ ,  $J = 19.0$ ); 8.6 (1F, д. д. д,  $J = 8.2$ ,  $J = 19.4$ ,  $J = 21.4$ ); 13.2 (1F, д. д,  $J = 11.1$ ,  $J = 21.7$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 6:1 ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 3.5 (1F, д,  $J = 20.1$ ); 7.9 (1F, д. д. д,  $J = 8.7$ ,  $J = 20.2$ ,  $J = 22.9$ ); 13.4 (1F, д. д. д,  $J = 1.1$ ,  $J = 11.9$ ,  $J = 23.0$ ); ( $E$ )-изомер: 2.9–3.0 (1F, м); 8.0–8.1 (1F, м); 12.7 (1F, д. д. д,  $J = 1.8$ ,  $J = 12.0$ ,  $J = 23.0$ ). Найдено, %: С 53.76; Н 4.05; F 22.77; N 5.62.



$C_{11}H_{10}F_3NO_2$ . Вычислено, %: С 53.88; Н 4.11; F 23.24; N 5.71.

**3-Бензиламино-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафтор-фенил)бут-2-ен-1-он (6а).** К раствору 270 мг (1 ммоль) хромона **3а** в 10 мл  $CHCl_3$  добавляют 210 мг (2 ммоль) бензиламина при 0 °С. Смесь перемешивают при 0 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ. Растворитель удаляют в вакууме. Выход 240 мг (72%), желтый порошок, т. пл. 136 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3156 (NH<sup>вэл</sup>), 3090, 3036 (ОН), 2960 (СН), 1652 (С=О), 1593, 1566, 1532, 1511, 1455, 1381 (С=С, С–N, NH<sup>деф</sup>), 1000 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 2.14 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.60 (2H, д, *J* = 6.3, CH<sub>2</sub>); 5.82 (1H, с, СН); 7.29–7.42 (5H, м, Н Ph); 11.48 (1H, уш. с, NH); 14.33 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси (*Z,E*)-изомеров, 6:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 2.17 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.69 (2H, д, *J* = 6.2, CH<sub>2</sub>); 5.64 (1H, с, СН); 7.30–7.43 (5H, м, Н Ph); 11.29 (1H, т, *J* = 5.8, NH); 14.07 (1H, уш. с, ОН); (*E*)-изомер: 2.50 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.40 (2H, д, *J* = 5.4, CH<sub>2</sub>); 5.66 (1H, с, СН); 7.30–7.43 (5H, м, Н Ph); 8.96 (1H, т, *J* = 5.8, NH); 15.06 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: –10.9 (1F, д. д. д, *J* = 5.6, *J* = 21.7, *J* = 24.3); –3.1 (1F, д. д. д, *J* = 5.6, *J* = 9.8, *J* = 20.7); 9.3–9.4 (1F, м); 23.5 (1F, д. д. д, *J* = 6.2, *J* = 9.8, *J* = 24.3). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F смеси (*Z,E*)-изомеров, 6:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: –9.9 ÷ –9.8 (1F, м); –1.9 ÷ –1.8 (1F, м); 8.1–8.2 (1F, м); 23.2–23.3 (1F, м); (*E*)-изомер: –10.6 ÷ –10.4 (1F, м); –2.5 ÷ –2.4 (1F, м); 8.0–8.1 (1F, м); 23.8–23.9 (1F, м). Найдено, %: С 59.87; Н 4.19; F 22.24; N 4.19. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.18; Н 3.86; F 22.40; N 4.13.

