

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Ван Цзяин

Ван Цзяин

**Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций
2'-гидроксиалконов и их предшественников**

1.4.3 Органическая химия (химические науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н. Политанская Лариса Владимировна

Новосибирск, 2025

Оглавление

Список сокращений	4
Введение.....	7
Глава 1. Методы синтеза и биологические свойства флаванонов и флавонов (Обзор литературы).....	12
1.1 Методы синтеза флаванонов	12
1.1.1 Циклизация 2'-гидроксиалконов.....	13
1.1.1.1 Превращения в кислой среде	14
1.1.1.2 Превращения в щелочной среде	18
1.1.2 Взаимодействие 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами.....	20
1.1.2.1 Получение флаванонов	21
1.1.2.1 Получение бензилиденовых производных флаванонов	24
1.1.3 Альтернативные методы синтеза.....	26
1.1.4 Стереоспецифичный синтез	30
1.2 Методы синтеза флавонов.....	32
1.2.1 Окислительная циклизация 2'-гидроксиалконов	33
1.2.2 Циклодегидратация 1-(2-гидроксиарил)-3-арил-1,3-пропандионов.....	39
1.2.3 Циклизация 2-алкиноилфенолов.....	42
1.2.4 Реакции карбонилирования.....	44
1.2.5 Кросс-сочетание с арилборными кислотами	47
1.2.6 Окисление / дегидрирование	49
1.2.7 Другие методы.....	51
1.2.8 Синтез полифторированных флавонов	54
1.3 Биологические свойства флаванонов и флавонов	56
1.3.1 Антиоксидантная активность.....	57
1.3.2 Антибактериальная активность	59
1.3.3 Противораковая активность	60
1.3.4 Противовоспалительная активность	62
1.3.5 Анальгетическая активность	65
1.3.6 Противовирусная активность.....	65
1.3.7 Лечение неврологических заболеваний	67
1.4 Заключение	68
Глава 2. Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов в качестве биологически активных соединений (Обсуждение результатов).....	69
2.1 Синтез предшественников.....	69
2.2 Исследование взаимодействия функционализированных фенолов с бензальдегидами в присутствии p -TSA·H ₂ O	70
2.2.1 Реакции 2-гидроксиацетофенонов.....	70
2.2.2 Реакции полифторированных 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов	73

2.3	Синтез фторированных флаванонов и флавонов на основе циклизации 2'-гидроксихалконов.....	78
2.3.1	<i>Реакции при участии p-TSA·H₂O</i>	79
2.3.2	<i>Превращения в системе FeCl₃·6H₂O / AlkOH</i>	79
2.3.3	<i>Окислительная циклизация в системе I₂/ДМСО</i>	85
2.4	Выявление связей «структура-активность» при анализе цитотоксических и противовирусных свойств фторированных хромонов.....	86
2.4.1	<i>Флаваноны и их бензилиденовые производные</i>	87
2.4.2	<i>Флавоны</i>	89
2.4.3	<i>Структуры соединений-лидеров</i>	89
	Экспериментальная часть.....	92
	Результаты и выводы.....	131
	Список литературы	132
	Приложение.....	153

Список сокращений

A549	– линия клеток аденокарциномы легких человека
AGS 108	– линия клеток аденокарциномы эпителия желудка человека
AIBN	– 2,2'-азобисизобутиронитрил
BTC	– бис(трихлорметил)карбонат (трифосген)
Bn	– бензил
Bu	– бутил
[bmim][NTf ₂]	– 1-бутил-3-метилимидазолий бис(трифторметилсульфонил)имид
CC ₅₀	– цитотоксическая концентрация тестируемого образца, вызывающая гибель 50% клеток
CHIKV	– Chikungunya вирус
CNE1, CNE2	– линии клеток носоглоточной карциномы человека
COLO205	– линия клеток аденокарциномы толстой кишки человека
COLO320HSR	– линия клеток аденокарциномы толстой кишки человека
COX-2	– циклооксигеназа (фермент)
DABCO	– 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
dba	– транс,транс-дибензилиденацетон
DBU	– 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
o-DCB	– 1,2-дихлорбензол
DCE	– 1,2-дихлорэтан
DCM	– дихлорметан
DMAP	– 4-диметиламинопиридин
DMF	– диметилформамид
DMSO	– диметилсульфоксид
DPPF	– 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен
DPPH	– 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильный радикал
dppp	– 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан
Et	– этил
HA22T	– линия клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека
HCT116	– линии клеток рака толстой кишки человека
Hep-G2	– линии клеток рака карциномы печени человека
HL60	– линии клеток промиелоцитарного лейкоза человека
HT29	– линия клеток рака толстой кишки человека

IC ₅₀	– полу-максимальная ингибирующая концентрация – концентрация тестируемого вещества, необходимая для ингибирования биологического процесса на 50%.
IL-1 β	– провоспалительный цитокин (член семейства интерлейкина 1)
IL-6	– интерлейкин (провоспалительный цитокин)
iNOS	– индуцибельная NO синтаза человека
SI	– индекс селективности (CC ₅₀ /IC ₅₀)
KB	– линия клеток карциномы носоглотки человека
K-562	– линия клеток эритролейкемии человека
LDH	– Mg-Al слоистый двойной гидроксид
LED	– светодиод (англ. Light-emitting diode)
LLC	– линия клеток карциномы легких мышей (Льюиса)
LM8	– линия клеток высокометастатической остеосаркомы
LNCaP	– линия клеток рака простаты человека
LPS	– липосахарид
MCF-7	– линия клеток рака молочной железы человека
MDA-MB-231	– линия клеток рака молочной железы человека
Me	– метил
μ M	– микромоли (10^{-6} моль)
nM	– наномоли (10^{-9} моль)
MIC	– минимальная ингибирующая концентрация
MTT	– колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток
NAP-MgO	– нанокристаллический MgO
NBS	– N-бромсукцинимид
NF- κ B	– транскрипционный фактор
NSSDAIL	– двойная кислотная ионная жидкость на основе нанокремнезема
<i>p</i> -TSA	– <i>para</i> -толуолсульфоновая кислота
PC3	– линия клеток рака простаты человека
PivOH	– pivalic acid (<i>t</i> -BuCOOH)
PMA	– фосфорномолибденовая кислота
PPA	– полифосфорная кислота
SK-HEP-1	– линия клеток аденокарциномы печени человека
SK-N-MC	– линия клеток нейробластомы человека
TBE	– трет-бутилэтилен

TBHP	– трет-бутилгидропероксид
TBTH	– гидрид трибутилолова
TFA	– трифторуксусная кислота
TfOH	– трифторметансульфоновая кислота
tfp	– трис-(2-фурил)фосфин.
THF	– тетрагидрофуран
TIPS	– триизопропилсилильный заместитель ($\text{Si}(i\text{-Pr})_3$)
TMP	– 2,2,6,6-тетраметилпиперидиллитий
TMS	– триметилсилил (SiMe_3)
TNF- α	– внеклеточный белок
TTA	– ацетата таллия(III)
TTN	– нитрат таллия(III)
xantphos	– (9,9-диметил-9 <i>H</i> -ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан)
с д. р.	– с дальнейим разложением (при плавлении образца)
ГЖХ	– газо-жидкостная хроматография
циннамоил	– заместитель $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Разработка новых лекарственных препаратов для лечения социально опасных заболеваний является одним из приоритетных направлений современных исследований в области здравоохранения РФ. Признанным научным подходом, направленным на решение этой задачи, служит получение больших серий новых синтетических аналогов активных растительных метаболитов, таких как флавоноиды (хромоны), их биологический скрининг, анализ связи «структура – активность», выбор соединений-лидеров и их дальнейшее углубленное исследование в качестве кандидатов на роль более эффективных фармацевтических препаратов нового поколения.

Хромоны, включая 2-арилхроман-4-оны (флаваноны) и 2-арилхромен-4-оны (флавоны), представляют собой важный класс кислородсодержащих гетероциклических соединений, которые проявляют интересную и разнообразную биологическую активность, обладая при этом весьма примечательными свойствами пищевой ценности и терапевтической значимости для человека [1–4]. Из-за присутствия хромонового фрагмента в различных фармакологически активных молекулах и натуральных продуктах, таких как цитрусовые и овощи [5–8], этот структурный остов считается одним из ключевых фармакофорных элементов в области разработки и открытия лекарственных средств [9,10]. Известно, что природные и синтетические флаваноны и флавоны обладают антиоксидантной [11–13], нейропротекторной [14], противоаллергической [15], кардиопротекторной [8], противоопухолевой [5,16], противовирусной [17–21], антибактериальной [22,23] активностью и многими другими [24–39].

Наши усилия были направлены на поиск эффективных методов получения фторсодержащих производных хромонов, поскольку известно, что включение фтора в биоактивные молекулы является актуальным подходом к структурной модификации биологически активных субстанций. Из-за специфических характеристик фтора, таких как малый атомный радиус, сильная электроотрицательность и слабая поляризуемость прочной связи C–F, замена атома водорода атомом фтора в функциональных молекулах приводит к изменению свойств исходного субстрата (липофильности, кислотности, биодоступности, связанной с проникновением через клеточные мембраны, а также окислительной и метаболической стабильности) [40–43].

В настоящее время известно множество превращений, открывающих путь к флаванонам и флавонам. На протяжении многих лет ученые-синтетики искали и находили все новые и новые методики получения этих чрезвычайно востребованных структур. В то

же время, использование в синтезах субстратов, содержащих несколько атомов галогенов, в частности, производных полифторфенолов, практически не изучено, что в первую очередь обусловлено электроноакцепторным влиянием атомов фтора, дезактивирующим полифторарены к взаимодействию с электрофилами. При этом значительный биологический потенциал флаванонов и флавонов, позволяет предположить, что фторированные представители хромонов могут оказаться ценными объектами биологических исследований.

Цель исследования

Поиск и реализация эффективных методов получения производных флаванонов и флавонов, различающихся количеством и расположением атомов фтора, в качестве объектов биологических исследований.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Осуществить синтез исходных соединений (2-гидроксиацетофенонов, 2'-гидроксихалконов) на основе реакций фторированных фенолов.
2. Исследовать однореакторные взаимодействия функционализированных фторфенолов (2-гидроксиацетофенонов, силильных производных 2-гидроксиэтинилбензолов) и бензальдегидов в присутствии моногидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TSA·H₂O).
3. Разработать селективные подходы к получению фторированных флаванонов и флавонов путем внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксихалконов.
4. Синтезировать представительные ряды фторсодержащих фторированных флаванонов и флавонов и осуществить анализ данных по цитотоксической и противовирусной активности этих соединений в зависимости от структуры.

Научная новизна.

Разработана новая эффективная методика синтеза моно- и дифторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса с использованием трифторметансульфоновой кислоты (TfOH). На основе этих соединений синтезирован широкий ряд новых замещенных 2'-гидроксихалконов, содержащих атомы фтора в обоих ароматических фрагментах.

Исследовано взаимодействие фторированных фенольных производных с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O. В условиях однореакторного метода получен представительный ряд новых фторированных флаванонов, а также их 3-бензилиденовых производных, в том числе, содержащих фторированный циннамоильный фрагмент в положении 8.

Продemonстрирована возможность селективного p -TSA·H₂O-опосредованного синтеза фторированных флаванонов из 2'-гидроксихалконов.

Исследована трансформация фторированных 2'-гидроксихалконов в присутствии FeCl₃·6H₂O в спиртовых средах при различных температурах. Впервые показана возможность использования системы FeCl₃·6H₂O/EtOH для эффективного синтеза флаванонов. С использованием разработанного метода получен широкий ряд новых фторированных флаванонов, в том числе, содержащих MeO-группу в кольце В.

Впервые синтезирована представительная серия фторсодержащих флавонов путем окислительной циклизации 2'-гидроксихалконов в реакционной системе I₂ / ДМСО.

Осуществление разработанных подходов к получению широкого круга фторированных флаванонов и флавонов дало возможность провести первичный скрининг их биологических свойств. Осуществлен анализ «структура – биологическая активность». Показано, что обнаруженная коллегами из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера ингибирующая активность ряда фторированных флаванонов и флавонов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1) в первую очередь связана с количеством и расположением атомов фтора в хромоновом осто́ве (кольцо А), в то время как цитотоксичность тестируемых соединений в основном определяется природой и положением заместителя (F, CF₃, OMe) в арильном фрагменте (кольцо В). Обнаружено, что дифторированные флаваноны и флавоны с p -MeOC₆H₄-фрагментом обладают наиболее ярко выраженным и селективным противовирусным эффектом, что делает эти структуры перспективными для дальнейших углубленных исследований в роли драг-кандидатов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны препаративные методы синтеза ранее не описанных фторированных производных флаванонов и флавонов, с использованием которых могут быть получены ряды новых биологически активных соединений. По результатам проведенного под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера) исследования цитотоксической и противовирусной активности фторированных производных хромонов установлено, что около 30% протестированных соединений являются эффективными ингибиторами вируса гриппа А (H1N1), что характеризует полученную серию как перспективную для дальнейшей разработки. Выявленные закономерности взаимосвязи «структура – активность» помогут в выборе путей дальнейших модификаций этих соединений. Обнаружены высокоэффективные низкотоксичные противовирусные агенты, механизм биологического действия которых требует дальнейшего углубленного исследования.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы проводился анализ известных подходов классического органического синтеза к получению флаванонов и флавонов, адаптация существующих методик или разработка оригинальных методов получения фторированных производных, синтез представительных рядов фторсодержащих гетероциклов хромонового ряда и исследование зависимости «структура – активность» полученных соединений в качестве ингибиторов вируса гриппа А (H1N1). Выделение и очистка промежуточных и целевых соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной и препаративной тонкослойной хроматографии, перекристаллизации. Строение и чистоту полученных соединений определяли комплексом современных физико-химических методов: ЯМР на ядрах водорода, углерода и фтора, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии, элементного анализа, определения интервалов температуры плавления, рентгеноструктурного анализа.

Положения, выдвигаемые на защиту.

1. Методики получения фторированных 2-гидроксиацетофенонов по реакции Фриса в присутствии TfOH.
2. Метод получения фторированных флаванонов и их 3-бензилиденовых производных из функционализированных фенолов и бензальдегидов в присутствии *p*-TSA·H₂O.
3. Селективные методы получения фторированных флаванонов и флавонов из 2'-гидроксиспиртонов в различных реакционных средах (*p*-TSA/MeCN, FeCl₃·6H₂O/EtOH, I₂/DMSO).
4. Изучение зависимости «структура – цитотоксичность/противовирусная активность» для полученных фторированных флаванонов и флавонов.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и воспроизводимостью их результатов, а также использованием современных физико-химических методов установления строения. Строение впервые полученных соединений доказано методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и масс-спектрометрией высокого разрешения. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных научных конференциях.

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в разработке плана исследования, осуществлении химических экспериментов, выделении, очистке продуктов реакции, расшифровке спектров ЯМР, интерпретации результатов химических исследований, а также осуществлял подготовку материалов к отчетам и докладам по теме диссертации. В публикациях вклад, внесенный соискателем в

химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента), является существенным или основным.

Структура диссертации. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 86 схем, 29 рисунков и 57 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов и выводов, списка цитируемой литературы (222 литературных источника) и 1 приложения (стр. 153–163).

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции «Фторидные материалы и технологии» (Москва, 2024); Международной конференция по химии «Байкальские чтения – 2023» (Иркутск, 2023); Всероссийских молодежных научных школах-конференциях «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022, 2024); Всероссийских научных конференциях с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022, 2023); Международных научных студенческих конференциях МНСК (Новосибирск, 2022, 2023).

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, а также 11 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы докладывались на конференциях в виде устных (8) и стендовых (3) докладов.

Благодарности. Автор выражает признательность научному руководителю Ларисе Владимировне Политанской за постановку задач исследования, помощь в достижении научных результатов и всестороннюю поддержку. Автор благодарит соавтора Н.М. Трошкову за участие в работе, и всех сотрудников ЛИНИРР НИОХ СО РАН, в том числе Г.А. Селиванову (научного руководителя на период обучения в магистратуре НГУ) за комфортную дружескую атмосферу и отзывчивость. Также особую признательность соискатель хочет выразить сотрудникам Лаборатории экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера под руководством д.б.н. профессора Владимира Викторовича Зарубаева за осуществление биологических исследований противовирусной и цитотоксической активности синтезированных соединений. Автор благодарит всех сотрудников центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию спектров ЯМР и предоставление физико-химических экспериментальных данных, а также д.х.н. И.Ю. Багрянскую (НИОХ СО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа.

Глава 1. Методы синтеза и биологические свойства флаванонов и флавонов (Обзор литературы)

В ходе литературного поиска были найдены и обобщены основные экспериментальные подходы к конструированию гетероциклического остова флаванонов и флавонов, а также приведены данные о биологических свойствах природных и синтетических представителей соединений класса хромонов. Особое внимание было уделено поиску методов получения фторированных производных флаванонов и флавонов, с этой целью в настоящей работе представлены данные, иллюстрирующие область применения описываемых реакций с указанием всех заместителей, содержащихся в структурах получаемых целевых продуктов (R в кольце A; R' в кольце B) и соответствующие им выходы.

Флаваноны **1** (2-арилхроман-4-оны) и флавоны **2** (2-арилхромен-4-оны) являются представителями важного класса кислородсодержащих гетероциклических соединений – флавоноидов (хромонов), широко распространенных в природе [44–50] (**Рисунок 1**). Эти соединения проявляют разнообразную биологическую активность и широко используются в создании лекарств [3–8,51].

