

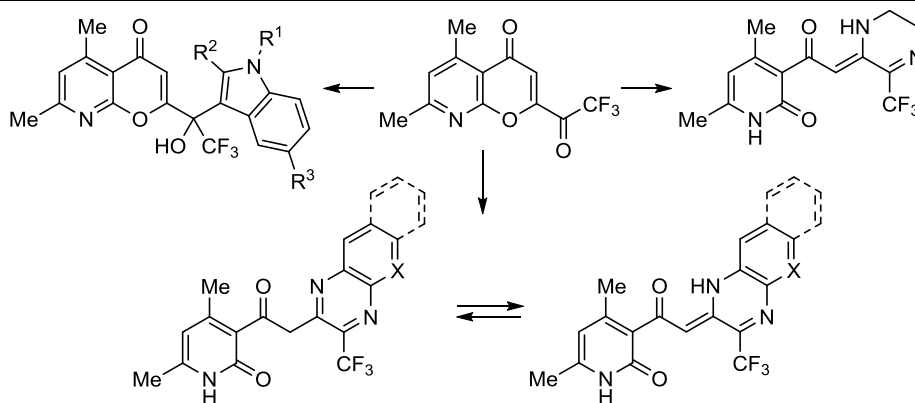
Синтез и реакционная способность 5,7-диметил-2-трифторацетил-8-азахромона

Александр В. Сафрыгин¹, Михаил А. Барабанов¹,
Роман А. Иргашев^{1,2}, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия;
e-mail: irgashev@ios.uran.ru

Поступило 15.09.2015
Принято 30.09.2015



Конденсацией Кляйзена 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридоны с метиловым эфиром 2-метокситетрафторпропионовой кислоты в присутствии LiH в кипящем диоксане получен соответствующий 1,3-дикетон, из которого при обработке концентрированной серной кислотой синтезированы 5,7-диметил-2-(1-метокситетрафторэтил)-8-азахромон и 5,7-диметил-2-трифторацетил-8-азахромон, существующий в гидратной форме. Первый из азахромонов реагирует с динуклеофилами по атому С-2 и пириновой карбонильной группе, а второй – по атому С-2 и трифторацетильной группе. На основе этих соединений получены новые трифторметилированные гетероциклические ансамбли, содержащие в качестве одного из циклов 2-пиридоновый фрагмент, а также (8-азахромон-2-ил)(индол-3-ил)карбинолы.

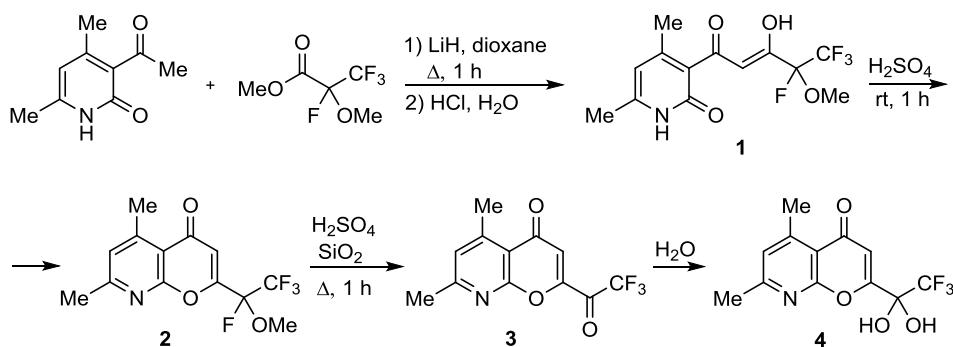
Ключевые слова: 8-азахромоны, бис-гетарилкарбинолы, 1,2-диамины, индолы, трифторметилированные гетероциклы, хиноксалины.

Фторсодержащие гетероциклические соединения редко встречаются в живой природе, но обладают разнообразными полезными свойствами и находят широкое применение в медицине и сельском хозяйстве.¹ Методы синтеза частично фторированных соединений, помимо различных способов прямого фторирования и трифторметилирования органических субстратов,² базируются на синтонном подходе, основанном на использовании легкодоступных и высокоактивных молекул в качестве CF₃-содержащих строительных блоков (CF₃-синтоны). При наличии большого ассортимента таких синтонов открываются широкие возможности для получения важных классов гетероциклических соединений из простых исходных веществ

с высокими выходами. В связи с этим интерес к исследованиям, направленным на поиск новых CF₃-содержащих строительных блоков, не ослабевает уже в течение многих лет.³

Трифторметилированные хромоны, такие как 2-трифторметил- и 3-трифторацетилхромоны, благодаря сильному электроноакцепторному влиянию группы CF₃, проявляют повышенную реакционную способность по отношению к различным моно- и динуклеофилам и удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к CF₃-синтонам. Синтетический потенциал этих соединений изучен достаточно подробно, что позволило разработать на их основе новые методы получения широкого ряда CF₃-содержащих 5- и 6-членных гетероциклов.^{3d,e,4}

Схема 1



Недавно мы сообщили о синтезе 2-трифторацетилхромон и их взаимодействии с 1,2-диаминами.⁵ Кроме того, в литературе имеются сведения и об азааналогах трифторметилированных хромон. Так, реакционная способность 2-трифторметил- и 3-трифторацетил-8-азакромон изучена на реакциях с аминами, гидразинами, амидами и гидроксиламином.⁶

В настоящей работе впервые описываются получение и реакционная способность 8-аза-5,7-диметил-2-(1-метокситетрафторэтил)хромон и 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромон, которые, как и следовало ожидать, оказались полезными строительными блоками для синтеза целого ряда новых трифторметилированных бис-гетероциклов, содержащих в качестве одного из колец фармакофорный 2-пиридиновый фрагмент.