**3-Бензиламино-1-(2-гидрокси-3,4,5-трифторфенил)бут-2-ен-1-он (6б)** получают аналогично из 260 мг (1 ммоль) хромона **3б**. Выход 220 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 169 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3130 (NH<sup>вэл</sup>), 3070, 3037 (ОН), 2937, 2874 (СН), 1639 (С=О), 1557, 1507, 1430, 1364 (С=С, С–N, NH<sup>деф</sup>), 1035, 1009 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 2.13 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.58 (2H, д, *J* = 6.3, CH<sub>2</sub>); 5.52 (1H, с, СН); 7.20 (1H, д. д. д, *J* = 2.3, *J* = 8.3, *J* = 10.6, Н-6); 7.28–7.42 (5H, м, Н Ph); 11.30 (1H, уш. с, NH); 13.88 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси (*Z,E*)-изомеров, 7:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 2.18 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.67 (2H, д, *J* = 6.2, CH<sub>2</sub>); 5.97 (1H, с, СН); 7.31–7.43 (5H, м, Н Ph); 7.82 (1H, д. д. д, *J* = 2.2, *J* = 8.7, *J* = 11.3, Н-6); 11.08 (1H, т, *J* = 5.9, NH); 14.55 (1H, с, ОН); (*E*)-изомер: 1.87 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.57 (2H, д, *J* = 5.7, CH<sub>2</sub>); 5.82 (1H, с, СН); 7.31–7.43 (5H, м, Н Ph); 7.54–7.61 (1H, м, Н-6); 8.71–8.74 (1H, м, NH); 15.61 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 4.1 (1F, д. д. д, *J* = 1.8, *J* = 19.2); 9.1 (1F, д. д. д, *J* = 8.2, *J* = 19.6, *J* = 21.6); 13.3 (1F, д. д. д, *J* = 11.0, *J* = 21.7). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F смеси (*Z,E*)-изомеров, 7:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 3.7 (1F, д. д. д, *J* = 1.8, *J* = 20.1); 8.4 (1F, д. д. д, *J* = 8.7, *J* = 20.3, *J* = 22.9); 13.7 (1F, д. д. д, *J* = 11.7, *J* = 23.1); (*E*)-изомер: 3.1–3.2 (1F, м); 8.3–8.4 (1F, м); 12.9 (1F, д. д. д, *J* = 1.8, *J* = 12.3, *J* = 23.3). Найдено, %: С 63.31; Н 4.44; F 17.44; N 4.37. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.55; Н 4.39; F 17.74; N 4.36.

**Метил-*N*-[1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-1-оксобут-2-ен-3-ил]фенилаланинат (7а).** К 270 мг (1 ммоль) раствора хромона **3а** в 11 мл смеси  $CHCl_3$ –MeOH, 10:1, добавляют 250 мг (3 ммоль) NaHCO<sub>3</sub>, 650 мг (3 ммоль) метилового эфира L-фенилаланина гидрохлорида. Смесь перемешивают при 20 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ. Растворитель отгоняют в вакууме. Выход 350 мг (86%), желтый порошок, т. пл. 139 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3335 (NH<sup>вэл</sup>), 3061, 3029 (ОН), 2956 (СН), 1730 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1654 (С=О), 1592, 1564, 1533, 1509, 1453, 1417 (С=С, С–N, NH<sup>деф</sup>), 1005, 983 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 1.77 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.07–3.30 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.46 (1H, д. т, *J* = 4.7, *J* = 9.0, СН); 5.70 (1H, с, =СН); 7.20–7.35 (5H, м, Н Ph); 11.39 (1H, д, *J* = 9.0, NH); 14.23 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси (*Z,E*)-изомеров, 3:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 1.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.12–3.25 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.58 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.89–4.94 (1H, м, СН); 5.55 (1H, с, =СН); 7.20–7.33 (5H, м, Н Ph); 8.58 (1H, уш. с, NH); 11.18 (1H, с, ОН); (*E*)-изомер: 1.79 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.85–3.03 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.62 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.41–4.47 (1H, м, СН); 5.47 (1H, с, =СН); 7.16–7.24 (5H, м, Н Ph); 8.33 (1H, д, *J* = 7.7, NH); 11.16 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: –10.8 (1F, д. д. д, *J* = 5.6, *J* = 21.7, *J* = 24.3); –2.9 (1F, д. д. д, *J* = 5.5, *J* = 9.8, *J* = 20.7); 9.7–9.8 (1F, м); 23.7 (1F, д. д. д, *J* = 6.3, *J* = 9.8, *J* = 24.3). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F смеси (*Z,E*)-изомеров, 3:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: –9.9 ÷ –9.7 (1F, м); –1.6 (1F, д. д. д, *J* = 5.9, *J* = 9.1, *J* = 21.9); 8.2–8.3 (1F, м); 23.0 (1F, д. д. д, *J* = 4.3, *J* = 25.3); (*E*)-изомер: –10.1 ÷ –10.0 (1F, м); –1.9 (1F, д. д. д, *J* = 6.2, *J* = 9.1, *J* = 15.9); 8.0–8.1 (1F, м); 23.2 (1F, д. д. д, *J* = 3.9, *J* = 9.8, *J* = 27.1). Найдено, %: С 58.41; Н 4.09; F 18.21; N 3.43. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 58.40; Н 4.17; F 18.47; N 3.41.