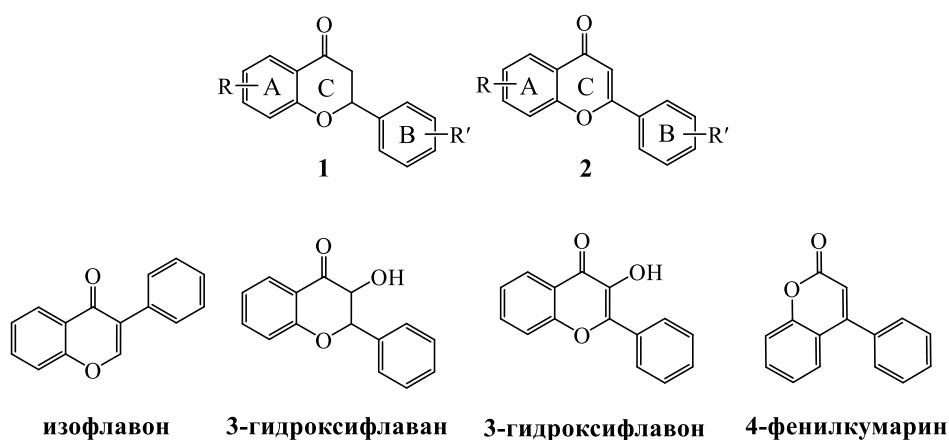


Рисунок 1 Флавоноиды (хромоны)

1.1 Методы синтеза флаванонов

В связи с высокой фармакологической важностью флаванонов для здоровья человека, эффективный синтез этих соединений занимает важное место в медицинской химии [52]. 2-Арилхроман-4-оны могут быть синтезированы различными методами, в том числе, внутримолекулярной циклизацией 2'-гидроксиалконов, one-pot конденсацией–гетероциклизацией *o*-гидроксиацетофенонов и альдегидов, восстановлением 2-арилхромен-4-онов, и т.д. (**Схема 1**).

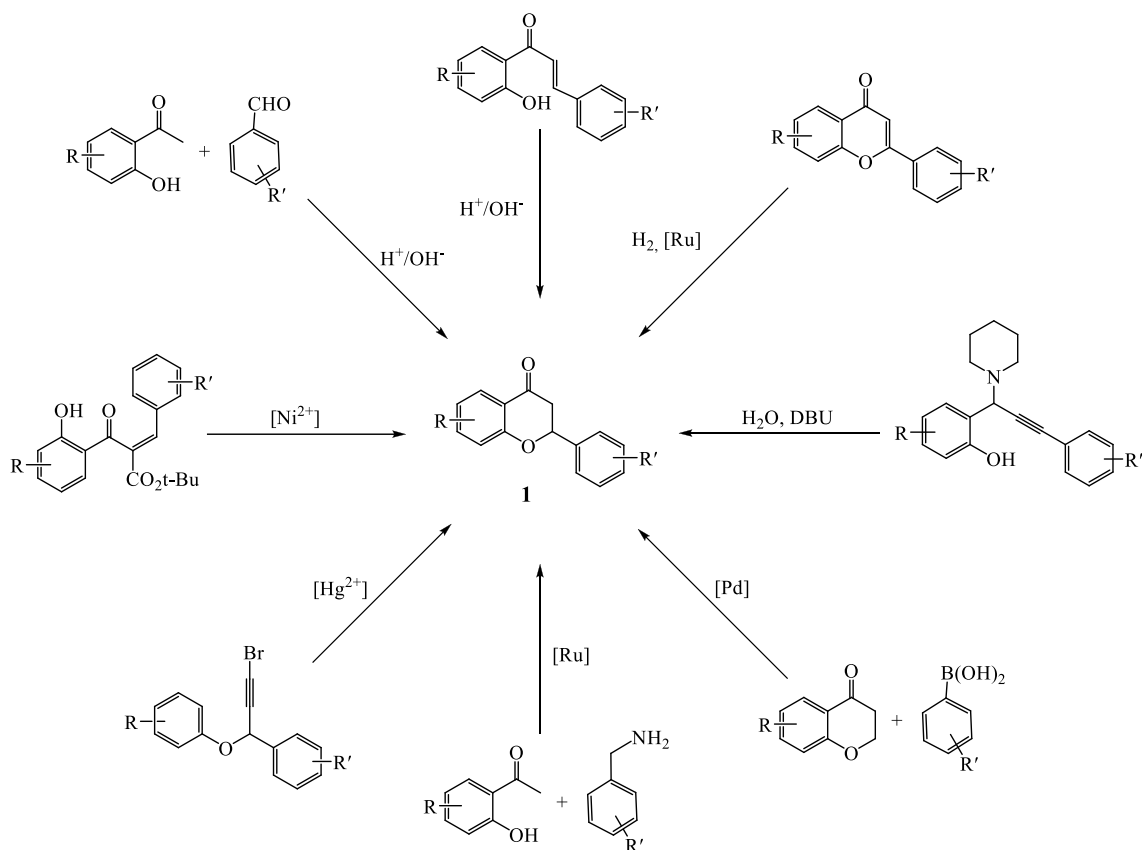


Схема 1 Синтетические подходы к производным флаванона

1.1.1 Циклизация 2'-гидроксиалконов

Среди всех перечисленных выше методов синтеза флаванонов **1**, наиболее распространенным является подход, основанный на внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксиалконов (**3**), получаемых, в свою очередь, конденсацией Кляйзена 2-гидроксиацетофенонов (**4**) и бензальдегидов (**5**) в условиях щелочного катализа [48] (Схема 2).

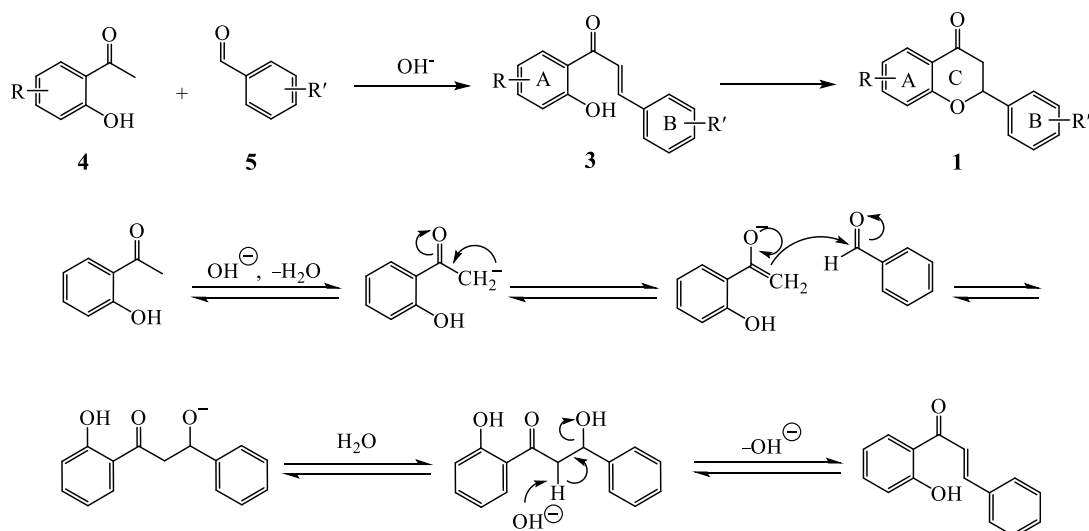


Схема 1

1.1.1.1 Превращения в кислой среде

Kostenetsky [53] впервые осуществил превращение 2'-гидроксиалкона **6** в 2-фенилхроман-4-он **7** в 1904 г. с использованием минеральной кислоты (**Схема 3**).

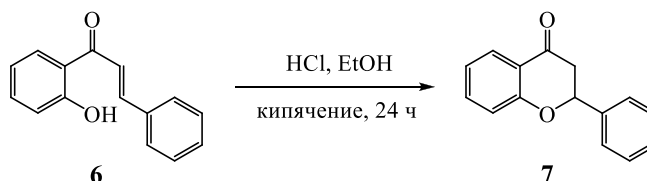


Схема 2

В ходе многочисленных последующих исследований было показано, что циклизация 2'-гидроксиалконов **3** может быть реализована с использованием широкого спектра кислотных реагентов, таких как: AcOH [54], H₂SO₄ [24], HX (X = Cl, Br, I), H₃PO₄ [55], CF₃COOH [56], CH₃SO₃H [57] и т.д.

Так, Kulkarni et al. [57] в 2012 году синтезировали представительную серию флаванонов **1** (R, R' = H, OH, Cl, NO₂, Me, OMe) с выходами 62–89%, используя для циклизации халконов **3** смесь уксусной и метансульфо кислоты при температуре кипения реакционной массы (**Схема 4**). В работе [57] был предложен механизм осуществленных трансформаций.

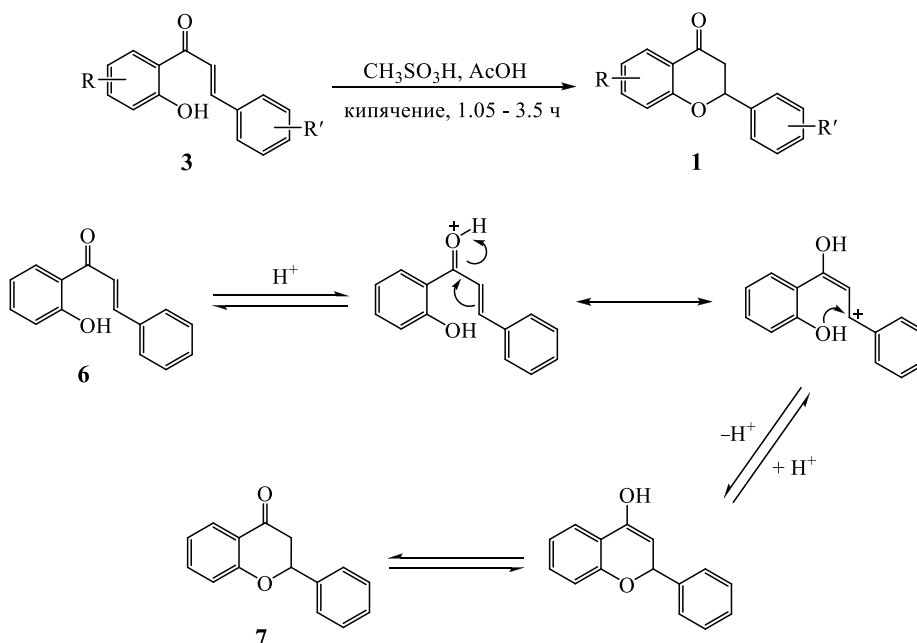


Схема 3

Bano et al. [24] в 2013 году осуществили синтез производных 5,7-диметил-6-хлор-2-арилхроман-4-онов путем кипячения соответствующих 2'-гидроксиалконов **3** в этиловом спирте в присутствии серной кислоты с выходами 25–85% (**Схема 5**). Целевые соединения содержали различное количество заместителей R' в кольце В (**Таблица 1**).

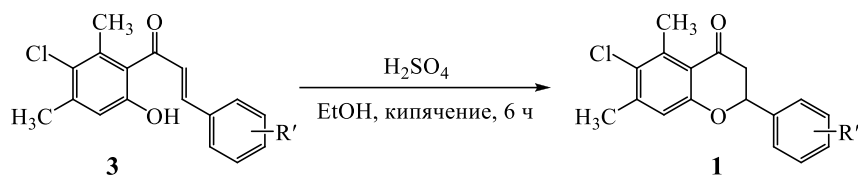


Схема 5

Таблица 1 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 5

R'	Выход 1 , %	R'	Выход 1 , %
2-OH	25	4-OCH ₃	75
3-OH	62	4-Cl	85
2-Cl	70	3,4-OCH ₃	85
H	72	3,4,5-OCH ₃	85

Hsu и Shi [55] в 1973 году использовали фосфорную кислоту в EtOH для циклизации халкона **8**, что привело к образованию 2-(бифенил-4-ил)-6-бромхроман-4-она **9** с выходом 40 % (Схема 6).

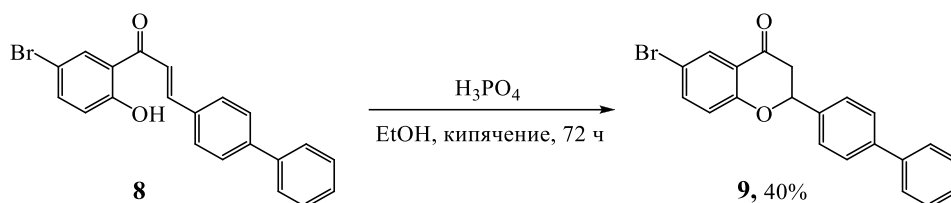


Схема 6

Кипячение халкона **10** в трифторуксусной кислоте, реализованное авторами [56], позволило выделить флаванон **11** с выходом 66% (Схема 7). В этой реакции не был использован спирт в качестве растворителя в отличие от экспериментов, описанных в работах [24] и [55].



Схема 7

В дополнение к перечисленным выше гомогенным условиям циклизации 2'-гидроксихалконов в 2-арилхроман-4-оны под действием минеральных и органических кислот, существует много литературных данных с описанием аналогичных превращений, осуществляемых с использованием кислот, нанесенных на твердый носитель, как правило, диоксид кремния.

В 2003 году Ahmed et al. [58] сообщили о процедуре получения замещенных флаванонов **1** с использованием в качестве катализатора хлорида висмута(III), нанесенного на кремнезем в отсутствие растворителя. BiCl_3 растворяли в минимальном количестве воды, адсорбировали на силикагель и высушивали на воздухе. Далее на обработанный таким способом силикагель наносили 2'-гидроксихалконы **3**, растворенные в минимальном количестве этилацетата. Растворитель удаляли, а сухую смесь нагревали при температурах 70–80 °С в течение 3–6 часов с образованием целевых гетероциклических продуктов **1** с выходами 25–94% (Схема 8).

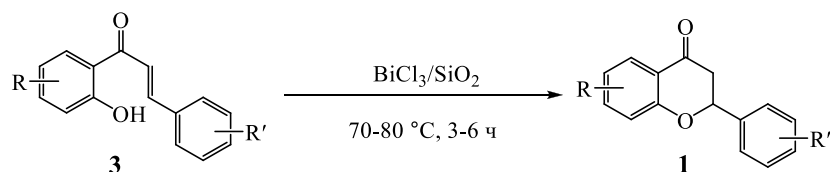


Схема 8

Таблица 2 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 8

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
H	4-OH	25	H	4-OCH ₃	92
5,7-OCH ₃	2-OH	40	7-OCH ₃	3,4-OCH ₃	92
H	H	92	5,7-OCH ₃	4-OCH ₃	94

Для реализации аналогичных процессов циклизации 2'-гидроксихалконов в 2-арилхроман-4-оны этой же группой ученых [59] в 2013 году были исследованы другие твердофазные катализаторы на основе ферроцианидов металлов ($\text{Ni}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 0.74\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cr}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 2.28\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mn}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 0.55\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Zn}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 2.59\text{H}_2\text{O}$), адсорбированных на силикагеле. Среди протестированных катализаторов наиболее эффективным оказался NiHCFe . Его использование при температуре 100 °С привело к получению целевых флаванонов **1** с выходами от 30% до 90% за 1 ч. После реакции NiHCFe легко извлекался и использовался повторно (до 6 раз) без заметной потери его каталитической активности (Схема 9).

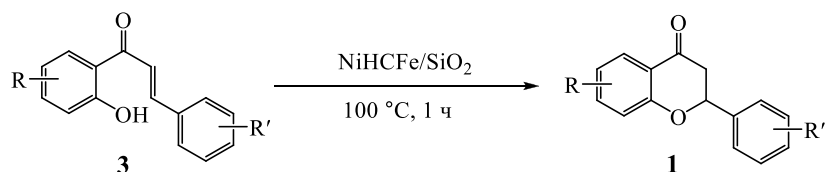


Схема 9

Таблица 3 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 9

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
H	4-N(CH ₃) ₂	30	5-OCH ₃	4-CH ₃	81

H	2-OCH ₃ , 4-OH	60	5,7-OCH ₃	4-CH ₃	83
5-NO ₂	H	70	7-OCH ₃	4-Cl	85
H	3,4,5-OCH ₃	75	H	2-NO ₂ , 4-OCH ₃	86
H	3,4-OCH ₃	78	5,7-OCH ₃	4-Cl	86
H	4-CH ₃	80	H	2-NO ₂	89
H	4-OCH ₃	80	H	4-Br	90
H	H	80	H	4-Cl	90

Sakirolla et al. [60] в 2012 году осуществили синтез флаванонов **1**, с применением в качестве катализатора фосфорномолибденовой кислоты H₃PMo₁₂O₄₀ (PMA), нанесенной на силикагель (Схема 10). Целевые гетероциклы были выделены с отличными выходами 80–98%, что демонстрирует высокую эффективность этого экономичного метода синтеза, учитывая возможность его проведения и в отсутствие растворителя, а так же возможность повторного использования (до 3 раз) катализатора без существенной потери его активности.

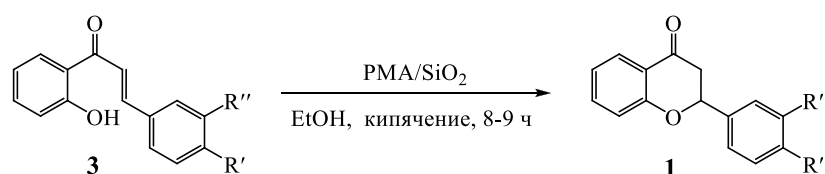


Схема 10

Таблица 4. Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 10

R'	R''	Выход 1 , %	R'	R''	Выход 1 , %
CH ₃	H	80	Cl	H	96
OCH ₃	OCH ₃	93	H	H	97
OCH ₃	H	94	NO ₂	H	98
OH	H	94			

Еще один пример реализации твердофазного метода циклизации 2'-гидроксихалконов **3** в 2-арилхроман-4-оны **1** описан Rostamizadeh et al. [61]. В качестве катализатора была использована ионная жидкость на основе гидросульфата 1-метил-3-(4-сульфобутил)имидазолия, нанесенная на нанокремнезем (NSSDAIL) [62] в качестве твердого носителя. Целевые соединения **1** были выделены с высокими выходами 71–84% (Схема 11).