Мы нашли, что метиловый эфир 2-метокситетрафторпропионовой кислоты, полученный из окиси гексафторпропилена и метанола,⁷ реагирует с 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридоном при кипячении в диоксане в присутствии LiH и после гидролиза соляной кислотой с почти количественным выходом дает 1,3-дикетон 1 (схема 1), существующий в растворе ДМСО-*d*₆ полностью в енольной форме. Это соединение при растворении в концентрированной серной кислоте при комнатной температуре легко циклизуется в 5,7-диметил-2-(1-метокситетрафторэтил)-8-азахромон (2), представляющий собой скрытую форму 5,7-диметил-2-трифторацетил-8-азахромон (3). Последний может быть получен из азахромон 2 путем его нагревания с концентрированной серной кислотой (135 °С, 1 ч) в присутствии силикагеля. В отличие от ранее описанных 2-трифторацетилхромон, образующихся в виде смеси с ковалентным гидратом, содержание которого увеличивается при хранении,⁵ азахромон 3 существует в твердом виде и в растворе только в форме стабильного гидрата 4.

В связи с тем, что в литературе отсутствуют какие-либо данные по химическим свойствам хромон, содержащих в положении 2 метокситетрафторэтильный заместитель, в первую очередь мы изучили реакции азахромон 2 с такими динуклеофилами, как гидразин и этилендиамин (схема 2). Установлено, что обработка его гидразингидратом при кипячении в этаноле (1 ч) ведет к получению пиразола 5 (выход 67%), а реакция с этилендиамином в кипящем этаноле в присутствии HCl дает 2,3-дигидро-1,4-дiazepин 6 (выход 68%). В обоих

случаях взаимодействие протекало как первоначальная атака по атому С-2 с последующим раскрытием пирренового цикла и циклизацией по карбонильной группе. При этом метокситетрафторэтильная защита трифторацетильной группы не разрушается, благодаря чему соединение 2 ведет себя аналогично 2-полифторалкилхромон.^{3d} Интересно, что реакция азахромон 4 с этилендиамином в тех же условиях идет иначе. В этом случае образуется 5,6-дигидропирозин 7 как продукт атаки атома С-2 и гидратированной трифторацетильной группы (выход 68%). Таким образом, при переходе от азахромон 2, содержащего трифторацетильную группу в скрытом виде, к гемдиолу 4 направление внутримолекулярной циклизации меняется.

Далее мы исследовали взаимодействие азахромон 4 с *o*-фенилендиамином и 2,3-диаминонафталином при кипячении в уксусной кислоте и нашли, что оно приводит к получению хиноксалинов 8a,b с выходами 84 и 92% соответственно (схема 3). В растворе ДМСО-*d*₆ эти соединения существуют в виде смеси иминного А и енаминного В таутомеров, причем в случае с *o*-фенилендиамином преобладает таутомер А-8a (78%), а с 2,3-диаминонафталином – таутомер В-8b (77%). Из этих данных следует, что дополнительное

Схема 2

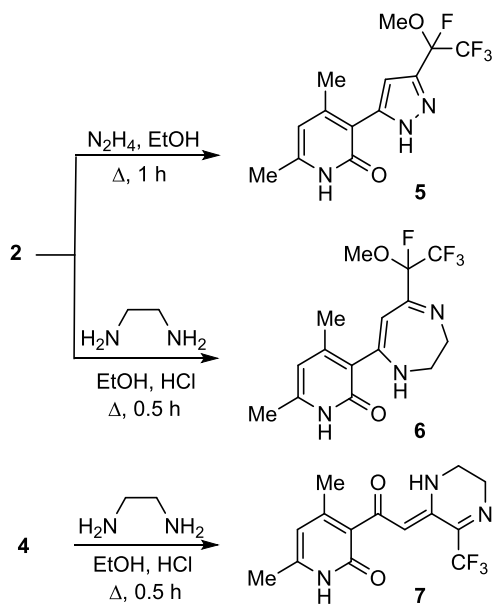
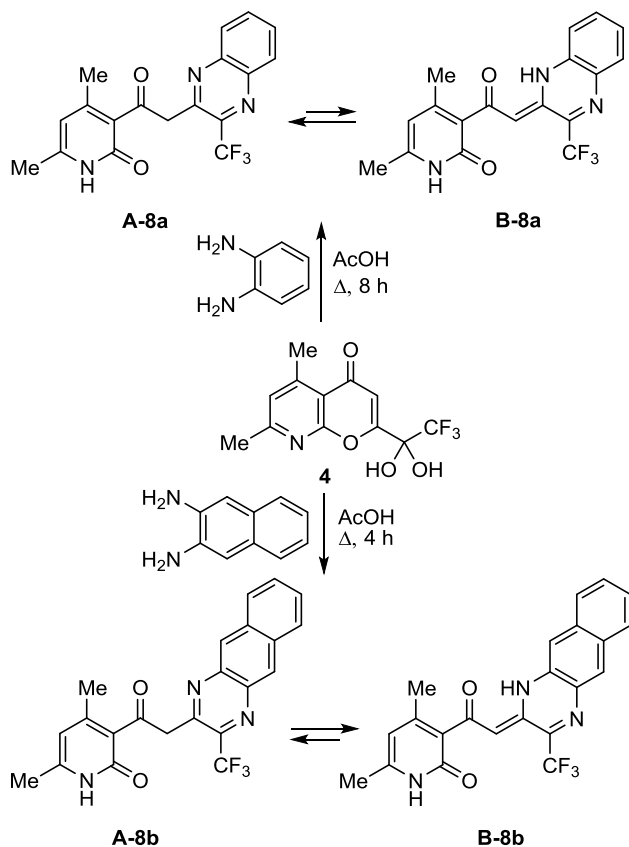