**Метил-*N*-[1-(2-гидрокси-3,4,5-трифторфенил)-1-оксобут-2-ен-3-ил]фенилаланинат (7б)** получают аналогично соединению **7а**. Выход 350 мг (90%), желтый порошок, т. пл. 99 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3335 (NH<sup>вэл</sup>), 3061, 3031 (ОН), 2957 (СН), 1732 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1646 (С=О), 1592, 1564, 1534, 1507, 1446 (С=С, С–N, NH<sup>деф</sup>), 1009 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 1.75 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.05–3.29 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.44 (1H, д. т, *J* = 4.6, *J* = 9.1, СН); 5.40 (1H, с, =СН); 7.16 (1H, д. д. д, *J* = 2.2, *J* = 8.4, *J* = 10.7, Н-6); 7.20–7.34 (5H, м, Н Ph); 11.22 (1H, д, *J* = 9.2, NH); 13.80 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси (*Z,E*)-изомеров, 12:1 (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 1.96 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.11–3.25 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.86–4.92 (1H, м, СН); 5.90 (1H, с, =СН); 7.18–7.33 (5H, м, Н Ph); 7.76–7.82 (1H, м, Н-6); 8.41 (1H, д, *J* = 7.6, NH); 10.98 (1H, д, *J* = 9.1, ОН); (*E*)-изомер: 1.80 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.84–3.03 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.59 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.42–4.48 (1H, м, СН); 5.69 (1H, с, =СН); 7.18–7.33 (5H, м, Н Ph); 7.85–7.87 (1H, м, Н-6); 8.37 (1H, д, *J* = 8.4, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*Z*)-изомер: 4.2 (1F, д. д. д, *J* = 2.1, *J* = 18.9); 9.5 (1F, д. д. д, *J* = 8.2, *J* = 19.1, *J* = 21.7); 13.5 (1F, д. д. д, *J* = 11.1, *J* = 21.8). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F смеси (*Z,E*)-изомеров,

12:1 (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 4.0 (1F, д,  $J = 20.1$ ); 8.9 (1F, д. д. д,  $J = 8.7, J = 20.4, J = 22.9$ ); 14.0 (1F, д. д,  $J = 10.7, J = 22.9$ ); ( $E$ )-изомер: 3.4 (1F, д,  $J = 20.1$ ); 8.7–8.8 (1F, м); 13.2 (1F, д. д,  $J = 12.1, J = 22.8$ ). Найдено, %: С 61.05; Н 4.52; F 14.00; N 3.35.  $C_{20}H_{18}F_3NO_4$ . Вычислено, %: С 61.07; Н 4.61; F 14.49; N 3.56.

**Этил- $N$ -[1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)-1-оксобут-2-ен-3-ил]глицинат (8a)**. К 270 мг (1 ммоль) раствора хромона **3a** в 10 мл MeCN добавляют 300 мг (3 ммоль)  $Et_3N$ , 420 мг (3 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина, 60 мг (0.5 ммоль) DIPEA. Условия  $v$ : смесь перемешивают при 65 °С. Условия  $vi$ : смесь подвергают микроволновой иррадиации в микроволновом синтезаторе при 20 Вт и при 65 °С. Контроль реакции осуществляют методом ТСХ. Растворитель отгоняют в вакууме. Выход 270 мг (81%,  $v$ ) и 220 мг (65%,  $vi$ ), желтый порошок, т. пл. 144 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3457, 3158 (NH<sup>вал</sup>), 2988 (CH), 1738 (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1651 (C=O), 1565, 1512, 1448, 1375 (C=C, C-N, NH<sup>деф</sup>), 1003, 984 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 1.24 (3H, т,  $J = 7.1, CH_2CH_3$ ); 2.11 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.20 (2H, к,  $J = 7.1, CH_2CH_3$ ); 4.40 (2H, д,  $J = 5.8, CH_2$ ); 5.64 (1H, с, CH); 11.05 (1H, т,  $J = 5.6, NH$ ); 14.00 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): -9.7 (1F, д. д. д,  $J = 5.8, J = 23.0, J = 25.8$ ); -1.7 (1F, д. д. д,  $J = 5.8, J = 9.4, J = 22.0$ ); 8.2–8.3 (1F, м); 23.1 (1F, д. д. д,  $J = 4.5, J = 9.3, J = 25.7$ ). Найдено, %: С 50.05; Н 3.67; F 22.79; N 4.32.  $C_{14}H_{13}F_4NO_4$ . Вычислено, %: С 50.16; Н 3.91; F 22.67; N 4.18.