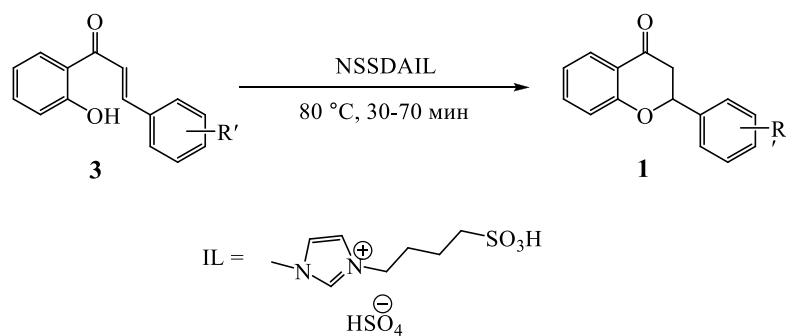


Схема 11

Таблица 5 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 11

R'	Выход 1 , %	R'	Выход 1 , %
5-Br-2-OH	71	4-F	79
2-OCH ₃	72	4-Cl	80
3-OH	73	4-NHAc	81
2,4-Cl	75	2-Cl	82
4-OCH ₃	75	3-NO ₂	84
2-Br	75	H	84
4-CH ₃	77		

1.1.1.2 Превращения в щелочной среде

Реакции Михаэля с участием 2'-гидроксихалконов, приводящие к образованию 2-арилхроман-4-онов осуществлялись с использованием различных реагентов основной природы, а именно: LiOH [63], NaOH [64], KOH [22], KOH с L-пролином [65], KOH в пиперидине [66], NaOAc [67,68], K₂CO₃ [69], Mg₅(CO₃)₄(OH)₂ [70], пиридина [71,72], N-метилимидазола [73], Et₃N [74], аминохинолина или пирролидина [75].

Miura et al. [76] в 2021 году исследовали внутримолекулярную циклизацию представительного ряда замещенных по обоим ароматическим фрагментам 2'-гидроксихалконов **3** путем их кипячения в ацетонитриле с использованием каталитического количества водного раствора фторида цезия при 80 °C (Схема 12). Образующиеся в результате реакции 2-арилхроман-4-оны **1** были выделены с выходами от 41 до 88%.

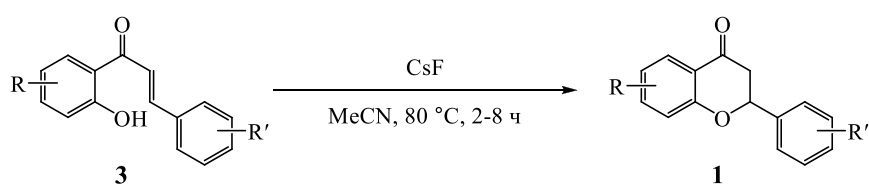


Схема 12

Таблица 6 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 12

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
7-Cl	H	72	H	4-Ph	78
H	2,3,5,6-F, 4-OEt	41	6-Cl	H	79
H	3-Cl	76	H	3-OCH ₃	80
H	2-OCH ₃	61	7-CH ₃	H	83
5-Cl	H	81	5-OCH ₃	H	83
H	4-OMOM	65	6-CH ₃	H	84
H	4-OCH ₃	65	H	2-Cl	85
H	3,4-OCH ₃	67	6,8-F	H	86
5,7-OMOM	H	70	H	3,5-OCH ₃	87
H	3,4-Cl	75	H	4-Cl	88
H	4-CF ₃	75	H	3,5-OMOM	88

Mondal et al. [69] изучили трансформацию 2'-гидроксиалконов **3** в присутствии карбоната калия в варианте твердофазной реакции под действием микроволнового излучения, а также при кипячении в растворе ацетона (Схема 13). Установлено, что целевые продукты реакции – флаваноны **1** – образуются в сопоставимых количествах не зависимо от условий проведения реакций. Однако для завершения твердофазного процесса при облучении потребовалось в ~60 раз меньше времени, по сравнению с таковым для гетерогенной реакции, протекающей в кипящем ацетоне (3–5 мин и 3–8 ч соответственно). Таким образом, была продемонстрирована высокая эффективность использования микроволнового облучения в синтезе флаванонов **1**.

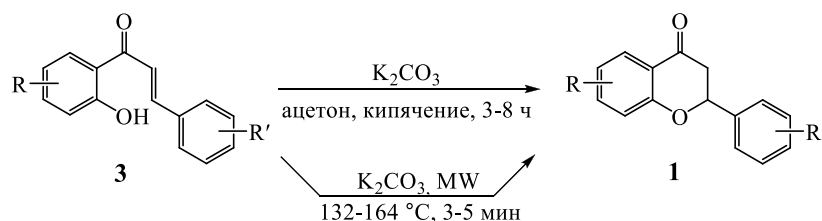


Схема 13

Таблица 7 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 13

R	R'	Выход 1 , %		R	R'	Выход 1 , %	
		Кипячение	MW			Кипячение	MW
H	4- N(CH ₃) ₂	18	15	6-Cl	4-Cl	63	68
H	4-CH ₃	54	57	H	H	64	62
6-CH ₃	4-CH ₃	56	54	6-CH ₃	H	64	68

H	4-Br	56	59	7-OCH ₃	H	67	61
H	4-OCH ₃	62	52	H	4-Cl	67	64
H	3-OCH ₃	61	67	7-OCH ₃	4-Cl	70	74

В работе Tanaka и Sugino [77], опубликованной в 2001 году, описан еще один пример основно-катализируемой внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксиалконов **3**. Реакции протекали в присутствии пиперидина в водной среде при комнатной температуре и приводили к получению замещенных 2-арилхроман-4-онов **1** с выходами 55–98% (Схема 14). Jiang et al. [78] обнаружили, что превращение этих же субстратов **3** в H₂O протекает гораздо быстрее при воздействии на них KOH и L-пролина (Схема 14). Выходы целевых гетероциклов **1** в обеих реакционных системах оказались сопоставимыми. Таким образом, преимуществом этих методов являются мягкие условия протекания и высокие скорости реакций.

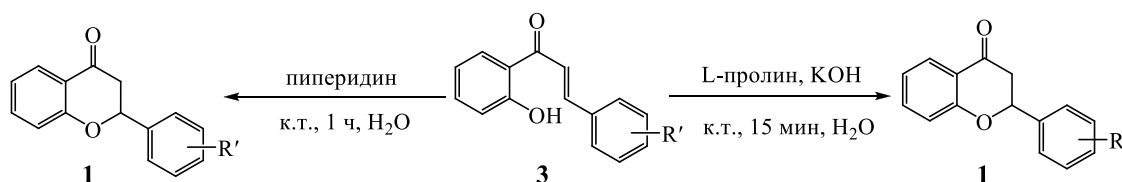


Схема 14

Таблица 8. Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 14

R'	Выход 1 , %	
	пиперидин	L-пролин
4-OCH ₃	55	50
2-Cl	93	89
3-Cl	94	94
2-OCH ₃	95	75
3-OCH ₃	96	95
4-Cl	97	95
H	98	99

1.1.2 Взаимодействие 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами

Помимо описанных выше примеров синтеза флаванонов путем внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксиалконов, разработаны одnoreакторные методы получения этих гетероциклов, при которых 2'-гидроксиалконы образуются *in situ* из 2-

гидроксиацетофенонов и бензальдегидов, а затем в условиях реакции трансформируются в целевые 2-арилхроман-4-оны или их бензилиденовые производные.

1.1.2.1 Получение флаванонов

Установлено, что 2-гидроксиацетофеноны реагируют с бензальдегидами с образованием флаванонов в щелочных условиях в присутствии таких реагентов как L-пролин [79], KOH [25,80,81], NaOH [64,82], пирролидин [17,26,83,84] и др.

Так, Puranik et al. [17,83] на основе метилбензоата **12** и замещенных бензальдегидов **5** получили содержащие хромоновый остов карбоксилаты **1** с выходами 40–48% (**Схема 15**). Реакция протекала в присутствии пирролидина при кипячении в ДМСО.

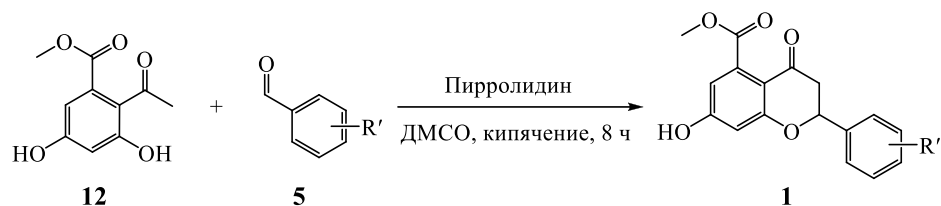


Схема 15

Таблица 9 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 15

R'	Выход 1 , %	R'	Выход 1 , %
4-Cl	40	2-F	40
4-Br	40	3,4-OCH ₃	41
4-CH ₃	40	4-OCH ₃	48

Chandrasekhar et al. [79] из 1-(2-гидроксифенил)этанона (**13**) и 4-хлорбензальдегида (**14**) с использованием L-пролина в ДМФА получили 2-(4-хлорфенил)хроман-4-он (**15**) с выходом 72% (**Схема 16**).



Схема 16

В 2011 году, Chen et al. [85] описали превращение 2-гидроксиацетофенонов **4** и бензальдегидов **5** в присутствии DABCO (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана) в воде при кипячении. Целевые 2-арилхроман-4-оны **1** были выделены с выходами 67–78% (**Схема 17**). Осуществление реакции Кляйзена-Шмидта в режиме one-pot позволило избежать необходимости выделения промежуточных продуктов – 2'-гидроксиалконов **3**.

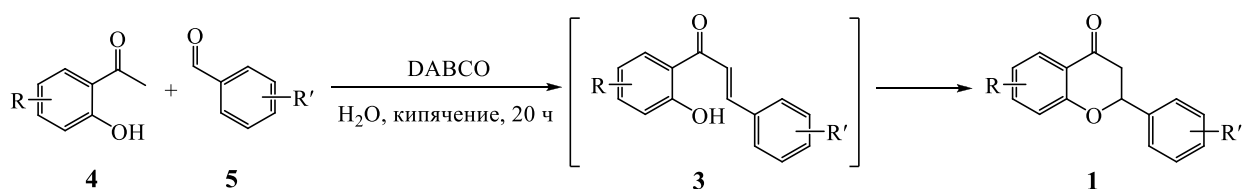


Схема 17

Таблица 10 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 17

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
H	H	67	6-Cl	4-Br	72
H	3-Br	69	6-Cl	4-F	74
H	4-Br	70	H	3-NO ₂	76
H	4-Cl	70	H	4-NO ₂	78
H	4-F	71			

Для получения 2-арилхроман-4-онов из 2-гидроксиацетофенонов и бензальдегидов в режиме one-pot помимо органических оснований могут быть использованы гетерогенные катализаторы, например, наночастицы с нанесенным на них веществом.

Так, Choudary et al. [86] для проведения реакции 2-гидроксиацетофенонов **4** и бензальдегидов **5** использовали NAP-MgO (нанокристаллический MgO) в этаноле при температуре кипения растворителя (**Схема 18**). Установлено, что продуктами реакции являлись целевые флаваноны **1** и их предшественники **3**, относительное содержание этих соединений в смеси было установлено на основании данных ГЖХ и ¹H ЯМР (**Таблица 11**). Авторы показали, что NAP-MgO может выступать в качестве высокоактивного возобновляемого (многократного) катализатора в синтезе флаванонов.

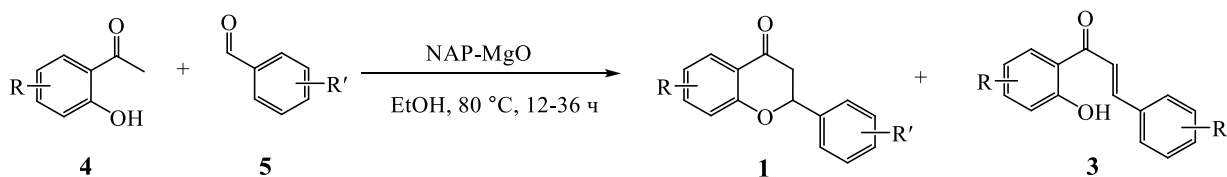


Схема 18

Таблица 11 Структура и выходы продуктов **1** и **3** к Схеме 18

R	R'	Выход, мол.%*		R	R'	Выход, мол.%*	
		1	3			1	3
H	2-OCH ₃	50	50	7-OCH ₃	H	86	14
H	2-NO ₂	60	40	H	2-OH	86	14
H	4-OCH ₃	60	40	H	H	90	10
H	2-Br	70	30	H	4-Br	93	7

H	2-NO ₂ , 4-OH	70	30	H	4-Cl	94	6
H	4-CH ₃	74	26	H	4-NO ₂	95	5
H	4-OH	80	20	7-NO ₂	H	95	5
7-OH	H	80	20	7-Cl	H	96	4

*Содержание в смеси (¹H ЯМР и ГЖХ)

В другой работе [87] с применением наночастиц CuO был синтезирован ряд 2-арилхроман-4-онов **1** с выходами 61–87% (Схема 19). Авторы отмечают, что использование данного катализатора в реакции 2-гидроксиацетофенонов **4** и бензальдегидов **5** в EtOH позволило провести процесс в мягких условиях, а именно, при комнатной температуре. Кроме того, неоспоримым преимуществом данного метода синтеза производных флаванона является возможность повторного использования катализатора.

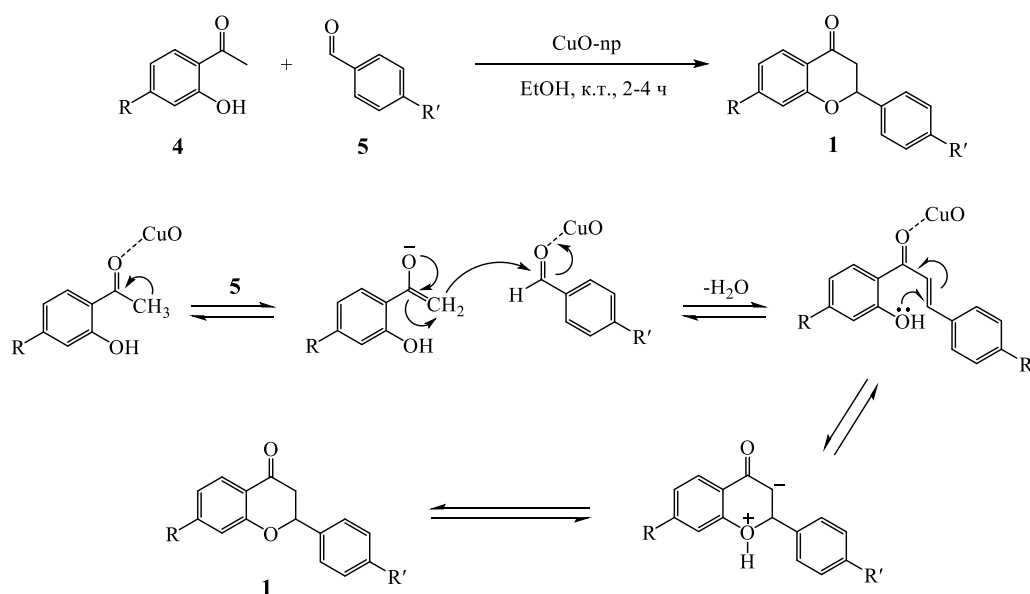


Схема 19

Таблица 12 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 19

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
H	CH ₃	61	H	OCH ₃	75
OCH ₃	H	66	H	Cl	79
H	F	73	H	H	87
OCH ₃	OCH ₃	73			

1.1.2.1 Получение бензилиденовых производных флаванонов

Yang et al. в работе [88] показали, что при взаимодействии 2-гидроксиацетофенонов **4** с бензальдегидами **5** в растворе диоксана в присутствии полифосфорной (PPA) и серной кислот основными продуктами реакции являются (*E*)-3-бензилиденовые производные флаванонов – соединения **16**, которые были выделены с выходами 66–92% (Схема 20).