Схема 3

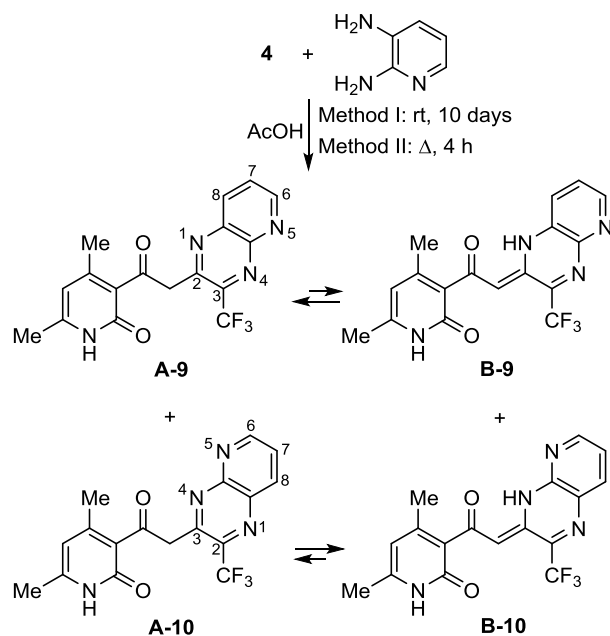


бензольный цикл оказывает стабилизирующее влияние на сопряженный енаминный таутомер **B**.

Очевидно, что в реакциях с *o*-фенилендиамином и 2,3-диаминонафталином участвуют атом С-2 и трифторацетильная группа, однако, в силу симметричности этих 1,2-диаминов, определить место первоначальной атаки не представляется возможным. В этом отношении особое значение приобретает реакция азахромона **4** с 2,3-диаминопиридином, в котором группа NH₂, находящаяся в *meta*-положении по отношению к пиридиновому атому азота, является более нуклеофильной.⁸

Установлено, что реакция азахромона **4** с 2,3-диаминопиридином в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 10 суток протекает с высокой региоселективностью и с выходом 89% дает смесь изомеров **9** и **10** (схема 4), каждый из которых находится в растворе ДМСО-*d*₆ в виде таутомеров **A** и **B**. Региоизомерный и таутомерный состав этой смеси определен на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F и составил примерно **A-9**:**B-9**:**A-10**:**B-10** = 77:17:2:4, а соотношение сигналов с соответствующей структурой сделано из сравнения химических сдвигов пиридиновых протонов Н-6,7,8 и группы CF₃ в соединениях **9** и **10** с аналогичными сигналами в продуктах, полученных из 2-трифторацетилхромонов и 2,3-диаминопиридина.⁵ Эти результаты показывают, что основным изомером является 3-CF₃-хиноксалин **9** (94%), а минорным – 2-CF₃-хиноксалин **10** (6%), причем в первом региоизомере таутомерное равновесие в растворе ДМСО-*d*₆ смещено в сторону иминного

Схема 4

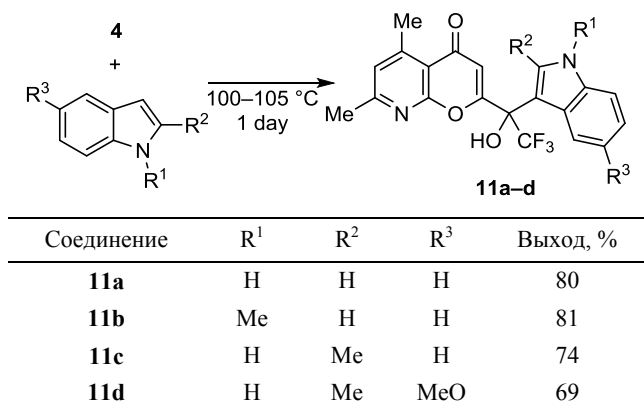


таутомера **A**, а во втором – в сторону енаминного таутомера **B**. При проведении этой реакции в уксусной кислоте при кипячении в течение 4 ч региоселективность немного снижается (**9**:**10** = 90:10), а выход практически не меняется (87%). Таким образом, независимо от температуры проведения реакции, она всегда идет до конца без образования каких-либо побочных продуктов, что позволяет достаточно точно определить состав полученной смеси изомеров.