**Этил- $N$ -[1-(2-гидрокси-3,4,5-трифторфенил)-1-оксобут-2-ен-3-ил]глицинат (8b)**. К 260 мг (1 ммоль) раствора хромона **3b** в 11 мл смеси CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1, добавляют 300 мг (3 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина, 250 мг (3 ммоль) NaHCO<sub>3</sub>, 60 мг (0.5 ммоль) DIPEA. Смесь перемешивают при 20 °С. Контроль конверсии исходного хромона осуществляют методом ТСХ. По окончании реакции растворитель отгоняют в вакууме. Выход 240 мг (76%), желтый порошок, т. пл. 148 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3457, 3206 (NH<sup>вал</sup>), 2986 (CH), 1737 (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1651 (C=O), 1566, 1507, 1449, 1376 (C=C, C-N, NH<sup>деф</sup>), 1015, 988 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 1.33 (3H, т,  $J = 7.1, CH_2CH_3$ ); 2.10 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.14 (2H, д,  $J = 5.9, CH_2$ ); 4.29 (2H, к,  $J = 7.1, CH_2CH_3$ ); 5.56 (1H, с, CH); 7.21 (1H, д. д. д,  $J = 2.2, J = 8.3, J = 10.7, H-6$ ); 11.10 (1H, уш. с, NH); 13.76 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 12:1 (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 1.24 (3H, т,  $J = 7.1, CH_2CH_3$ ); 2.12 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.20 (2H, к,  $J = 7.0, CH_2CH_3$ ); 4.38 (2H, д,  $J = 5.8, CH_2$ ); 5.99 (1H, с, CH); 7.81–7.86 (1H, м, H-6); 8.29 (1H, т,  $J = 5.6, NH$ ); 14.46 (1H, уш. с, OH); ( $E$ )-изомер: 1.19 (3H, т,  $J = 7.1, CH_2CH_3$ ); 1.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.79 (2H, д,  $J = 5.9, CH_2$ ); 4.09 (2H, к,  $J = 7.0, CH_2CH_3$ ); 5.71 (1H, с, CH); 7.93–7.99 (1H, м, H-6); 8.40 (1H, т,  $J = 5.7, NH$ ). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 4.2 (1F, д. д,  $J = 2.2, J = 19.0$ ); 9.5 (1F, д. д. д,  $J = 8.2, J = 19.0, J = 21.7$ ); 13.5 (1F, д. д,  $J = 11.1, J = 21.7$ ). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F смеси ( $Z,E$ )-изомеров, 12:1

(DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): ( $Z$ )-изомер: 3.8 (1F, д,  $J = 20.0$ ); 8.6 (1F, д. д. д,  $J = 8.7, J = 20.2, J = 22.9$ ); 13.8 (1F, д. д,  $J = 10.8, J = 22.9$ ); ( $E$ )-изомер: 3.2 (1F, д,  $J = 19.6$ ); 8.4–8.5 (1F, м); 12.9 (1F, д. д,  $J = 11.7, J = 23.2$ ). Найдено, %: С 53.01; Н 4.53; F 17.36; N 4.55.  $C_{14}H_{14}F_3NO_4$ . Вычислено, %: С 53.00; Н 4.45; F 17.96; N 4.41.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 6b, 8a,b** проведено на дифрактометре Xcalibur Eos с CCD-детектором (графитовый монохроматор,  $\lambda(MoK\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование). Учет поглощения проведен аналитически по модели мультифасеточного кристалла с использованием программы CrysAlisPro v.1.171.36.28. Структура расшифрована прямым методом из разностных фурье-синтезов.<sup>21</sup> Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении.

Кристаллы соединения **6b** ( $C_{17}H_{14}F_3NO_2$ ,  $M$  321.29) моноклинные; пространственная группа  $Cc$ ;  $a$  22.4166 (14),  $b$  5.8343(3),  $c$  13.0485(7)  $\text{\AA}$ ;  $\alpha$  90.00,  $\beta$  119.539(8),  $\gamma$  90.00°;  $V$  1484.74(14)  $\text{\AA}^3$ ;  $Z$  4;  $d_{\text{выч}}$  1.437 г·см<sup>-3</sup>;  $\mu$  0.119 мм<sup>-1</sup>. Общее число отражений 6825, число независимых отражений 2108,  $R$ -фактор 0.0414, число уточняемых параметров 225 (измерены при температуре 295(2) К).