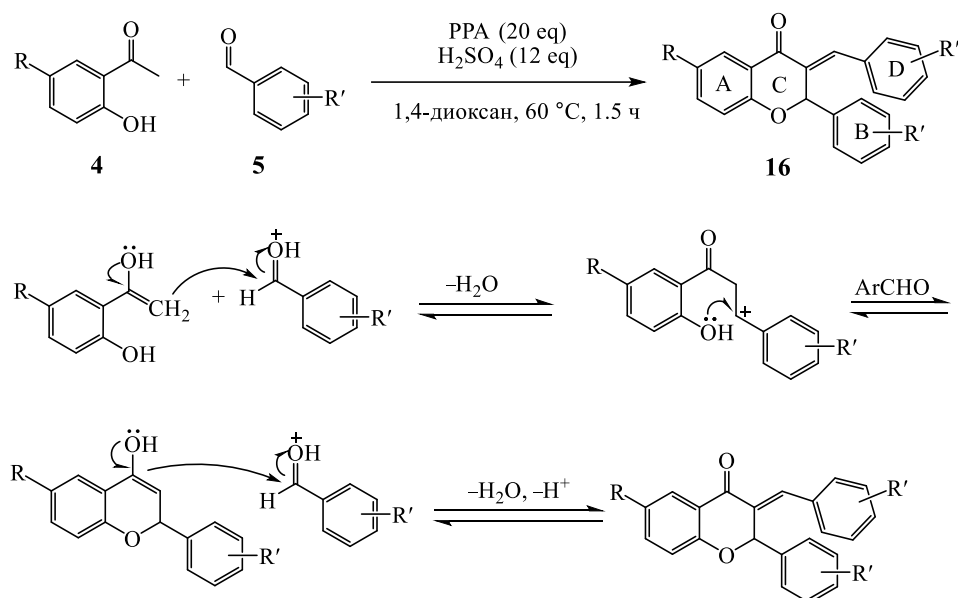


Схема 20

Таблица 13 Структура и выходы продуктов **16** к Схеме 20

R	R'	Выход 16 , %	R	R'	Выход 16 , %
F	4-Br	66	F	4-CH ₃	79
Cl	2-Cl	70	CH ₃	2-Cl	80
Cl	4-Br	72	H	2-OCH ₃	83
F	4-OH	75	H	4-OH	84
H	2-Cl	75	H	H	85
Cl	4-OH	77	H	4-CH ₃	86
H	4-Br	78	CH ₃	4-OH	87
CH ₃	4-Br	79	CH ₃	H	92

Кроме того, установлено, что бензилиденовые производные 2-арилхроман-4-онов также могут быть получены путем взаимодействия 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами при использовании пирролидина [26,84], КОН [25], HCl [89,90] или гидроксида холина [91].

Так, под действием пирролидина 2-гидроксиацетофеноны **4** и бензальдегиды **5** трансформировались с образованием бензилиденовых производных **16** [84] (Схема 21).

Превращение осуществлялось при соотношении реагентов 1:2.5 в кипящем этаноле и приводило к получению целевых гетероциклов с выходами 56–85%.

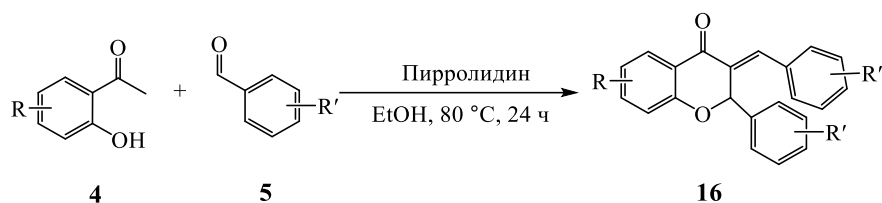


Схема 21

Таблица 14 Строение и выходы продуктов **16** к Схеме 21

R	R'	Выход 16 , %	R	R'	Выход 16 , %
4,5-OCH ₃	4-CF ₃	56	5-Cl	4-SOCH ₃	76
5- OMOM	4-SOCH ₃	65	5-Cl	4-CF ₃	79
5-CH ₃	4-CF ₃	75	5-F	3-Br	81
H	4-SOCH ₃	76	5-F	4-CF ₃	83
5-F	3-Cl	76	H	4-CF ₃	85

Аналогичная трансформация, приводящая к образованию соединений **16**, была описана и в работе [92]. Субстраты **13** и **5** взаимодействовали в растворе этанола при температуре окружающей среды в присутствии тетрахлорсилана, давая целевые гетероциклы **16** с выходами 69–87% (**Схема 22**).

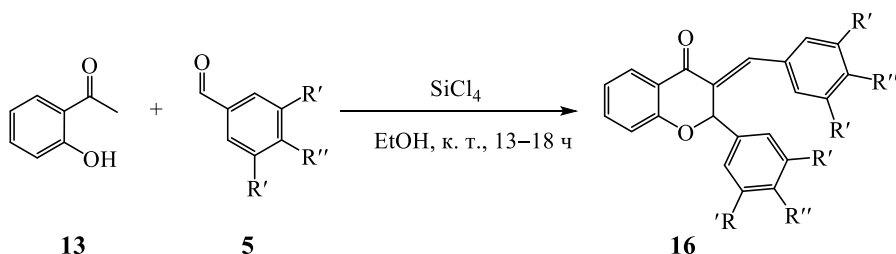


Схема 22

Таблица 15 Строение и выходы продуктов **16** к Схеме 22

R'	R''	Выход 16 , %	R'	R''	Выход 16 , %
H	Br	69	H	CH ₃	82
H	OCH ₃	71	OCH ₃	OCH ₃	87
H	Cl	74			

Таким образом, анализ литературных данных указывает на возможность осуществления одnoreакторного взаимодействия бензальдегидов и 2-гидроксиацетофенонов в щелочных, кислотных средах, а так же в присутствии гетерогенных катализаторов (наночастиц) для получения 2-арилхроман-4-онов и их

бензилиденовых производных. При этом отмечается высокая вероятность образования смесей соединений **1** и **16** [64].

1.1.3 Альтернативные методы синтеза

В работе [93] 2013 года Dubrovskiy и Larock синтезировали 2-фенилхроман-4-он **7** из 2-(триметилсилил)фенилтрифлата (**18**) и коричной кислоты (**17**) с использованием CsF. Установлено, что продуктами первой стадии реакции являлись целевой флаванон **7** и его предшественник – 2'-гидроксиалкон **6** (Схема 23). Дальнейшая обработка полученной смеси основанием в системе пиперидин/ТГФ/Н₂О позволила получить целевой гетероцикл **7** с общим выходом 74% [78] (Схема 23).

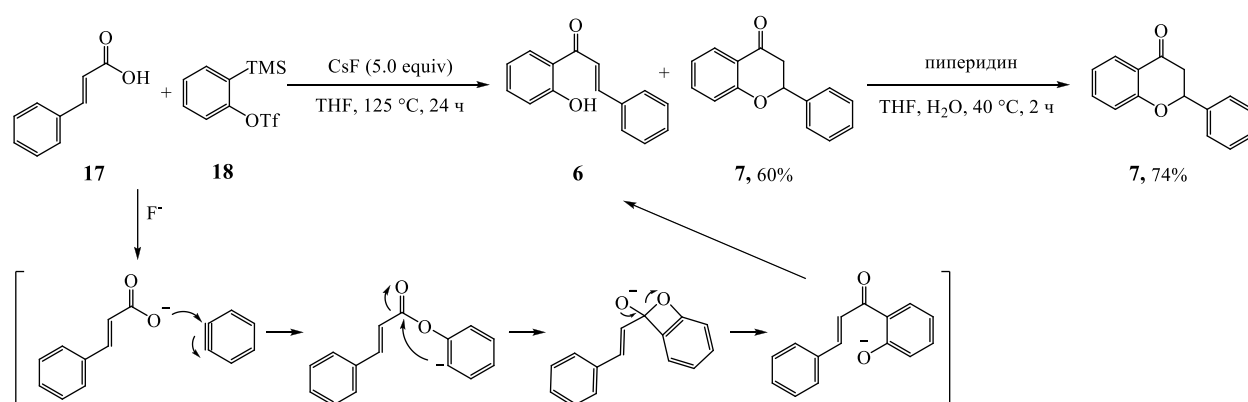


Схема 23

В 2019 году в работе [94] был описан синтез производных флаванона **1** путем одnoreакторного β-арилирования хроманонов **19** арилборными кислотами **20** с использованием трифторацетата палладия(II) в качестве катализатора и кислорода воздуха в качестве окислителя (Схема 24).

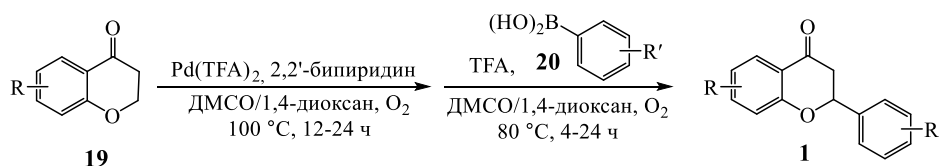


Схема 24

Таблица 16 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 24

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
H	3-NO ₂	16	H	4-Cl	77
H	4-CHO	21	H	4-Br	77
H	4-COOCH ₃	45	6-CH ₃	H	78
H	4-OBn	59	6-OH	H	79

H	2-OH	61	H	4-TMS	79
5-OCH ₃	H	64	6-OAc	H	80
H	4-CF ₃	67	6-F	H	80
H	4-F	68	H	3-OCH ₃	83
H	4-Ph	69	6,7-CH ₃	H	84
7-OH	H	70	H	4-CH ₃	84
5,7-OCH ₃	H	71	H	H	85
H	3-OH	71	7-OCH ₃	H	85
H	2-OCH ₃	71	6-OCH ₃	H	87
H	4-OCH ₃	74	H	3,4-OCH ₃	87
H	2,4-CH ₃	74	H	3-Ph	89
6,7-OCH ₃	H	76	H	4-C(CH ₃) ₃	90
6-Cl	H	76	H	3,4,5-OCH ₃	92
6-OBn	H	77			

Известно, что сопряженное присоединение борорганических кислот к α,β -ненасыщенным енонам, является одним из наиболее полезных методов образования связей C–C. В 2010 году группа Huang [95] использовала комбинацию Pd(II) и 2,2-бипиридинового лиганда для сопряженного присоединения арилборных кислот **20** к α,β -ненасыщенным енонам **21** в кислых условиях. Этот метод позволил получить флаваноны **1** с выходами 64–75% (Схема 25). Кроме того, авторами была продемонстрирована возможность повторного использования этой каталитической системы.

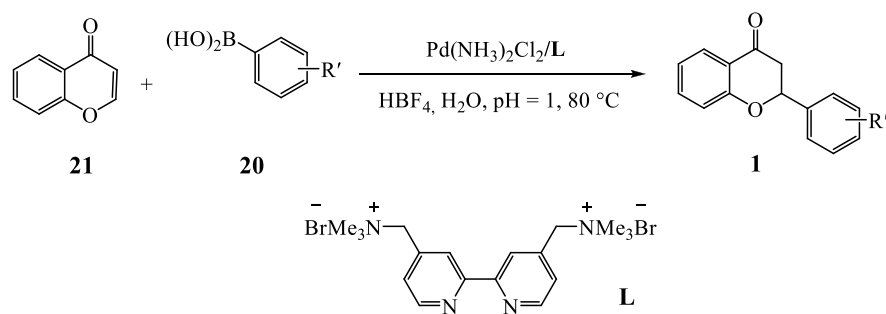


Схема 25

Таблица 17 Структура и выходы продуктов **1** к Схеме 25

R'	Выход 1 , %	R'	Выход 1 , %
2-OCH ₃	64	4-Cl	68
4-OCH ₃	66	4-F	75
4-CH ₃	66		

В 1990 году Sankaraa и Balasubramanian синтезировали 7-хлор-2-фенилхроман-4-он (**24**) из алкина **23** в присутствии трифторацетата ртути в дихлорметане с последующим восстановлением металлоорганического интермедиата боргидридом натрия с выходом 90% [96]. Бромсодержащее соединение **23** получали реакцией 1-хлор-4-(1-фенилпроп-2-инилокси)бензола (**22**) с N-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии каталитического количества нитрата серебра (**Схема 26**).

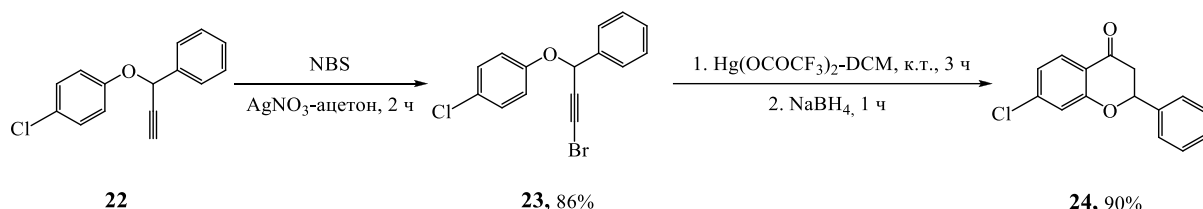


Схема 26

Известно, что гидрид трибутилолова (TBTH) способен восстанавливать алифатические галогениды или нитросоединения в радикально-цепном процессе, инициируемом 2,2'-азобисизобутиронитрилом (AIBN). В работе [97] 1997 года был описан одnoreакторный синтез флаванонов **1**, основанный на использовании TBTH и AIBN в кипящем бензоле для отрыва атома хлора и нитрогруппы от sp³-гибридного атома углерода в 3-положении исходного субстрата (**Схема 27**).

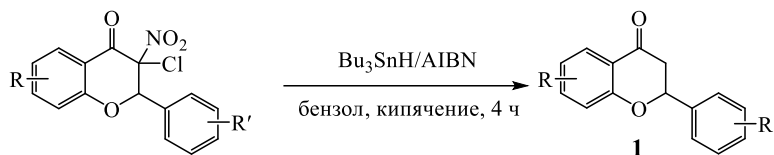


Схема 27

Таблица 18 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 27

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
6-Cl	4-Cl	62	H	4-Cl	91
H	3,4,5-OCH ₃	81	H	4-F	93
7-OCH ₃	4-Cl	84	H	4-OCH ₃	94
6-OCH ₃	4-Cl	87	H	H	97
H	3,4-OCH ₃	88			

He et al. [98] осуществили одnoreакторную катализируемую DBU каскадную реакцию пропаргиламинов – замещенных 2-(3-фенил-1-(пиперидин-1-ил)проп-2-ин-1-ил)фенолов **25** и воды в растворе ацетонитрила (**Схема 28**). Образующиеся при этом флаваноны **1** были выделены с выходами 60–90%.

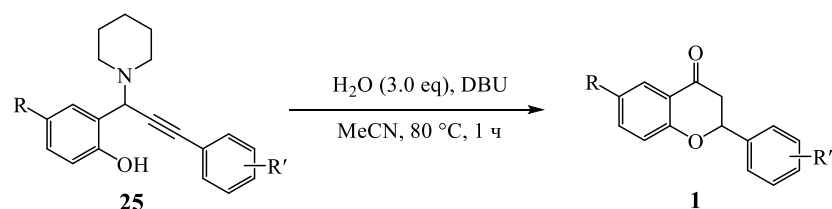


Схема 28

Таблица 19 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 28

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
Cl	4-Br	60	H	3-Cl	70	CH ₃	H	83
CH ₃	2-F	63	Cl	H	70	H	H	84
Br	H	63	H	4-CH ₃	73	CH ₃	4-Et	85
H	4-F	63	CH ₃	4-Br	73	OCH ₃	4-OCH ₃	86
H	4-Br	65	CH ₃	4-F	77	OCH ₃	4-Et	88
H	4-Cl	66	H	4-Et	78	OCH ₃	4-CH ₃	90
F	H	68	CH ₃	4-Cl	80	OCH ₃	H	90
Br	4-OCH ₃	68	H	4-OCH ₃	81			

В 2021 году в работе [99] было описано катализируемое комплексом рутения взаимодействие 2-гидроксиацетофенона **4** с первичными аминами **26** в присутствии 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохинона (L1) (**Схема 29**). Реакция проводилась в диоксане с добавлением трет-бутилэтилена (ТБЕ) при 120 °С, целевые флаваноны **1** были получены с выходами 45–65%.

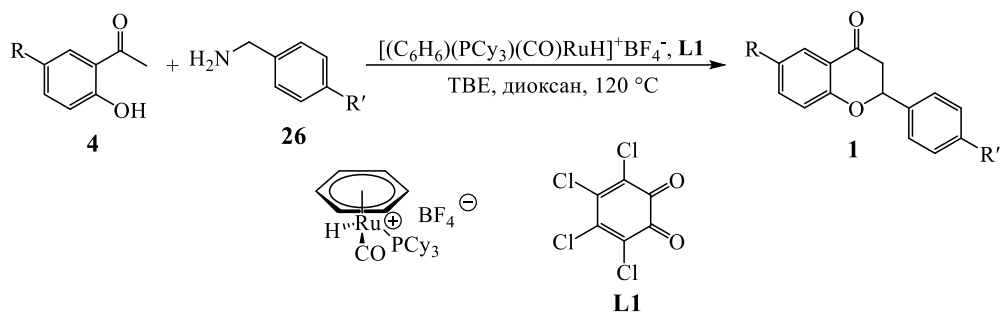


Схема 29

Таблица 20 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 29

R	R'	Выход 1 , %	R	R'	Выход 1 , %
H	Ph	45	OCH ₃	H	60
OCH ₃	CF ₃	50	H	H	65
H	F	55			

В исследовании, проведенном Wang et al. [100] в качестве субстратов использовали 2-иодфенол **27** и металлоорганическое соединение **28** – пентакарбонильный комплекс хрома(0) с *E*-стирил(метокси)карбеном (Схема 30). В результате сложного обменного процесса при участии палладиевого катализатора (Pd(OAc)₂) с промежуточным образованием Pd(II)-карбенового комплекса и последующей миграцией лиганда, в результате внутримолекулярного аллилирования Цуджи-Троста, приводящего к образованию связи C–O, были получены флаваноны **1** с выходами 51–81%.