Если предположить, что в первую очередь молекула азахромона **4** атакуется более нуклеофильной группой 3-NH₂, то из строения основного региоизомера **9** следует, что первоначальная атака направлена на атом С-2 хромона, после чего менее нуклеофильная группа 2-NH₂ взаимодействует с гидратированной трифторацетильной группой и формирует 3-CF₃-хиноксалиновую систему **9**. Важно отметить, что этот вывод хорошо согласуется с аналогичной реакцией 2-трифторацетилхромонов, которая также начинается с атаки атома С-2 и ведет преимущественно к 3-CF₃-хиноксалинам.⁵

Индольная гетероциклическая система является одной из самых распространенных в природе и поэтому неудивительно, что индол и его производные широко используются в качестве важнейших строительных блоков в комбинаторной химии для создания новых медицинских препаратов.⁹ Принимая во внимание этот факт, а также учитывая высокую электрофильность CF₃CO группы даже в гидратной форме, можно было предположить, что нуклеофильный индол и его метильные производные будут способны присоединяться по трифторацетильному фрагменту азахромона **4** с образованием бис-гетарилкарбинолов. Действительно, мы обнаружили, что при нагревании реагентов без растворителя при 100–105 °С в течение суток с выходами 69–81% образуются целевые (азахромон-2-ил)(индол-3-ил)-карбинолы **11a–d** (схема 5). Строение этих аддуктов

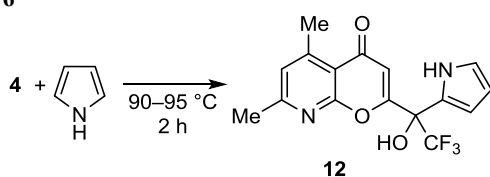
Схема 5



установлено на основании данных элементного анализа, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C. Отнесение сигналов индольных протонов сделано с учетом литературных данных.¹⁰

Аналогичная реакция с избытком пиррола (4.5 экв.) при 90–95 °С в течение 2 ч с выходом 57% привела к получению (азахромон-2-ил)(пиррол-2-ил)карбинола **12** (схема 6).

Схема 6



Таким образом, конденсацией Кляйзена 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридоном с метиловым эфиром 2-метокси-тетрафторпропионовой кислоты впервые синтезированы высокоактивные фторсодержащие азахромоны, представляющие интерес в качестве новых строительных блоков для получения широкого ряда частично фторированных гетероциклов, в том числе пиразолов, дигидро-1,4-дiazепинов, дигидропиразинов, хиноксалинов и бисгетарилкарбинолов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX-II с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400, 376.5 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Протоны пиридонового цикла обозначены как Н_Р, пиразольного – Н_Р. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP30. Исходный 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридон был получен реакцией ацетоацетамида с ацетилацетоном по известной методике.¹¹

4,6-Диметил-3-(3-гидрокси-4-метокси-4,5,5,5-тетрафторпент-2-еноил)пиридин-2(1H)-он (1). В колбу на

250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 50 мл диоксана, 5.2 г (31.7 ммоль) 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридоном, 11.8 г (62.1 ммоль) метилового эфира 2-метокси-2,3,3,3-тетрафторпропионовой кислоты и 0.9 г (112.5 ммоль) измельченного LiH. Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч при интенсивном перемешивании, в процессе чего происходит ее помутнение и вспенивание. После этого реакционную смесь охлаждают, диоксан досуха отгоняют на роторном испарителе в вакууме, к остатку приливают 50 мл H₂O и 10 мл конц. HCl и выдерживают при комнатной температуре в течение 20 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола. Выход 10.1 г (98%), бледно-желтый порошок, т. пл. 155–157 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3140, 2988, 2957, 2859, 2777, 1867, 1634, 1621, 1531, 1483. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.22 (3H, с, CH₃); 2.30 (3H, с, CH₃); 3.55 (3H, с, CH₃O); 6.09 (1H, с, H-5); 6.89 (1H, с, =CH); 12.06 (1H, уш. с, NH); 13.00–16.00 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 18.5; 21.4; 53.3; 101.9; 105.5 (д. к, ¹J_{CF} = 239.5, ²J_{CF} = 34.2); 109.2; 119.2; 119.5 (к. д, ¹J_{CF} = 286.7, ²J_{CF} = 35.8); 128.2; 128.9; 149.9; 155.9; 161.1. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 25.6 (с, F); 82.0 (с, CF₃). Найдено, %: C 48.55; H 4.05; N 4.24. C₁₃H₁₃F₄NO₄. Вычислено, %: C 48.30; H 4.05; N 4.33.

5,7-Диметил-2-(1-метокси-1,2,2,2-тетрафторэтил)-4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-он (2). В химический стакан помещают 20 мл конц. H₂SO₄ и в течение 30 мин при перемешивании небольшими порциями добавляют 8.55 г (26.6 ммоль) diketone **1**, при этом происходит загустение и потемнение жидкости. После остывания реакционную смесь выливают в 300 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 6.40 г (79%), мелкодисперсный порошок кремового цвета, т. пл. 122 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2970, 1656, 1634, 1604, 1546, 1475. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.54 (3H, с, 7-CH₃); 2.75 (3H, д, J = 0.7, 5-CH₃); 3.64 (3H, д, J = 1.2, CH₃O); 6.76 (1H, д, J = 1.9, H-3); 7.35 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 21.3; 23.9; 53.8 (д, ³J_{CF} = 2.4); 105.2 (д. к, ¹J_{CF} = 234.3, ²J_{CF} = 35.6); 114.7; 115.1 (д, ³J_{CF} = 3.2); 119.3 (к. д, ¹J_{CF} = 287.0, ²J_{CF} = 34.9, CF₃); 125.4; 152.2 (д, ²J_{CF} = 42.1); 152.4; 160.5; 162.9; 178.6. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J, Гц): 27.7 (к, ³J_{FF} = 4.2, F); 81.3 (д, ³J_{FF} = 4.2, CF₃). Найдено, %: C 51.53; H 3.83; N 4.94. C₁₃H₁₁F₄NO₃. Вычислено, %: C 51.16; H 3.63; N 4.59.