Кристаллы соединения **8a** ( $C_{14}H_{13}F_4NO_4$ ,  $M$  335.25) триклинные; пространственная группа  $P\bar{1}$ ;  $a$  4.7125(4),  $b$  11.0975(9),  $c$  14.0882(14)  $\text{\AA}$ ;  $\alpha$  100.178(7),  $\beta$  96.774(7),  $\gamma$  99.154(7)°;  $V$  707.81(11)  $\text{\AA}^3$ ;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.573 г·см<sup>-3</sup>;  $\mu$  0.148 мм<sup>-1</sup>. Общее число отражений 5750, число независимых отражений 3694,  $R$ -фактор 0.055, число уточняемых параметров 222 (измерены при температуре 100(2) К).

Кристаллы соединения **8b** ( $C_{14}H_{14}F_3NO_4$ ,  $M$  317.26) моноклинные; пространственная группа  $C2/c$  1;  $a$  28.4759(14),  $b$  12.5463(7),  $c$  8.2401(4)  $\text{\AA}$ ;  $\alpha$  90.0,  $\beta$  94.321(5),  $\gamma$  90.0°;  $V$  2935.6(3)  $\text{\AA}^3$ ;  $Z$  8;  $d_{\text{выч}}$  1.436 г·см<sup>-3</sup>;  $\mu$  0.129 мм<sup>-1</sup>. Общее число отражений 6858, число независимых отражений 3579,  $R$ -фактор 0.0559, число уточняемых параметров 209 (измерены при температуре 295(2) К).

Полные кристаллографические параметры соединений **6b, 8a,b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1434938, CCDC 1434936, CCDC 1434937 соответственно).

Работа выполнена при финансовой поддержке программ Президиума УРО РАН (проект 15-21-3-7).

### Список литературы

- (a) Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3910. (b) Harenberg, J.; Wehling, M. *Cardiovasc. Ther.* **2011**, *29*, 291. (c) Verhoef, T. I.; Redekop, W. K.; Daly, A. K.; Van Schie, R. M. F.; De Boer, A.; Maitland Van Der Zee, A.-H. *Br. J. Pharmacol.* **2014**, *77*, 626. (d) Greiner, A. N. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2011**, *8*, 121. (e) Zur, E. *Int. J. Pharm. Comp.* **2012**, *16*, 386. (f) Koval'skii, I. V.; Krasnyuk, I. I.; Krasnyuk, I. I., Jr.; Nikulina, O. I.; Belyatskaya, A. V.; Kharitonov, Yu. Ya.; Feldman, N. B.; Lutsenko, S. V. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 73. [*Хим.-фарм. журн.* **2014**, *48*(2), 3.] (g) Winter, E.; Lecerf-Schmidt, F.; Gozzi, G.; Peres, B.; Lightbody, M.; Gauthier, C.; Ozvegy-Laczka, C.; Szakacs, G.;