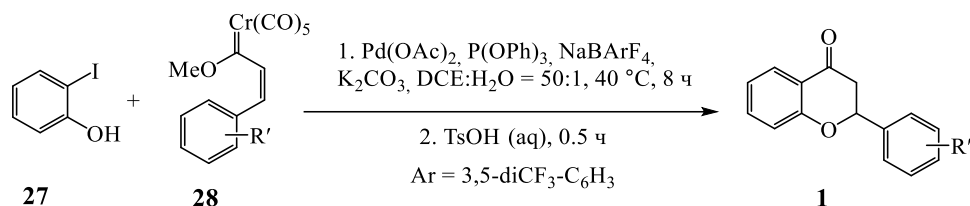


Схема 30

Таблица 21 Строение и выходы продуктов **1** к Схеме 30

R'	Выход 1 , %	R'	Выход 1 , %	R'	Выход 1 , %
3-CO ₂ CH ₃	51	F	60	4-OCH ₃	78
4-SCH ₃	58	4- ^t Bu	61	H	80
4-CF ₃	58	Cl	62	4-CH ₃	81

1.1.4 Стереоспецифичный синтез

Помимо проиллюстрированных выше подходов к получению флаванонов, в литературе [101,102] были описаны примеры синтеза хиральных (оптически чистых) 2-арилхроман-4-онов с использованием катализируемого родием асимметричного 1,4-присоединения арилборных кислот к диенам.

В работе [101], при использовании комплекса родия, связанного с хиральным диеновым лигандом ((*R,R*)-Ph-bod) было реализовано энантиоселективное 1,4-присоединение арилборных кислот **20** к хромену **29**, приведшее к образованию (*R*)-2-арилхроман-4-онов **30** с выходами 66–94% (ее 97–99%) (Схема 31).

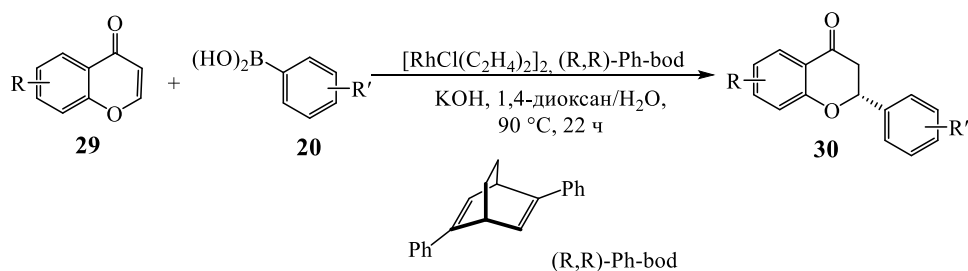


Схема 31

Таблица 22 Структура и выходы продуктов **30** к Схеме 31

R	R'	Выход 30 , %	R	R'	Выход 30 , %
H	4-F	66	7-OCH ₃	H	81
6-Cl-7-CH ₃	H	70	6-F	H	83
6,7-CH ₃	H	72	H	3-OCH ₃	84
H	3-F	72	H	3-CH ₃	84
6-OCH ₃	H	76	H	4-OCH ₃	86
6-Cl	H	77	H	4-CH ₃	90
H	2,4-CH ₃	80	H	4-tBu	93
H	4-Et	80	H	H	94
6-CH ₃	H	81			

Hodgetts et al. [103] получили (*S*)-5,7-диметокси-2-фенилхроман-4-он (**32**) с выходом 88% в результате внутримолекулярной циклизации Мицунобу (*R*)-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-4,6-диметоксифенил)-3-фенилпропан-1-она (**31**) (Схема 32).

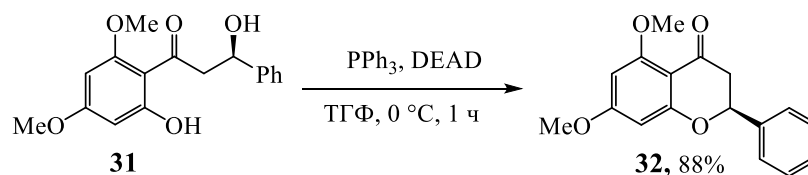


Схема 32

В этой же статье был реализован метод окисления (2*S*)-фенилхромана (**33**) по бензильному положению при использовании оксида хрома(VI) и ортоиодной кислоты (H₅IO₆) в ацетонитриле при комнатной температуре (Схема 33). Целевой (2*S*)-фенилхроман-4-он (**34**) был выделен с умеренным выходом 43%, наряду с побочным продуктом – хиноном **35** (31%).

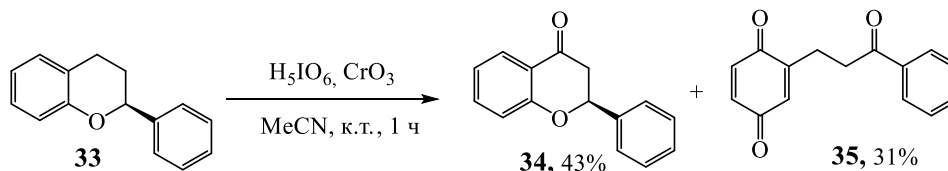


Схема 33

В нескольких работах описаны примеры реакций внутримолекулярного присоединения / декарбоксилирования окса-Михаэля, катализируемые хиральным комплексом *N,N*-диоксида никеля(II) [104], бифункциональными алкалоидами хинного дерева [105] или тиомочевинной [106]. Все они также открывают доступ к ряду оптически чистых хиральных производных флаванона.

В 2011 году Wang et al. [105] описали синтез 2-арилхроман-4-онов **37** из (*E*)-трет-бутил-2-(2-гидроксibenзоил)-3-замещенных фенилакрилатов **36** в трифтортолуоле в присутствии алкалоидов хинного дерева в качестве катализатора. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 16–48 часов. После добавления в реакционную смесь *пара*-толуолсульфокислоты перемешивание продолжали при 80 °С еще в течение 2 часов. Целевые оптически чистые флаваноны **37** выделяли с хорошими выходами 82–97% (ее 61–90%) (Схема 34).

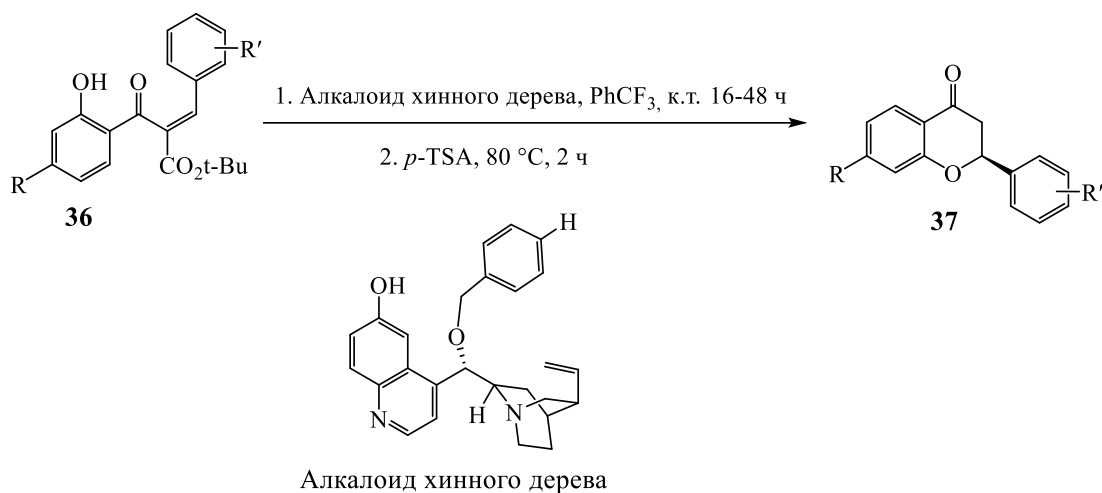


Схема 34

Таблица 23 Строение и выходы продуктов **37** к Схеме 34

R	R'	Выход 37 , %	R	R'	Выход 37 , %
H	4-Ph	82	H	H	92
H	4-CH ₃	85	OCH ₃	H	93
H	3-CH ₃	85	H	2-Cl	95
H	4-Br	88	H	4-CN	97
CH ₃	H	89			

1.2 Методы синтеза флавонов

Наиболее часто встречающиеся в литературе синтетические подходы к получению флавонов могут быть представлены в виде **Схемы 35**.

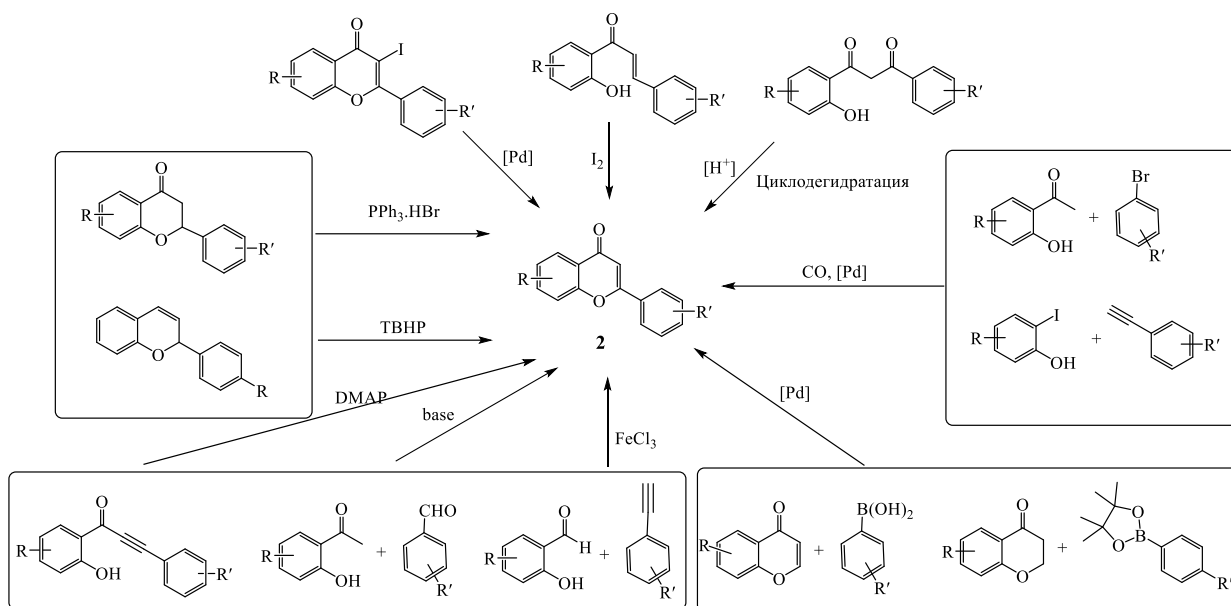


Схема 35 Примеры синтетических подходов к производным флавона

1.2.1 Окислительная циклизация 2'-гидроксихалконов

Традиционным и наиболее часто используемым методом получения 2-арилхромен-4-онов **2** является реакция окислительной внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксихалконов **3** при их нагревании в ДМСО в присутствии каталитического количества иода [107–114].

В работе 2009 года [107] исследовалось превращение ряда 2'-гидроксихалконов **3** в присутствии иода в ДМСО при их микроволновом облучении, в результате которого была получена серия флавонов **2** с высокими выходами 80–92% (Схема 36). Авторами [2] был предложен механизм этого превращения.

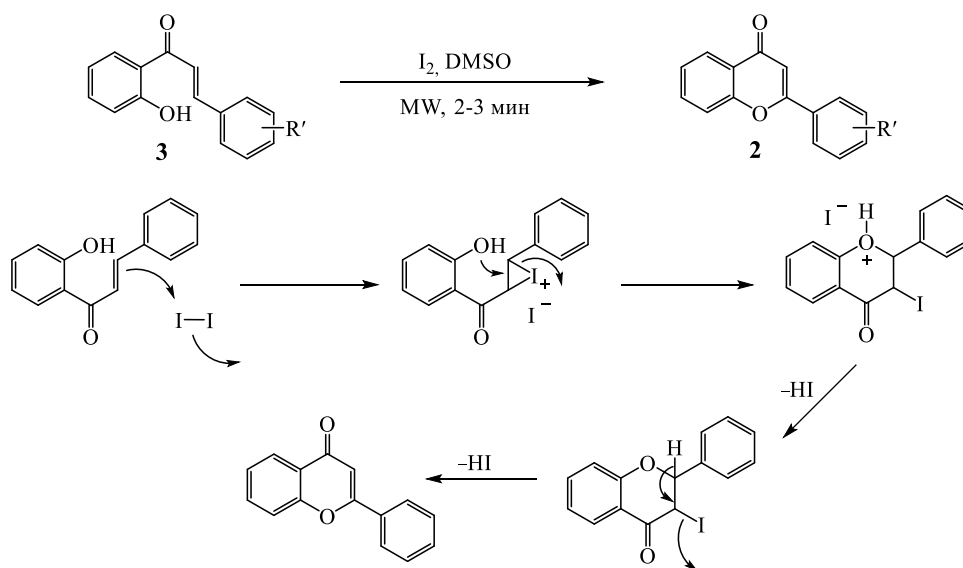


Схема 36

Таблица 24 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 36

R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %
4-Cl	80	4-OCH ₃	87	2-Cl	88
3,4-OCH ₃	83	H	87	3,4,5-OCH ₃	92

Naik et al. в 2014 году [115] разработали одnoreакторный вариант осуществления данного подхода к получению флавонов. Исходными соединениями в данной реакции выступали 2-гидроксиацетофеноны **4** и бензальдегиды **5**. На первой стадии реакции под действием основания (пирролидина) они трансформировались с образованием 2'-гидроксикарбонильных. Далее имела место окислительная циклизация в 2-арилхромон-4-оны **2** (Схема 37).

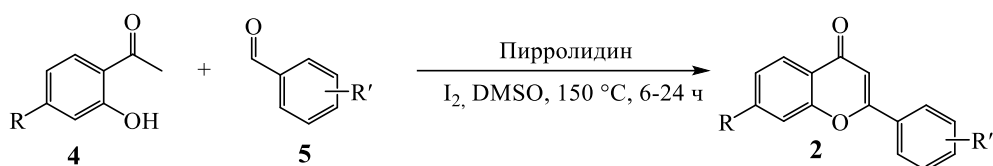


Схема 37

Таблица 25 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 37

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
OCH ₂ Ph	H	60	H	4-F	82
H	3-NO ₂	62	H	4-OCH ₃	82
H	3-Br	70	H	4-Cl	84
H	3,4,5-OCH ₃	78	H	H	85
OEt	H	78	H	3,4-OCH ₃	88
H	4-Br	80	OCH ₃	H	88
OCH ₃	4-OCH ₃	81			

Kulkarni и его коллеги в работе 2013 года [116] показали, что вместо токсичного молекулярного йода для проведения окислительной циклизации 2'-гидроксикарбонильных **3** в 2-арилхромон-4-оны **2** может быть использован иодид аммония, являющийся источником I₂, при его нагревании на воздухе. Реакция осуществлялась в отсутствие растворителя. (Схема 38).

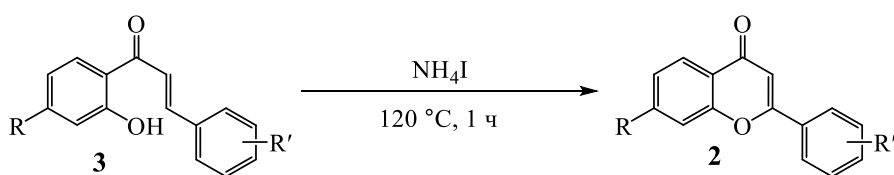
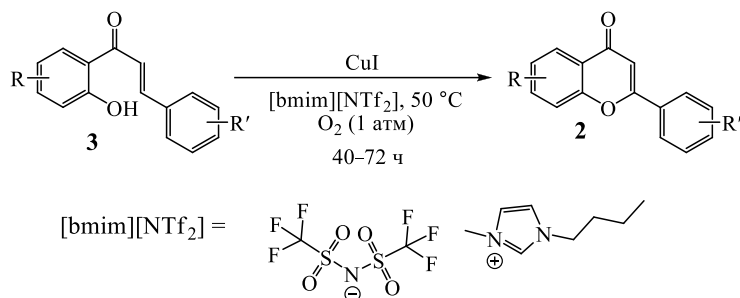


Схема 38

Таблица 26 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 38

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
ОН	4-OCH ₃	67	Н	3,4,5-OCH ₃	82
ОН	Н	71	Н	3,4-OCH ₃	82
Н	4-N(CH ₃) ₂	72	Н	2,4-OCH ₃	84
Н	2-Cl	74	Н	4-OCH ₃	89
Н	4-NO ₂	75	Н	4-Br	91
Н	3-OCH ₃	78	Н	Н	92
Н	4-CH ₃	79	Н	3-Br	93
OCH ₃	4-OCH ₃	79	Н	4-Cl	94
Н	2,4-Cl	81			

Еще одним примером реакции окса-Михаэля является осуществленное Du et al. [117] превращение 2'-гидроксифлавонов **3** в флавоны **2** действием CuI и O₂ (1 атм) в ионной жидкости [bmim][NTf₂] при 50 °С (Схема 39). Широкая область применения этого подхода была продемонстрирована синтезом представительной серии целевых гетероциклов, различающихся природой заместителей R и R' в кольцах А и В соответственно.

**Схема 39****Таблица 27** Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 39

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
Н	3,4,5-OCH ₃	76	Н	4-F	88
7-OCH ₃	Н	79	6-CH ₃	Н	89
Н	4-SCH ₃	80	7-Cl	Н	90
6-OCH ₃	Н	82	6-F	Н	91
Н	4-Br	85	Н	Н	92
Н	4-OCH ₃	87	Н	4-Cl	93
6-NO ₂	Н	87	6-Cl	Н	96
Н	3-Cl	87	6-Br	Н	98

Авторами работы [118] установлено, что использование 3 эквивалентов $\text{POCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ при 90–95 °С в реакции с 2'-гидроксиалконами **3** приводит к получению флавонов **2** с выходами 60–90% (Схема 40). При этом при более низких температурах (70–75 °С) и использовании 1 эквивалента $\text{POCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ имеет место образование флаванонов **1** с выходами 85–88% (Схема 40). Авторы делают вывод, что предшественниками флавонов в условиях данной реакции выступают флаваноны.