5,7-Диметил-2-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)-4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-он (4). В химический стакан емкостью 50 мл помещают 20 мл конц. H₂SO₄ и 350 мг силикагеля. В этой смеси небольшими порциями при нагревании растворяют 5.3 г (17.4 ммоль) азахромоном **2**, в результате чего раствор приобретает желтую окраску. Реакционную смесь выдерживают при 135 °С в течение 1 ч, после чего выливают в 300 мл H₂O с колотым льдом. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и высушивают. Выход 4.38 г (87%), серый мелкодисперсный порошок, т. пл. 132 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3311, 3003, 2747, 1658, 1606, 1554, 1440. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.52 (3H, с, 7-CH₃); 2.74 (3H, с, 5-CH₃); 6.53 (1H, с, H-3); 7.29 (1H, с, H-6); 8.35

(2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.3; 23.9; 90.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.6$); 111.8; 114.1; 122.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 289.6$, CF_3); 125.0; 152.2; 160.7; 161.4; 162.6; 179.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 80.9 (с, CF_3). Найдено, %: С 50.01; Н 3.62; N 5.21. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 49.84; Н 3.49; N 4.84.

4,6-Диметил-3-[3-(1-метокси-1,2,2,2-тетрафторэтил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-2(1H)-он (5). В 3 мл EtOH при нагревании растворяют 200 мг (0.68 ммоль) хромона **2**, затем добавляют 72 мг (1.35 ммоль) 60% водного раствора гидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 10 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 145 мг (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 255–256 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321, 3134, 2985, 2846, 2785, 1625, 1556, 1520, 1479. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.18 (3H, с, CH_3); 2.20 (3H, с, CH_3); 3.43 (3H, с, CH_3O); 6.07 (1H, с, Н Py); 6.55 (1H, с, Н Pz); 11.90 (1H, с, NHCO); 13.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 18.3; 20.9; 52.5; 106.2; 107.4 (д. к, $^1J_{\text{CF}} = 228.2$, $^2J_{\text{CF}} = 32.7$); 108.2; 114.1; 120.6 (к. д, $^1J_{\text{CF}} = 285.0$, $^2J_{\text{CF}} = 35.6$, CF_3); 137.2; 138.4; 144.7; 150.3; 161.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 35.7 (к, $^3J_{\text{FF}} = 3.8$, F); 80.0 (д, $^3J_{\text{FF}} = 3.8$, CF_3). Найдено, %: С 48.54; Н 3.91; N 13.49. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 48.91; Н 4.10; N 13.16.

4,6-Диметил-3-[5-(1-метокси-1,2,2,2-тетрафторэтил)-2,3-дигидро-1H-1,4-диазепин-7-ил]пиридин-2(1H)-он (6). В 2 мл EtOH при нагревании растворяют 200 мг (0.68 ммоль) хромона **2**, затем добавляют 120 мг (2.00 ммоль) этилендиамина и 0.07 мл конц. HCl. Реакционную смесь кипятят 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 5 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси толуол–бутанол, 3:1. Выход 160 мг (68%), бежевые кристаллы, т. пл. 230–231 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3217, 3084, 2951, 2847, 1634, 1571, 1528, 1481. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.07 (3H, с, CH_3); 2.12 (3H, с, CH_3); 3.15–3.40 (2H, м, CH_2); 3.43 (3H, с, CH_3O); 3.80–4.10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}=\text{}$); 4.62 (1H, с, =CH); 5.90 (1H, с, Н Py); 7.45 (1H, с, NH); 11.53 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 18.2; 19.3; 48.4; 51.9; 55.8; 89.4; 106.6; 108.0 (д. к, $^1J_{\text{CF}} = 236.3$, $^2J_{\text{CF}} = 32.3$); 120.4 (к. д, $^1J_{\text{CF}} = 286.3$, $^2J_{\text{CF}} = 36.7$, CF_3); 125.3; 134.3; 148.7; 152.8; 157.1 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24.7$); 161.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 31.9 (с, F); 82.4 (с, CF_3). Найдено, %: С 51.93; Н 5.23; N 12.43. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.87; Н 4.93; N 12.10.