- Sarkadi, B.; Creczynski-Pasa, T. B.; Boumendjel, A.; Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9849.
2. (a) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 303. (b) Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 992. (c) Hagman, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359. (d) O'Hagan, D. *J. Fluor. Chem.* **2010**, 131, 1071.
  3. Baker, W.; Butt, V. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2142.
  4. (a) Sammour, A. E. A. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1222. (b) Загоревский, В. А.; Зыков, Д. А. *Журн. общ. химии* **1960**, 30, 3579.
  5. Elkashef, M. A.-F.; Abdel-Megeig, F. M. E.; Mohtar, K.-E. M.; Elbarnashavi, M. F. *Indian J. Chem.* **1973**, 11, 860.
  6. Budzisz, E.; Malecka, M.; Lorenz, I.-P.; Mayer, P.; Kwiecien, R. A.; Paneth, P.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 9688.
  7. Saloutin, V. I.; Skryabina, Z. E.; Bazyl', I. T.; Kisil', S. P. *J. Fluor. Chem.* **1999**, 94, 83.
  8. Shcherbakov, K. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 719. [*Журн. орган. химии* **2013**, 49, 736.]
  9. Budzisz, E.; Brzezinska, E.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 596.
  10. (a) Gaspar, A.; Reis, J.; Fonseca, A.; Milhazes, N.; Vina, D.; Uriarte, E.; Borges, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 707. (b) Gaspar, A.; Reis, J.; Matos, M. J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 914. (c) Cagide, F.; Reis, J.; Gaspar, A.; Borges, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6446. (d) Sosnovskikh, V. Ya.; Kodess, M. I.; Moshkin, V. S. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 1253. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 1218.] (e) Ibrahim, M. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7687. (f) Parveen, M.; Azaz, S.; Malla, A. M.; Ahmad, F.; Da Silva, P. S. P.; Silva, M. R. *New J. Chem.* **2015**, 39, 469.
  11. (a) Dimitriadou, E.; Raftopoulou, M.; Kasapidou, P. M.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Kontogiorgis, C.; Pritsa, A.; Papadopoulos, A. *ARKIVOC* **2014**, 372. (b) Ibrahim, M. A. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3527. (c) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A.; Demkovich, I. A. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 2210. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 2168.]
  12. (a) Салоутин, В. И.; Базыль, И. Т.; Скрябина, З. Э.; Чупахин, О. Н. *Журн. орган. химии* **1995**, 31, 718. (b) Saloutin, V. I.; Bazyl', I. T.; Skryabina, Z. E.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 849. [*Изв. АН, Сер. хим.* **1994**, 904.] (c) Saloutin, V. I.; Perevalov, S. G. *J. Fluor. Chem.* **1999**, 96, 87. (d) Салоутин, В. И.; Перевалов, С. Г.; Скрябина, З. Э. *Журн. орган. химии* **1996**, 32, 1386. (e) Салоутин, В. И.; Базыль, И. Т.; Скрябина, З. Э.; Кисиль, С. П. *Журн. орган. химии* **1997**, 33, 1241. (f) Chantegrel, B.; Nadi, A.-I.; Gelin, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4419. (g) Chantegrel, B.; Nadi, A.-I.; Gelin, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 381. (h) Ghosh, C. K.; Pal, C. *Indian J. Chem., Sect. B* **1985**, 24B, 1288. (i) Hamed, A. A.; Madkour, H. M. F.; Nuaimi, I. S. A.; Hussain, B. A. *An. Quim.* **1994**, 90, 359. (j) Solanki, P. R.; Wadodkar, K. N. *Asian J. Chem.* **2003**, 15, 1873. (k) Ghosh, C. K.; Pal, C.; Maiti, J.; Sarkar, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1489. (l) Ghosh, C. K.; Pal, C.; Bhattacharyya, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1985**, 24B, 914. (m) Solanki, P. R.; Wadodkar, K. N. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 13, 135. (n) Irgashev, R. A.; Safrygin, A. V.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Rösenthaller, G.-V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1822. (o) Menezes, J. C. L.; Vaz, L. B. A.; De Vieira, P. M. A.; Fonseca, K. S.; Carneiro, C. M.; Taylor, J. G. *Molecules* **2015**, 20, 43.
  13. Bazyl', I. T.; Kisil', S. P.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *J. Fluor. Chem.* **2000**, 103, 3.
  14. (a) Bazhin, D. N.; Shchegol'kov, E. V.; Kudyakova, Yu. S.; Shcherbakov, K. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 116. [*Журн. общ. химии* **2012**, 82, 120.] (b) Bazhin, D. N.; Kudyakova, Yu. S.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1961.
  15. Burgart, Ya. V.; Kisil', S. P.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2001**, 11, 76.
  16. Bazhin, D. N.; Shchegol'kov, E. V.; Kudyakova, Yu. S.; Shcherbakov, K. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Bull.*, **2011**, 60, 929. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 907.]
  17. Shcherbakov, K. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 766. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 779.]
  18. Wojcik, J.; Domalewski, W.; Kamienska-Trela, K.; Stefaniak, L.; Vdovienko, S. I.; Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 808.
  19. Ионин, Б. И.; Ершов, Б. А.; Кольцов, А. И. *ЯМР-спектроскопия в органической химии*; Химия: Ленинград, 1983.
  20. (a) Shcherbakov, K. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 815. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 833.] (b) Salib, K. A. R.; Ishak, M. F.; El-Beairy, M. A.; Abd El-Halim, H. F. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2003**, 33, 1667. (c) Shebl, M.; Khalil, S. M. E.; Ahmed, S. A.; Medien, H. A. A. *J. Mol. Struct.* **2010**, 980, 39.
  21. Scheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.