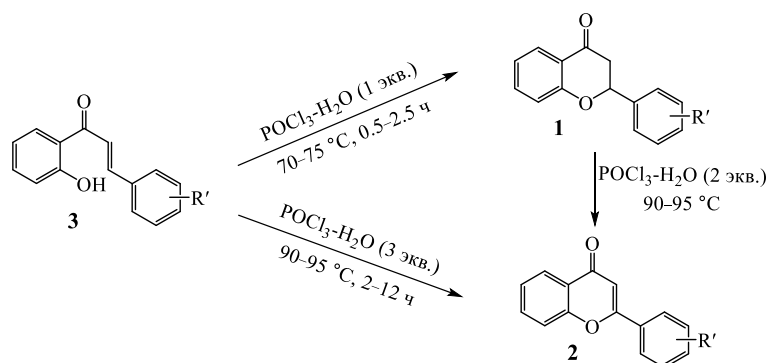


Схема 40

Таблица 28 Структура и выходы продуктов **2**, полученных из **3** к Схеме 40

R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %
4-NO ₂	60	2,4-Cl	69	3,4-OCH ₃	76
4-Cl	62	4-F	70	4-OCH ₃	85
2-F	63	4-OH	72	4-Et	85
3-Cl	65	2,4-OCH ₃	75	4-CH ₃	85
4-CH(CH ₃) ₂	66	3,4,5-OCH ₃	75	H	90

В 2007 году Kumar et al. [119] разработали методику окислительной циклизации 2'-гидроксиалконов **3** в кипящем метиловом спирте под действием $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Схема 41). Авторами исследования установлено, что использование других растворителей, таких как ацетонитрил, толуол, хлороформ и т. д. в аналогичных условиях реакции не приводит к получению флавонов **2**, при этом исходные субстраты остаются без изменения.

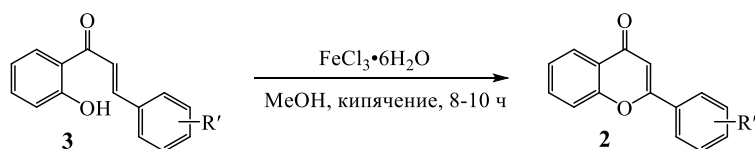


Схема 41

Таблица 29 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 41

R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %
H	55	4-OCH ₃	58
4-CH ₃	55	3,4-OCH ₃	62

В работе [120] описан еще один подход к получению флавонов. Он состоит в нагревании 2'-гидроксиалконов **3** в диметилсульфоксиде при 140 °С в присутствии селенита натрия. Установлено, что селенит натрия в ДМСО является высокоэффективным реагентом для циклизации и дегидрирования изученных субстратов, протекающей либо при температуре кипения растворителя (140 °С), либо при нагревании до 100 °С и микроволновом облучении. Флавоны **2** были получены в качестве единственных продуктов реакции и выделены с хорошими выходами (Схема 42).

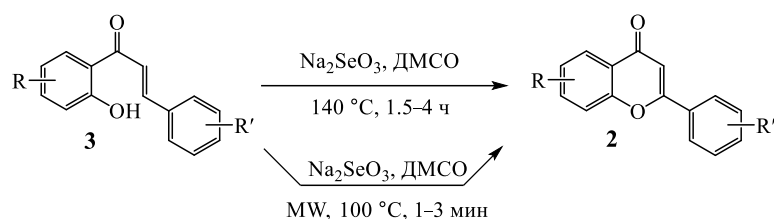


Схема 42

Таблица 30. Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 42

R	R'	Выход 2 , %		R	R'	Выход 2 , %	
		Кипячение	MW			Кипячение	MW
6-CH ₃	H	70	75	6-CH ₃	4-OCH ₃	75	80
7-OCH ₃	4-OCH ₃	70	75	6-OCH ₃	4-OCH ₃	75	80
6-OCH ₃	H	70	80	H	H	80	85
H	4-CH ₃	75	75	H	3-OCH ₃	80	80
H	4-OCH ₃	75	80	7-OCH ₃	H	80	80

В работе [121] 2009 года описана внутримолекулярная окислительная циклизация 2'-гидроксиалконов **3** при их кипячении в растворе этилового спирта в присутствии щавелевой кислоты с образованием флавонов **2** с отличными выходами 91–95% (Схема 43). Преимуществом описанного метода является его высокая эффективность в сочетании с дешевизной и доступностью реагентов.

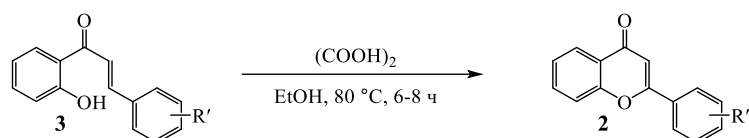


Схема 43

Таблица 31 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 43

R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %
2-OH	91	4-OH	92	3,4-OCH ₃	93
2-Cl	91	4-OCH ₃	92	4-Cl	95
2-OCH ₃	91	4-CH ₃	92	H	95

Bai и его коллеги в 2023 году [122] сообщили об экодружественном методе фотоокислительной циклизации халконов **38** с получением флавонов **2** при облучении видимым светом (LED) органического красителя – бенгальской розы (Rose bengal) в качестве фотосенсибилизатора и атмосферного кислорода в качестве «зеленого» окислителя. Реакция протекала без участия металлов и каких-либо иных добавок, приводя к получению целевых гетероциклов с выходами 36–78% (**Схема 44**).

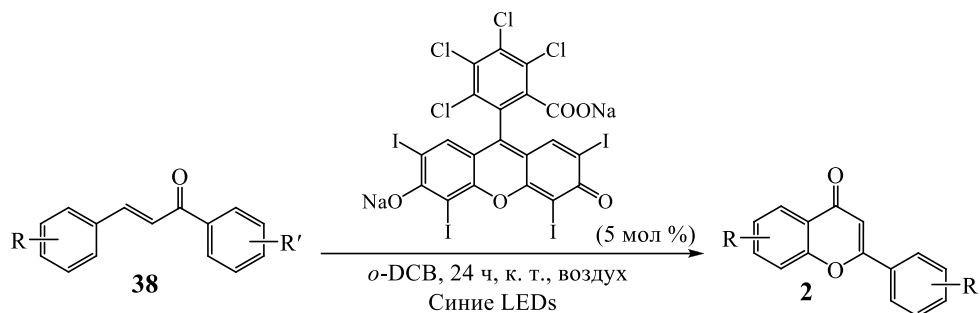


Схема 44

Таблица 32 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 44

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
8-Cl	H	36	7-CF ₃	H	64	7-CH ₃	H	71
H	4-OCH ₃	48	H	H	65	7-F	H	72
7-Br	4-Cl	51	7-Br	3-CH ₃	65	7-CN	H	73
7-Ph	H	52	7-Br	4-CF ₃	65	7-Br	H	73
7-Br	4-I	55	7-Br	4-F	66	7-I	H	75
7-Br	2-CH ₃	60	7-Br	4-Br	67	7-tBu	H	75
7-Cl	H	62	7-Br	4-CH ₃	68	7-CO ₂ CH ₃	H	78

Yatabe и его коллеги в 2015 году [123] разработали каталитический однореакторный способ синтеза флавонов **2**, из 2-гидроксиацетофенонов **4** и бензальдегидов **5** с использованием наночастиц золота, нанесенных на слоистый двойной гидроксид Mg-Al (Au/LDH) (**Схема 45**). Последовательность реакций, протекающих при этом превращении, включает катализируемую основанием конденсацию Кляйзена-Шмидта и внутримолекулярную окислительную циклизацию 2'-гидросихалконов на воздухе с получением 2-арилхромен-4-онов **2**. Авторы продемонстрировали возможность повторного использования катализатора после его восстановления.

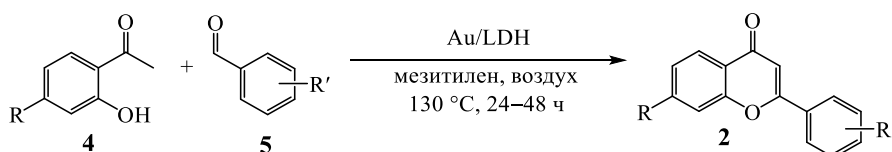


Схема 45

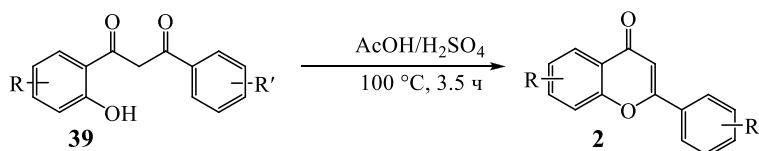
Таблица 33 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 45

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	2-Cl	47	H	4-OCH ₃	65
7-Cl	4-CH ₃	56	H	4-Cl	68
H	3-Br	63	H	4-CH ₃	74
7-OCH ₃	H	64	H	3-Cl	76
7-Cl	H	65	H	H	84

1.2.2 Циклодегидратация 1-(2-гидроксиарил)-3-арил-1,3-пропандионов

Еще одним из наиболее часто используемых методов синтеза 2-арилхромен-4-онов является циклизация с последующей дегидратацией (циклодегидратация) 1-(2-гидроксифенил)-3-арил-1,3-пропандионов [124,125]. Как правило, для реализации этих процессов используются кислоты, такие как AcOH, H₂SO₄ [126–128], HCl [129,130], HBr или HI [131,132].

В работе 1980 года [127] описана циклодегидратация 1-(2-гидроксиарил)-3-арилпропан-1,3-дионов **39** путем их нагревания в смеси с ледяной уксусной и концентрированной серной кислоты при температуре 100 °С в течение 3.5 ч. Продукты реакции – флавоны **2** были выделены с высокими выходами 84–91% (Схема 46).

**Схема 46****Таблица 34** Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 46

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	H	84	7-OCH ₃	3,4,5-OCH ₃	88
5,7-OCH ₃	H	85	7-OCH ₃	4-OCH ₃	90
5,7-OCH ₃	3,4-OCH ₃	87	5,7-OCH ₃	4-OCH ₃	91

Похожие реакционные условия синтеза флавона **41** были использованы в работе [129]: трансформация 1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпропан-1,3-диола (**40**) осуществлялась в смеси ледяной уксусной и соляной кислоты при 100 °С. Продукт реакции был выделен с выходом 83% (Схема 47).

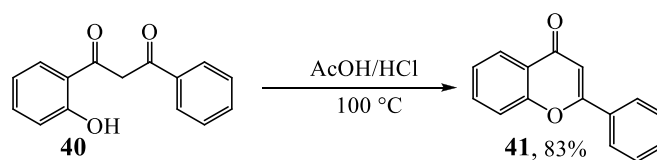


Схема 47

Хорошо известна эффективность и широкий спектр применения ионообменных смол в органических синтезах. Amberlyst-15 – это ионообменная смола на основе макропористого полистирола, содержащего в своей структуре кислотные центры (сульфогруппы) [133]. В 1987 году [134] были описаны реакции циклодегидратация 1-(2-гидроксиарил)-3-арилпропан-1,3-дионов **39** с использованием Amberlyst-15 в изопропиловом спирте при кипячении (**Схема 48**).

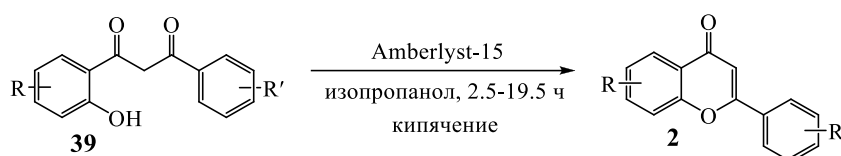


Схема 48

Таблица 35 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 48

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	3-Br	67	7-CH ₃	H	83
H	4-OCH ₃	78	7-OCH ₃	3-OCH ₃	83
7-OCH ₃	H	80	H	3-OCH ₃	85
H	4-Cl	80	6-CH ₃	H	90

Perez et al. [135] использовали простой и эффективный метод синтеза флавонов **2**, заключающийся в спекании субстратов **39** с KHSO₄ в качестве рециркулируемого катализатора в отсутствие растворителя (**Схема 49**).

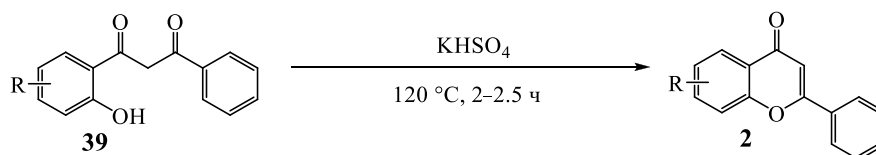


Схема 49

Таблица 36 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 49

R	Выход 2 , %	R	Выход 2 , %
7-Br	86	6-Cl	90
6-Br	88	6-CH ₃	95
7-Cl	89	7-CH ₃	96
7-F	89	H	98

Все перечисленные выше примеры синтеза флавонов реакцией циклодегидратация 1-(2-гидроксиарил)-3-арилпропан-1,3-дионов нуждались в использовании высоких температур, однако, в литературе есть данные о возможности реализации этого процесса и в более мягких условиях.

Установлено [136], что воздействие трифосгена (BTC) в ДМФА на соответствующие 1,3-дикарбонильные субстраты **39** при комнатной температуре приводит к эффективному синтезу флавонов **2** (Схема 50). Высокие выходы, мягкие условия реакции и короткие времена превращения являются заметными преимуществами данного метода. Стоит отметить, что природа заместителей R и R' в субстрате **39**, по-видимому, не оказывали существенного влияния ни на скорость реакции, ни на выход продуктов (Схема 50).

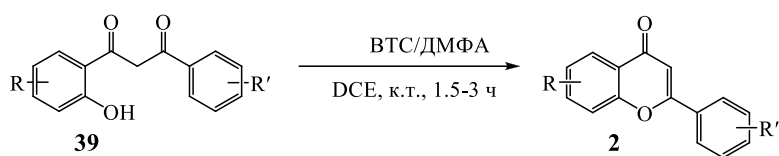


Схема 50

Таблица 37 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 50

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
6-NO ₂	H	87	6-CH ₃	4-Cl	93
6-CH ₃	4-NO ₂	89	H	4-Cl	93
H	2-Cl	90	7-CH ₃	4-Cl	94
6-Cl	4-CH ₃	90	6-CH ₃	H	94
H	4-NO ₂	90	H	H	94
6,8-Br	4-Cl	91	H	4-CH ₃	95
H	2,4-Cl	91	6-CH ₃	4-CH ₃	95
6-Cl	4-Cl	92	6-OCH ₃	4-OCH ₃	95
7-CH ₃	H	93	H	4-OCH ₃	97

В работе [137] была изучена трансформация замещенных 1,3-дикетонных **39** в этиловом спирте в присутствии CuCl₂ под действием микроволнового излучения при 80 °С. Установлено, что продуктами реакции являлись соответствующие флавоны **2**, выделенные с выходами 89–98%. Реакции длились всего 5 мин. (Схема 51).

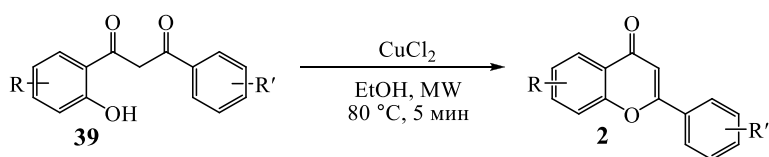


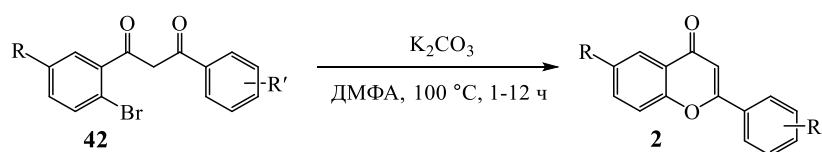
Схема 51

Таблица 38 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 51

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
7-OH	H	92	H	4-NO ₂	96
6,8-OH	H	92	6-Cl-7-CH ₃	H	96
6-Br	H	95	7-CH ₃	H	97
6-Cl	H	96	H	H	98

Аналогичные реакции 1-(2-гидроксиарил)-3-арил-1,3-пропандинов **39** могут быть реализованы с использованием других реагентов, таких как катализаторы на основе солей Мо и W и гетерополикислот: $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ и $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ [138], P_2O_5 [139], металлокомплексов $\text{Co}-\text{Co}^{\text{III}}(\text{salpr})(\text{OH})$ (шестиординированный комплекс кобальта с основанием Шиффа) [140], трифторметансульфоновой кислоты на носителе [141] или на глиняной поверхности (монтмориллонит К 10) [124].

Кроме того, известен пример получения флавонов **2** на основе О-арилирования и дальнейшей внутримолекулярной циклизации 1-(2-бромарил)-1,3-дионон **42** в щелочных условиях в ДМФА при 100 °С [142]. Целевые продукты **2** были получены с выходами от хороших до превосходных (Схема 52).