4,6-Диметил-3-{2-[3-(трифторметил)-5,6-дигидропиразин-2(1H)-илиден]ацетил}пиридин-2(1H)-он (7). В 2 мл абсолютного EtOH при нагревании растворяют 250 мг (0.87 ммоль) хромона **4**, затем добавляют 57 мг (0.95 ммоль) этилендиамина и 0.07 мл конц. HCl. Реакционную смесь кипятят 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 5 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси толуол–бутанол, 3:1. Выход 185 мг (68%), ярко-желтый порошок, т. пл. 213 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3166, 2982, 2837, 1625, 1590, 1536, 1473. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.11 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 3.30 (2H, т. д, $J = 6.2$, $J = 3.3$, CH_2); 4.01 (2H, т, $J = 6.2$, $\text{CH}_2\text{N}=\text{}$); 5.85 (1H, к, $J = 1.5$, =CH); 5.92 (1H, с, Н Py); 10.20 (1H, с, NH); 11.67 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 18.3 (CH_3); 19.7 (CH_3); 34.7 (C-6); 48.1 (C-5); 96.2 (к, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$, =CH); 107.8, 119.0 (к, $^1J_{\text{CF}} = 277.4$, CF_3); 126.6; 139.6; 146.0; 150.8; 152.5 (к, $^2J_{\text{CF}} = 33.3$, C-3); 161.1; 193.0 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 97.2 (с, CF_3). Найдено, %: С 53.61; Н 4.82; N 13.36. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.67; Н 4.50; N 13.41.

4,6-Диметил-3-{2-[3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-илиден]ацетил}пиридин-2(1H)-он (8a). В 4 мл AcOH растворяют 200 мг (0.69 ммоль) хромона **4** и 100 мг (0.92 ммоль) *o*-фенилендиамина. Полученный раствор кипятят в течение 8 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 10 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают и промывают H_2O . Выход 210 мг (84%), красный порошок, т. пл. 251–252 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 3152, 2998, 2843, 2776, 1687, 1657, 1632, 1584, 1543, 1486. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): (A, 78%) 2.20 (3H, с, CH_3); 2.22 (3H, с, CH_3); 4.93 (2H, с, CH_2); 6.01 (1H, с, Н Py); 7.98 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.03 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 8.14 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 8.23 (1H, д, $J = 8.2$, H-5); 12.02 (1H, с, NHCO); (B, 22%) 2.19 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, CH_3); 5.94 (1H, с, Н Py); 6.25 (1H, к, $J = 1.6$, =CH); 7.64 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.85 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.92 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 8.02 (1H, м, H-5); 11.74 (1H, уш. с, NHCO); 14.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): (A) 18.4 (CH_3); 20.5 (CH_3); 50.1 (к, $^4J_{\text{CF}} = 1.4$, CH_2); 121.3 (к, $^1J_{\text{CF}} = 276.2$, CF_3); 108.8; 123.1; 128.4; 129.3; 131.4; 133.1; 141.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 33.6$, C-3); 142.2; 144.9; 149.4; 155.1; 161.8; 198.4 (C=O); (B) 18.3 (CH_3); 20.2 (CH_3); 95.2 (к, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$, =CH); 107.8; 121.3 (к, $^1J_{\text{CF}} = 276.2$, CF_3); 121.9; 127.5; 129.5; 133.8; 134.8; 135.3; 141.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 33.6$, C-3); 146.1; 148.9; 151.4; 161.0; 177.5 (C=O); два атома С маскируются. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: (A, 78%) 99.0 (с, CF_3); (B, 22%) 96.5 (с, CF_3). Найдено, %: С 59.15; Н 3.75; N 11.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.10; Н 4.00; N 11.49.

4,6-Диметил-3-{2-[3-(трифторметил)бензо[g]хиноксалин-2(1H)-илиден]ацетил}пиридин-2(1H)-он (8b). В 4 мл AcOH растворяют 270 мг (0.93 ммоль) хромона **4** и 210 мг (1.33 ммоль) 2,3-диаминонафталина. Полученный раствор кипятят в течение 4 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают охлажденным EtOH. Выход 355 мг (92%), бордовые кристаллы, т. пл. 316–317 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3155, 3120, 3049, 2977, 2899, 2811, 2760, 2724, 2352, 2328, 1827, 1643, 1594, 1538, 1517, 1464. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): (A, 23%) 1.92 (3H, с, CH_3); 2.28 (3H, с, CH_3); 4.95 (2H, к, $J = 1.1$, CH_2); 6.03 (1H, с, Н Py); 7.71–7.75 (2H, м, H-7,8); 8.28–8.33 (2H, м, H-6,9); 8.78 (1H, с, H-10); 8.95 (1H, с, H-5); 11.99 (1H, с, NHCO); (B, 77%) 2.21 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 5.97 (1H, с, Н Py); 6.35 (1H, к, $J = 1.9$, =CH); 7.50 (1H, д. д. д, $J = 8.1$, $J = 6.9$, $J = 1.0$, H-7); 7.63 (1H, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 6.0$, $J = 1.1$, H-8); 7.94 (1H, д, $J = 8.4$, H-9); 8.04 (1H, с, H-10); 8.07 (1H, д, $J = 8.3$, H-6);

8.45 (1H, с, Н-5); 11.74 (1H, с, NHCO); 14.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: (A, 23%) 98.6 (с, CF_3); (B, 77%) 95.6 (с, CF_3). Найдено, %: С 63.13; Н 3.73; N 10.09. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.31; Н 4.02; N 10.07.

4,6-Диметил-3-{2-[3-(трифторметил)пиридо[2,3-*b*]-пиразин-3-ил]ацетил}пиридин-2(1H)-он (A-9).