**Схема 52****Таблица 39** Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 52

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
OCH ₃	4-Cl	77	Cl	3,4-OCH ₃	95
Cl	4-Cl	79	H	3,4-OCH ₃	96
CH ₃	H	85	H	4-Cl	96
Cl	4-CH ₃	91	H	4-CH ₃	97
H	H	91	H	4-OCH ₃	99
H	2-Br	92	Cl	H	99
Cl	4-OCH ₃	94			

1.2.3 Циклизация 2-алкиноилфенолов

Yoshida et al. в 2011 году [143] описали эффективный метод синтеза 2-арилхромен-4-онов **2** путем 6-экзоциклизации замещенных 1-(2-гидроксиарил)-3-арил-2-пропин-1-онов

43 с применением в качестве катализатора DMAP при 30 °С (Схема 53). Установлено, что при наличии заместителя ОМе в *o*-положении к карбонильной группе (R = 6-ОМе в **43** и 5-ОМе в **2**), реакция осложнялась побочными превращениями (образованием аурунов – изомерных бензоаннелированных пятичленных О-гетероциклов), что приводило к снижению выходов целевого продукта **2** до 20–45%. Было исследовано несколько катализаторов, таких как DABCO, PPh₃, PBu₃, K₂CO₃, и т. д., из которых DMAP зарекомендовал себя как наиболее эффективный в синтезе флавонов.

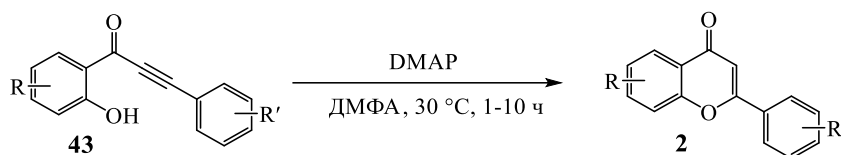


Схема 53

Таблица 40 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 53

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
5-OCH ₃	H	20	7-OCH ₃	3,4-OCH ₃	90
5-OCH ₃	3,4-OCH ₃	45	8-OCH ₃	H	91
7-OCH ₃	4-OCH ₃	72	8-OCH ₃	3,4-OCH ₃	91
7-OCH ₃	H	74	6-OCH ₃	4-OCH ₃	93
6-OCH ₃	3,4-OCH ₃	86	6-OCH ₃	3,4,5-OCH ₃	93
H	3,4-OCH ₃	87	H	4-OCH ₃	93
H	3,4,5-OCH ₃	89	H	H	96

В другой своей работе [144] Yoshida et al. предложили использовать в качестве катализатора циклизации 2-алкиноилфенолов **43** трифторметансульфоновую кислоту (Схема 54).

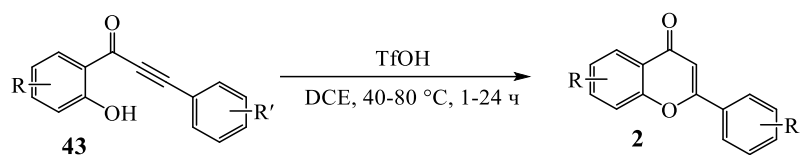


Схема 54

Таблица 41 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 54

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
7-OCH ₃	H	40	6-OCH ₃	H	91
7-OCH ₃	4-OCH ₃	61	8-OCH ₃	H	91
7-OCH ₃	3,4,5-OCH ₃	73	6-OCH ₃	3,4-OCH ₃	92
7-OCH ₃	3,4-OCH ₃	82	8-OCH ₃	3,4-OCH ₃	93
H	H	90	H	3,4,5-OCH ₃	96

Н	3,4-OCH ₃	90	
---	----------------------	----	--

Chuang и их коллеги в 2012 году [145] получили флавоны **2** путем воздействия метилата калия на 2-алкиноилфенилацетаты **44** в присутствии 18-краун-эфиров-6 в растворе ТГФ при комнатной температуре (Схема 55, А). Целевые гетероциклы были выделены с выходом 35–94%. Yang et al. в 2017 году [146] предложили более эффективный протокол синтеза флавонов **2** из субстратов **44** (Схема 55, В). Реакции проводились в ацетонитриле в присутствии пиперазина при температуре окружающей среды. С использованием данной методики был синтезирован ряд целевых гетероциклов с превосходными выходами 94–99% (Схема 55).

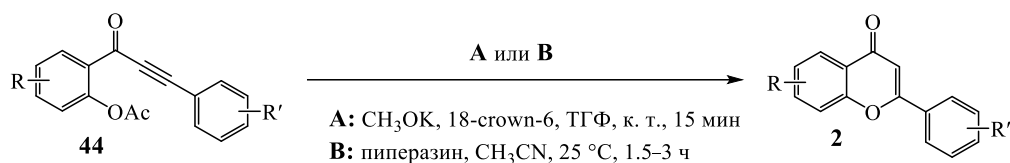


Схема 55

Таблица 42 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 55

R	R'	Выход 2 , %		R	R'	Выход 2 , %	
		А	В			А	В
Н	4-F	35		7-Cl	Н	94	
7-OCH ₃	4-CH ₃	57		7-CH ₃	Н		94
Н	3-OCH ₃	57		7-CH ₃	4-F		95
7-F	3-OCH ₃	62		7-CH ₃	3-F		95
Н	3,5-OCH ₃	72		7-CH ₃	4-CH ₃		96
7-F	Н	72		6-OCH ₃	4-Et		97
Н	4-CH ₃	75	95	6-OCH ₃	Н		98
Н	Н	76	95	Н	4-Et		99
Н	4-OCH ₃	76	98	7-CH ₃	4-Et		99
7-OCH ₃	Н	80		6-OCH ₃	4-CH ₃		99
7-Br	Н	88		6-OCH ₃	4-OCH ₃		99

1.2.4 Реакции карбонилирования

Реакции кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами, считаются одним из самых мощных инструментов построения углерод–углеродных связей. Kalinin et al. впервые сообщили о синтезе флавонов с использованием катализируемого палладием карбонилирования арилацетиленов и 2-иодфенолов в работе 1990 года [147]. Флавоны **2**

были синтезированы на основе 2-иодфенолов **45** и ароматических алкинов **46** в атмосфере CO в присутствии PdCl₂(dppf) в качестве катализатора при 120 °С. Использованный в этой реакции диэтиламин играл роль растворителя и основания. Выходы конечных продуктов варьировались в пределах 54–81% (Схема 56).

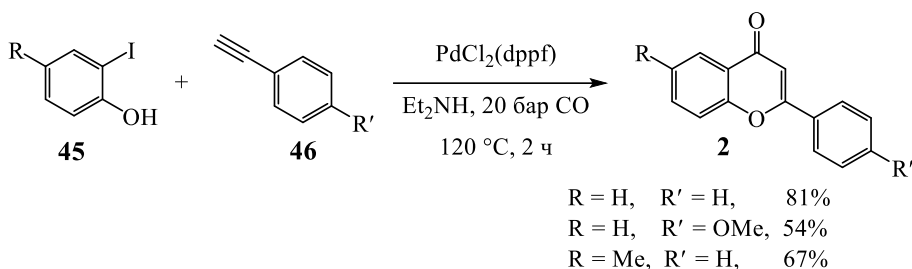


Схема 56

В 2000 году Miao и Yang [148] сообщили о вариации метода Калинина [147]. Поскольку в первоначальном варианте реакции, как правило, происходило формирование значительного количества пятичленных бензоаннелированных O-гетероциклов (ауронов), авторы [148] предложили использовать вместо 2-иодфенолов их ацилированные формы **47**, что снизило количество побочных продуктов. Реакции проводились с использованием катализатора на основе палладия с добавлением в реакционную массу тиомочевины и dppr в присутствии DBU в диэтиламине при 40 °С в атмосфере CO (Схема 57). Высокие выходы целевых продуктов **2** (92% и 88%) свидетельствуют о том, что обозначенная проблема была успешно решена.

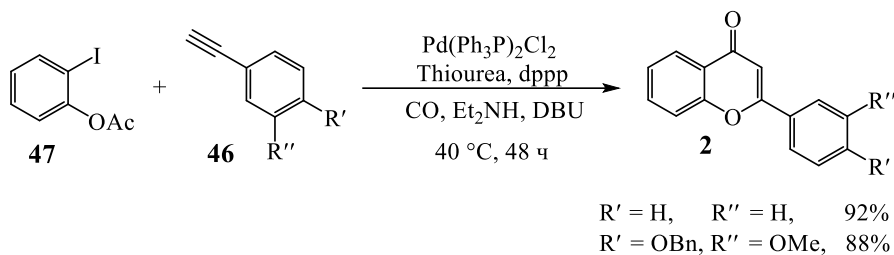


Схема 57

Yang и Alper в 2010 году [149] сообщили о высокоэффективной PdCl₂-катализируемой реакции безлигандного циклокарбонилирования 2-иодфенолов **27** и арилацетиленов **46** действием CO в среде ионной жидкости (Схема 58). Этот метод позволил получить разнообразные 2-арилхромен-4-оны **2** с хорошими выходами 64–95%. Таким образом, было установлено, что использование ионной жидкости (фосфониевой соли) в качестве реакционной среды повышает эффективность реакции циклокарбонилирования.

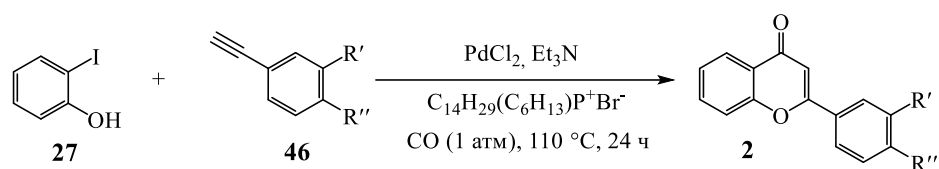


Схема 58

Таблица 43 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 58

R'	R''	Выход 2 , %	R'	R''	Выход 2 , %
H	Br	64	CH ₃	F	94
H	F	75	H	H	95
H	CH ₃	86			

Wu et al. [150] в 2012 году сообщили об использовании реакции карбонилирования для синтеза флавонов **2** исходя из 2-гидроксиацетофенонов **4** и арилбромидов **48** (Схема 59). Выходы продуктов реакции составили 42–82%.

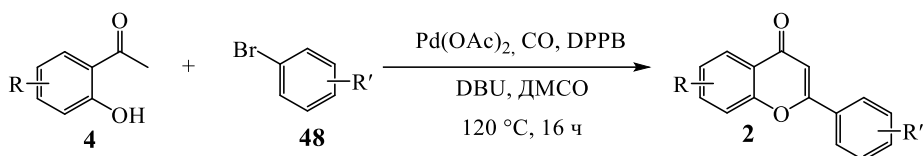


Схема 59

Таблица 44 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 59

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	4-N(CH ₃) ₂	42	6-OCH ₃	H	76
H	2-CH ₃	69	6-Cl	H	77
H	4-CF ₃	70	H	4-F	78
6-F	H	70	6-CH ₃	H	79
7-OCH ₃	H	72	H	H	80
H	3-CH ₃	73	H	4-CH ₃	81
H	4-CN	75	H	3,5-OCH ₃	81
H	4-Cl	76	H	SCH ₃	81
H	4-COCH ₃	76	7-CH ₃	H	82
H	4-OCH ₃	76			

Другие примеры использования реакции 2-иодфенолов и арилацетиленов с CO для получения производных флавонов представлены в работах [151–153]. Недостатком этого метода является необходимость применения дорогостоящих катализаторов и опасные условия осуществления экспериментов в среде смертельно ядовитого для человека угарного газа.

1.2.5 Кросс-сочетание с арилборными кислотами

Борорганические реакции Хека, направленные на конструирование С–С связей имеют широкий спектр применения в органическом синтезе, используются они так же и для получения флавонов [154].

Khoobi et al. [155] в 2012 году сообщили о реализации катализируемого ацетатом палладия прямого арилирования хромена **29** по положению 2 действием арилборных кислот **20** (Схема 60). Реакции протекали в растворе ДМФА в присутствии 1,10-фенантролина в аэробных условиях при температуре 100 °С. Целевые флавоны **2** были получены с высокими выходами 77–92% (Схема 60).

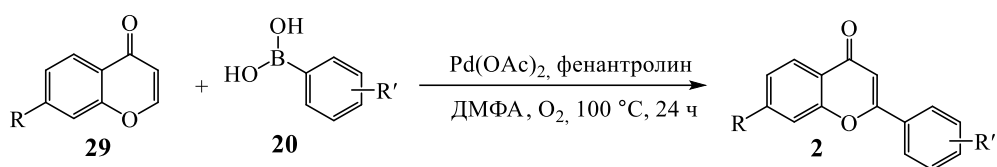


Схема 60

Таблица 45 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 60

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
OCH ₃	4-Et	77	H	2,4-OCH ₃	88
H	4-OCH ₃	80	H	4-CH ₃	90
OCH ₃	H	81	OCH ₃	2,4-OCH ₃	91
H	4-Br	85	H	4-Et	92
H	H	86			

В 2016 году Lee et al [156] синтезировали флавоны **2** методом окислительного сочетания Хека при взаимодействии хроманона **19** с борными эфирами пинакола **49** (Схема 61). Реакция протекала по пути первичного дегидрирования субстрата в присутствии каталитического количества Pd(TFA)₂ и кислорода, и дальнейшего кросс-сочетания образовавшегося хромена с арилборными кислотами. Целевые гетероциклы **2** были получены с выходами 27–93%.

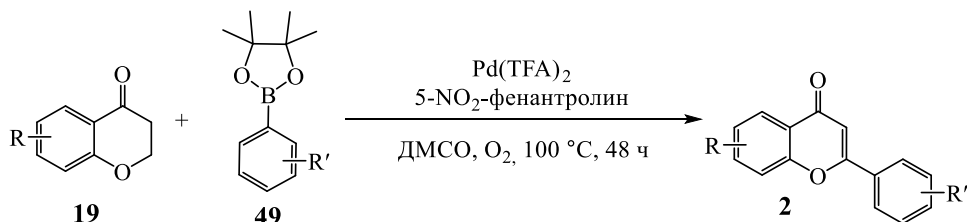


Схема 61

Таблица 46 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 61

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	4-CF ₃	27	6-OCH ₃	H	73
H	2,4-OCH ₃	46	H	4-CH ₃	75
H	4-Br	48	H	4-Ph	75
6-NO ₂	H	51	6-F	H	79
H	4-OBz	54	H	3-OCH ₃	79
H	4-Cl	60	6-Cl	H	80
5,7-OCH ₃	H	63	H	4-tBu	81
H	3,4-OCH ₃	65	7-OCH ₃	H	82
H	3-OH	69	6-CH ₃	H	85
H	4-OCH ₃	73	H	4-TMS	90
H	4-F	70	H	H	93

Golshani et al. в 2017 году [157] сообщили о новом способе введения арильного фрагмента во 2 положение хроменого остова путем взаимодействия 4-оксо-4*H*-хромен-2-карбоновых кислот **50** с арилборными кислотами **20** в присутствии K₂S₂O₈ (Схема 62). Превращение протекало в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов и приводило к получению целевых флавонов **2** с выходами от 35 до 86%.

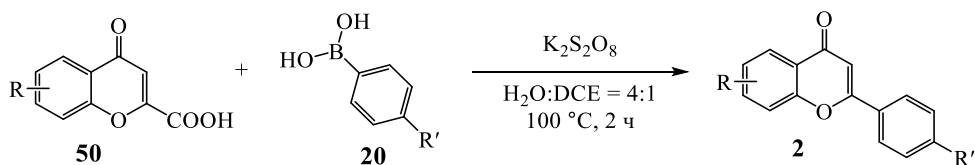


Схема 62

Таблица 47 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 62

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
6-CH ₃	Br	35	6-CH ₃	H	43
6-Br	Br	36	6-Br	H	45
H	F	38	6-CH ₃	CH ₃	53
H	H	40	7-F	H	55
6-Br	CH ₃	40	7-OH	H	63
5,7-OH	H	41	H	CH ₃	82
H	Br	41	H	OCH ₃	86

Предполагаемый авторами механизм реакции (согласно DFT-расчетам) включает в себя стадию генерации арильного радикала из арилборной кислоты в процессе термического разложения пероксидисульфата.

В последние годы были разработаны различные каталитические реакции активации связи углерод–сера посредством Pd-катализируемого и Cu(I)-опосредованного кросс-сочетания серосодержащих органических соединений с арилборными кислотами. Этот тип реакции образования углерод–углеродной связи известен как реакция кросс-сочетания Либескинда-Срогля.

Elagamy и его коллеги [158] в 2022 году сообщили о простом и эффективным методе синтеза 2-арилхромен-4-онов **2** посредством реакции кросс-сочетания Либескинда-Срогля между 2-(метилтио)-4*H*-хромен-4-оном **51** и замещенными арилборными кислотами **20** с высокими выходами 80–96% (**Схема 63**). По мнению авторов, эта работа является первым примером использования реакции Либескинда-Срогля для синтеза флавонов **2**.

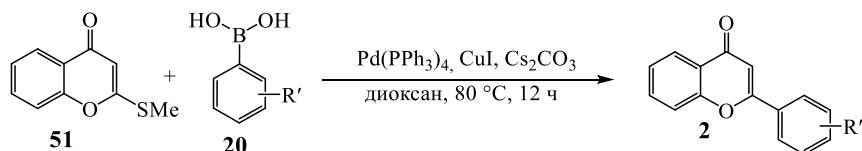


Схема 63

Таблица 48 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 63

R'	Выход 2 , %	R'	Выход 2 , %
4-F	80	H	95
3-CH ₃	88	4-OCH ₃	96

1.2.6 Окисление/дегидрирование

До 1990 г. в литературе было известно лишь несколько методов окислительного превращения 2-арил-2*H*-хроменов **52** в 2-арилхромен-4-оны **2** с использованием очень сильных окислителей или токсичных реагентов, таких как KMnO₄ в ДМСО [159], TTN (нитрат таллия(III)) в метиловом спирте [160] и т.д.