Метод I. В 2 мл AcOH растворяют 100 мг (0.35 ммоль) хромона **4** и 50 мг (0.46 ммоль) 2,3-диаминопиридина. Полученный раствор оставляют на 10 сут при комнатной температуре, растворитель испаряют, а остаток промывают EtOH . Выход 113 мг (89%), красные кристаллы, т. пл. 277–278 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3148, 3131, 3081, 2978, 2838, 2785, 2339, 2314, 1642, 1625, 1572, 1521, 1472. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): (A-9, 77%) 2.20 (3H, с, CH_3); 2.22 (3H, с, CH_3); 5.00 (2H, к, $J = 1.3$, CH_2); 6.06 (1H, с, Н Py); 8.06 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 4.1$, Н-7); 8.63 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 1.8$, Н-8); 9.32 (1H, д, $J = 4.1$, $J = 1.8$, Н-6); 12.05 (1H, с, NHCO); (B-9, 17%) 2.19 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 6.01 (1H, с, Н Py); 6.35 (1H, к, $J = 1.9$, =CH); 7.86 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 4.3$, Н-7); 8.49 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 1.7$, Н-8); 8.89 (1H, д, $J = 4.3$, $J = 1.7$, Н-6); 11.80 (1H, уш. с, NHCO); 14.64 (1H, с, NH); (A-10, 2%) 2.20 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, CH_3); 5.00 (2H, с, CH_2); 6.06 (1H, с, Н Py); 8.02 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 4.3$, Н-7); 8.73 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 1.8$, Н-8); 9.34 (1H, д, $J = 4.3$, $J = 1.8$, Н-6); 12.05 (1H, с, NHCO); (B-10, 4%) 2.19 (3H, с, CH_3); 2.23 (3H, с, CH_3); 6.01 (1H, с, Н Py); 6.36 (1H, к, $J = 2.0$, =CH); 7.45 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 4.7$, Н-7); 8.24 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.7$, Н-8); 8.67 (1H, д, $J = 4.7$, $J = 1.7$, Н-6); 11.80 (1H, уш. с, NHCO); 14.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: (B-10, 4%) 94.8 (с, CF_3); (B-9, 17%) 96.0 (с, CF_3); (A-9, 77%) 98.5 (с, CF_3); (A-10, 2%) 98.9 (с, CF_3). Найдено, %: С 56.06; Н 3.70; N 15.20. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.36; Н 3.62; N 15.46.

Метод II. В 4 мл AcOH растворяют 270 мг (0.93 ммоль) хромона **4** и 130 мг (1.19 ммоль) 2,3-диаминопиридина. Полученный раствор кипятят в течение 4 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают охлажденным EtOH . Маточный раствор разбавляют 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и промывают H_2O , получая дополнительную порцию продукта. Выход 294 мг (87%), красные кристаллы, т. пл. 274–275 °С. Состав первой порции: A-9:B-9:A-10:B-10 \approx 67:16:4:13. Состав второй порции из маточника: A-9:B-9:A-10:B-10 \approx 77:16:2:5.

Синтез соединений 11a–d из азахромона 4 и индолов (общая методика). Смесь 289 мг (1.0 ммоль) хромона **4** и 1.25 ммоль соответствующего индола нагревают при 100–105 °С в течение суток, после чего добавляют 5 мл смеси толуол–*n*-бутанол, 1:1. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают толуолом и высушивают.

5,7-Диметил-2-[1-гидрокси-1-(1H-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он (11a). Выход 311 мг (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 252 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3220, 3197, 3053, 2990, 2930, 1644,

1623, 1604, 1544, 1441. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, с, 7- CH_3); 2.74 (3H, с, 5- CH_3); 6.75 (1H, с, Н-3); 6.98 (1H, т, $J = 7.0$, Н-5'); 7.11 (1H, т, $J = 7.5$, Н-6'); 7.24 (1H, с, Н-6); 7.43 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7'); 7.56 (1H, с, Н-2'); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4'); 7.84 (1H, с, OH); 11.46 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 21.3; 23.8; 75.1 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$); 108.5; 111.4; 111.9; 114.1; 119.5; 119.9; 121.6; 124.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.7$, CF_3); 124.9; 125.0; 125.1; 136.2; 152.2; 160.7; 162.4; 163.3; 179.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 88.4 (с, CF_3). Найдено, %: С 59.88; Н 3.74; N 7.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.67\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 60.00; Н 4.11; N 7.00.

5,7-Диметил-2-[1-гидрокси-1-(1-метил-1H-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он (11b). Выход 326 мг (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 231 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3202, 3099, 2967, 2930, 2825, 1642, 1614, 1602, 1540, 1474. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, 7- CH_3); 2.73 (3H, с, 5- CH_3); 3.83 (3H, с, NCH_3); 6.75 (1H, с, Н-3); 7.02 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 7.17 (1H, т, $J = 7.7$, Н-6'); 7.21 (1H, с, Н-6); 7.46 (1H, д, $J = 8.3$, Н-7'); 7.58 (1H, д, $J = 8.1$, Н-4'); 7.61 (1H, с, Н-2'); 7.83 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 21.3; 23.8; 32.6; 75.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.0$); 107.7; 110.2; 111.4; 114.1; 119.7; 120.1; 121.7; 124.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.7$, CF_3); 125.0; 125.4; 129.1; 136.7; 152.2; 160.7; 162.4; 163.2; 179.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 88.4 (с, CF_3). Найдено, %: С 62.72; Н 4.22; N 7.13. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.69; Н 4.26; N 6.96.

5,7-Диметил-2-[1-гидрокси-1-(2-метил-1H-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он (11c). Выход 298 мг (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 238 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3394, 3234, 3086, 1667, 1640, 1603, 1542, 1459. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, 2'- CH_3); 2.49 (3H, с, 7- CH_3); 2.78 (3H, с, 5- CH_3); 6.53 (1H, с, Н-3); 6.85 (1H, т, $J = 7.4$, Н-5'); 6.97 (1H, т, $J = 7.5$, Н-6'); 7.16 (1H, с, Н-6); 7.26 (1H, д, $J = 8.1$, Н-7'); 7.45 (1H, д, $J = 8.1$, Н-4'); 7.60 (1H, с, OH); 11.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 88.1 (с, CF_3). Найдено, %: С 62.24; Н 4.25; N 7.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.69; Н 4.26; N 6.96.

5,7-Диметил-2-[1-гидрокси-1-(2-метил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он (11d). Выход 298 мг (69%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 251–253 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3356, 3199, 3120, 3066, 3009, 2966, 2946, 2841, 2748, 1655, 1606, 1585, 1467. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, 2'- CH_3); 2.47 (3H, с, 7- CH_3); 2.76 (3H, с, 5- CH_3); 3.54 (3H, с, CH_3O); 6.57 (1H, с, Н-3); 6.67 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.3$, Н-6'); 6.92 (1H, д, $J = 2.3$, Н-4'); 7.19 (1H, д, $J = 8.7$, Н-7'); 7.28 (1H, с, Н-6); 7.81 (1H, с, OH); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.5; 21.3; 23.8; 54.9; 76.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.4$); 101.8; 104.1; 109.9; 111.3; 111.8; 114.0; 125.0 (к, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$, CF_3); 125.1; 127.2; 129.7; 136.2; 152.2; 153.1; 160.7; 162.7; 163.3; 179.2. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 88.7 (с, CF_3). Найдено, %: С 60.66; Н 4.40; N 6.49. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.11; Н 4.43; N 6.48.

5,7-Диметил-2-[1-гидрокси-1-(1H-пиррол-2-ил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он (12).

Смесь 289 мг (1 ммоль) азахромона **4** и 302 мг (4.5 ммоль) пиррола нагревают при 90–95 °С в течение 2 ч, после чего добавляют 3 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают *n*-гексаном и высушивают. Выход 193 мг (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–144 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3272, 3231, 1652, 1601, 1543, 1478. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, с, 7- CH_3); 2.75 (3H, с, 5- CH_3); 6.07 (1H, д. д, $J = 5.8$, $J = 2.5$, H-4'); 6.29 (1H, уш. с, H-3'); 6.60 (1H, с, H-3); 6.80 (1H, д. д, $J = 4.1$, $J = 2.5$, H-5'); 7.28 (1H, с, H-6); 7.93 (1H, с, OH); 11.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 21.3; 23.9; 74.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$); 107.7; 108.3; 111.6; 114.2; 119.6; 124.0 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.4$, CF_3); 124.2; 125.0; 152.1; 160.7; 162.3; 162.4; 179.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 88.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 53.78; Н 3.92; N 7.89. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.94; Н 4.24; N 7.86.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 14-13-00388).

Список литературы

- (a) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Filler, R., Kobayashi, Y., Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Application*; Springer: Berlin, 2000. (c) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013. (d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 992. (e) Dolbier, W. R., Jr. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157.
- (a) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, 108, 14411. (b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1494. (c) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 98.
- (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753. (c) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, (i), 246. (d) Sosnovskikh, V. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 489. (e) Isakova, V. G.; Khlebnikova, T. S.; Lakhvich, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 849. (f) Korotaev, V. Y.; Sosnovskikh, V. Y.; Barkov, A. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, 82, 1081.
- (a) Sosnovskikh, V. Y. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer: Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2014, vol. 2, p. 211.
- (a) Irgashev, R. A.; Sosnovskikh, V. Y.; Kalinovich, N.; Kazakova, O.; Rösenthaller, G.-V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4903. (b) Irgashev, R. A.; Safrygin, A. V.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Rösenthaller, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1822.
- (a) Sosnovskikh, V. Y.; Irgashev, R. A.; Barabanov, M. A. *Synthesis* **2006**, 2707. (b) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Sizov, A. Y.; Barabanov, M. A. *Synthesis* **2004**, 942. (c) Sosnovskikh, V. Y.; Barabanov, M. A.; Usachev, B. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 1758. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 1668.]
- (a) Sianesi, D.; Pasetti, A.; Tarli, F. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2312. (b) Dolenský, B.; Kvičala, J.; Paleček, J.; Paleta, O. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 115, 67.
- Cushman, M.; Patel, H.; McKenzie, A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5088.
- (a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893. (b) Golantsov, N. E.; Festa, A. A.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 203. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 224.] (c) Gupta, N.; Goyal, D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 4. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 4.]
- Morales-Rios, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Res. Chem.* **1987**, 25, 911.
- Bonsall, C.; Hill, J. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1836.