Vanerjee и его коллеги [161] в 2016 году сообщили о простом и эффективном методе окисления хроменов **52** в соответствующие флавоны **2** путем использования трет-бутилгидропероксида (ТВНР) в присутствии каталитического количества бромида меди(II) в толуоле при 80 °C за очень короткое время (5–20 минут) (**Схема 64**). Полученные гетероциклы **2** были выделены с высокими выходами 76–94%.

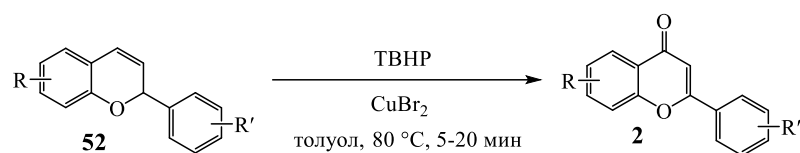


Схема 64

Таблица 49 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 64

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	3,4,5-OCH ₃	76	6-CH ₃	4-OCH ₃	88
H	2-Br	76	H	4-Br	90
7-OCH ₃	4-Cl	78	6-Cl	4-CH ₃	90
H	3,4-OCH ₃	82	H	4-CH ₃	92
H	3-OCH ₃ ,4-OBn	83	H	4-F	92
6-Cl	3,4,5-OCH ₃	85	H	4-Cl	93
H	3-Br	87	H	H	94
H	4-OCH ₃	88			

В качестве субстратов при синтезе флавонов могут выступать и флаваноны. В прошлом столетии подобные реакции осуществлялись с использованием токсичных реагентов в жестких условиях, например, при действии на 2-арилхроман-4-оны (C₄H₇NO)₃·HBr·Br₂ в ДМСО [162], ацетата таллия(III)(ТТА) в AcOH [163,164], I₂ в ДМСО [82] и т.д.

Mal и его коллеги в 2015 году [165] описали новую методику окисления флаванонов **1** путем воздействия на их раствор в ДМСО комплекса PPh₃·HBr (Схема 65). Реакции протекали при температуре 50 °С и приводили к образованию флавонов **2** с хорошими выходами от 73 до 95%.

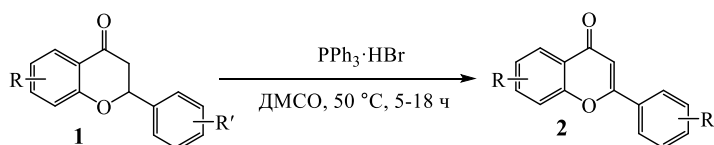


Схема 65

Таблица 50 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 65

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
H	4-OCH ₃	73	7-OCH ₃	H	89
H	3-OH	85	H	4-OTf	94
6-OCH ₃	H	85	H	H	95

Кроме описанных выше условий, для трансформации флаванонов в флавоны могут быть использованы катализаторы на основе переходных металлов, такие как наночастицы Pd(II)-Au на носителе CeO₂ (Pd/Au/CeO₂) [166], Pd(TFA)₂ [167], Pd(OAc)₂ [168] и т.д.

1.2.7 Другие методы

Moore et al. [169], а также Kim et al. [170] сообщили о реализации палладий(II)-катализируемого взаимодействия хроманонов **19** или хроменов **29** с аренами **53**, приводящего к получению флавонов **2** (Схема 66). Финальной стадией последовательности превращений являлось окислительное кросс-сочетание (замещение атома водорода при двойной связи арильным фрагментом). Таким образом, в данных реакциях имела место двойная активация C–H связей.

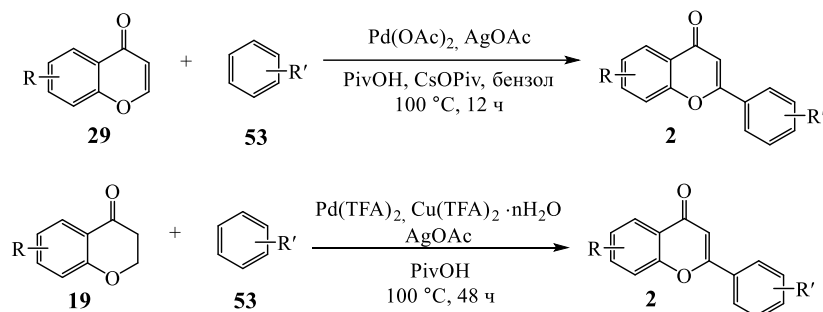


Схема 66

Таблица 51 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 66

R	R'	Выход 2 , %		R	R'	Выход 2 , %
		из 29	из 19			из 19
H	3,5-CF ₃	42	42	H	3,5-CH ₃ , 4-Cl	64
H	3,4-CH ₃	75	66	7-OH	H	68
H	3,5-CH ₃	81	71	7-OCH ₃	H	69
H	H	89	68	H	3,4-Cl	69
H	3,5-Cl		48	6-Cl	H	71
H	2,5-CH ₃		51	7-OAc	H	71
6-CH ₃	3,4-Cl		70	6-CH ₃	H	76
6-CH ₃	3,5-CH ₃		71	7-OTf	H	79
H	3-NO ₂	53		6-F	H	83
H	2,5-F	61				

Кроме того, флавоны **2** были получены при действии на хромен **21** комплекса TMP₂Zn · 2MgCl₂ · 2LiCl, следствием чего являлось образование промежуточного

цинкорганического интермедиата **54**, который далее вовлекался в реакцию кросс-сочетания с арилиодидом **55** [171]71] (Схема 67).

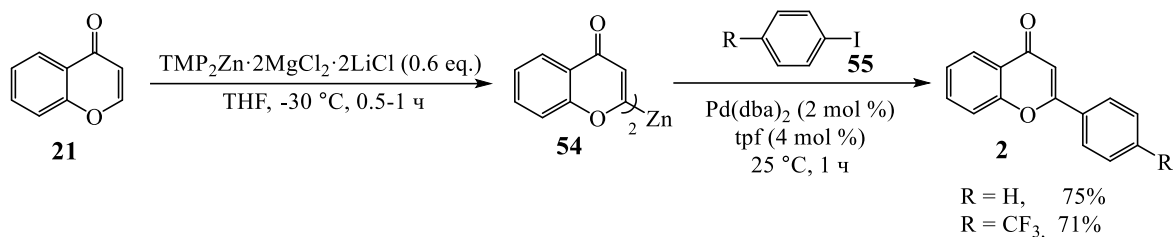


Схема 67

Kim и его коллеги [172] сообщили об успешном синтезе флавонов **2** из 2-метоксибензоилхлорида **56** и алкинов **46** с использованием хлористого алюминия в хлористом метиле (Схема 68). Авторы полагают, что данное превращение протекает с образованием промежуточного продукта – соединения **57**, являющегося результатом реакции ацилирования арилацетилена **46** по Фриделю-Крафтсу. Выходы целевых гетероциклов **2** составили 65–84%.

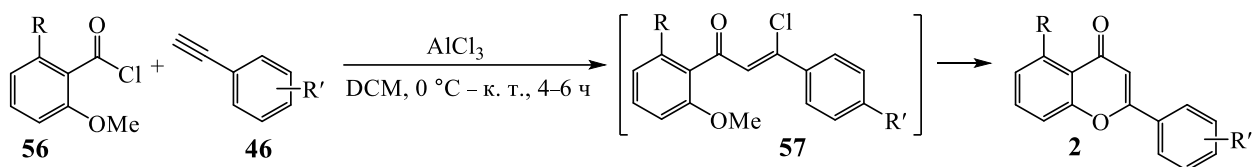


Схема 68

Таблица 52 Структура и выходы продуктов **2** к Схеме 68

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
ОН	4-F	65	H	H	74
H	4-tBu	65	H	4-OCH ₃	75
ОН	4-OCH ₃	71	H	3-CH ₃	76
H	4-F	71	H	4-CH ₃	84
ОН	H	72			

Установлено [173], что замещенные салициловые альдегиды **58** и арилацетилены **46** в присутствии FeCl₃ дают целевые флавоны **2** с высокими выходами (Схема 69).

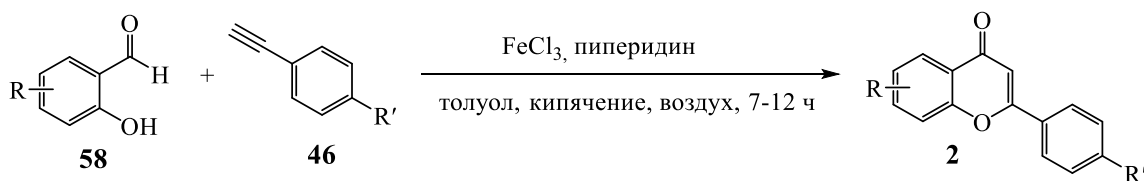


Схема 69

Таблица 53 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 69

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
6-NO ₂	H	74	6-CH ₃	H	85
H	H	80	6-Br	Cl	85
6-Br	H	82	8-OCH ₃	Br	86
8-OCH ₃	Cl	82	8-OCH ₃	H	86
6-Cl	Cl	83	6-Cl	H	86
6-Cl	Br	84	6-Cl	F	87
6-CH ₃	Br	84			

Yue et al. [174] в 2017 году продемонстрировали еще один нестандартный подход к синтезу флавонов **2**, включающий каталитическое внутримолекулярное ацилирование эфир-связанных алкенилбромидов его собственной альдегидной группой в структуре **59** (Схема 70).

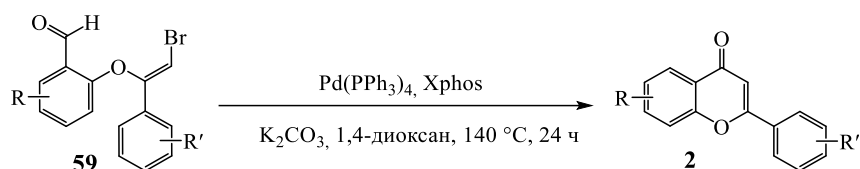


Схема 70

Таблица 54 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 70

R	R'	Выход 2 , %	R	R'	Выход 2 , %
6-Cl	H	20	8-CH ₃	H	70
8-Br	H	24	6-F	H	71
H	4-Br	31	H	3-OCH ₃	71
7-Br	H	41	H	4-F	76
H	3-F	45	8-F	H	77
H	3-CH ₃	48	H	4-CH ₃	78
7-F	H	50	6-OCH ₃	H	79
H	4-Cl	57	H	4-OCH ₃	80
6-CH ₃	H	63	8-OCH ₃	H	91
7-CH ₃	H	67			

Parveen et al. [175] в 2019 году сообщили об эффективным и простом способе восстановительного гидродегалогенирования 3-галоген-2-арилхромен-4-онов **60** с образованием флавонов **2** при использовании CuI и K₂CO₃ в *i*-PrOH (Схема 71). Установлено, что восстановление связи C–I происходит несколько более эффективно по

сравнению с таковым для связей C–Br и C–Cl: выходы целевых продуктов **2** из этих субстратов составили 81–95%, 74–92% и 61–86% соответственно. Преимуществами этого метода является использование дешевого, легкодоступного катализатора – иодида меди и изо-пропилового спирта, выступающего в роли растворителя и источника атомов водорода.

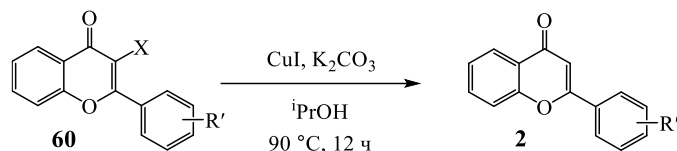


Схема 71

Таблица 55 Строение и выходы продуктов **2** к Схеме 71

R'	Выход 2 , %		
	X=I	X=Br	X=Cl
3-NO ₂	81	74	64
3,4,5-OCH ₃	81	75	61
3,4-OCH ₃	82	75	63
4-OCH ₃	84	75	64
4-Cl	86	78	69
4-Br	88	82	71
4-F	89	85	76
H	92	90	81
4-CH ₃	95	92	86

В работе [176] описан экологически чистый метод синтеза 2-фенилхромен-4-она **41** из 2-хлор-1,3-дифенилпропан-1,3-диона **61** путем воздействия на него ультрафиолетового излучения в растворе ацетонитрила (Схема 72).

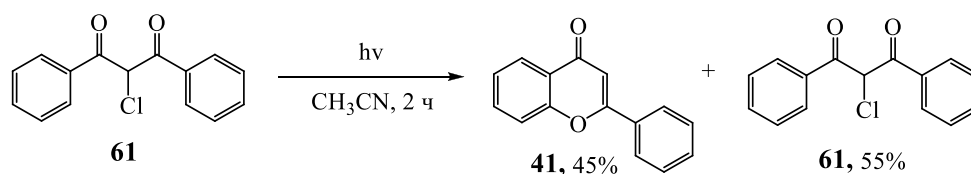


Схема 72

1.2.8 Синтез полифторированных флавонов

Отдельного рассмотрения заслуживают полифторированные по кольцу А флавоны, которые можно получить, например, ароматическим нуклеофильным замещением (S_NAr)

орто-атома фтора в хлорангидриде пентафторбензойной кислоты при действии на него 1,3-дифенилпропан-1,3-диона в присутствии магнийорганического соединения (**Схема 73**) [177,178].

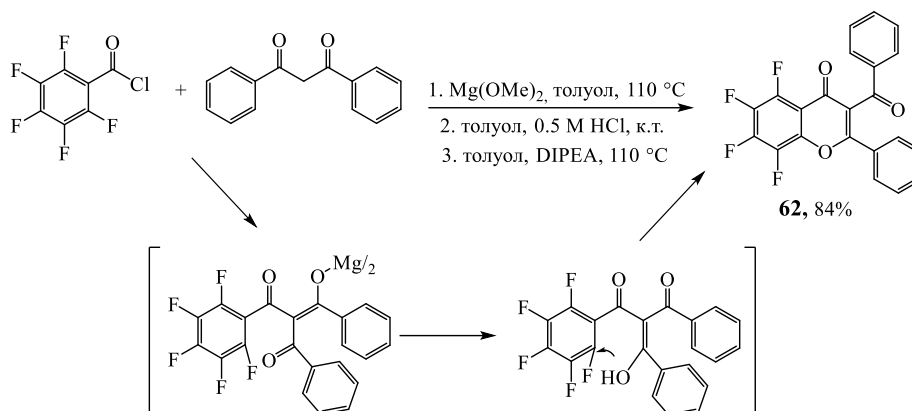


Схема 73

Для получения флавонов **2**, содержащих атомы фтора в ароматическом фрагменте В, предложен трехстадийный метод [179]. Сначала ацилирование 2-гидроксиацетофенона **13** полифторбензоилхлоридом **63** дает 2-(ароилокси)ацетофеноны **64** (**Схема 74**), из которых синтезированы фторсодержащие 1,3-диарил-1,3-дикетоны **65**. Циклизация последних приводит к флавонам **2**. Однако для 1,3-дикетонов **65**, имеющих *орто*-атом фтора (X = F), реализуется два конкурирующих маршрута внутримолекулярных циклизаций: присоединение гидроксильной группы к атому углерода енолизированного фрагмента с образованием продуктов, фторированных по кольцу В (путь d на **Схеме 74**) и нуклеофильное замещение атома фтора с образованием флавонов **2**, содержащих атомы фтора в кольце А (путь e на **Схеме 74**).

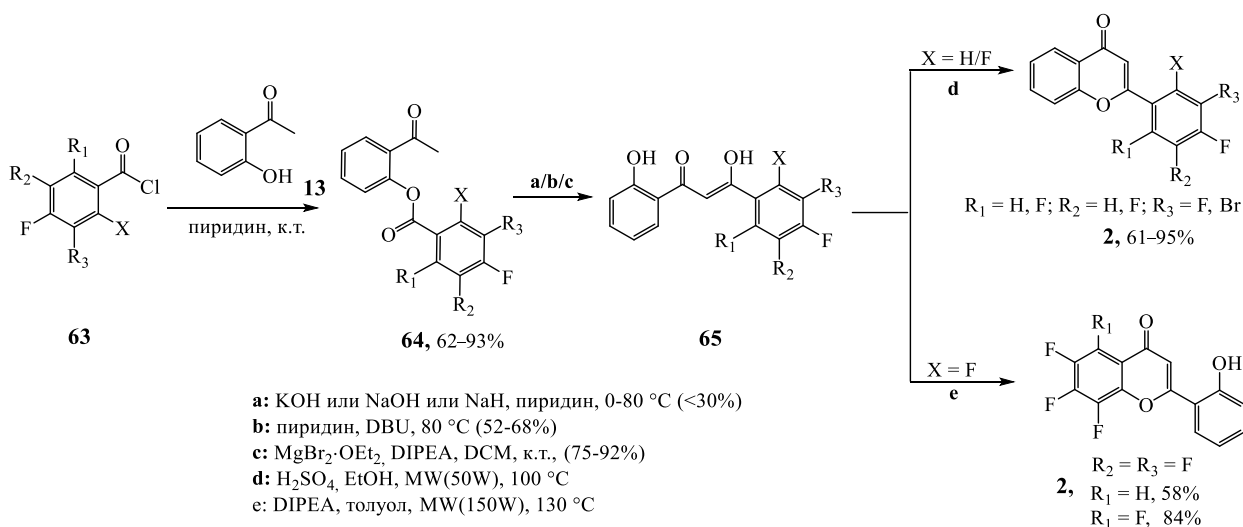


Схема 74

Таким образом, анализ литературных данных о реализованных синтетических подходах к производным флаванона и флавона свидетельствует об их огромнейшем разнообразии. На протяжении многих лет ученые-синтетики искали и находили все новые и новые методики получения этих чрезвычайно востребованных структур. Их биологическая привлекательность стимулирует открытие неизвестных ранее структурных модификаций, ведущих к созданию новых соединений, содержащих хромоновый остов, и в наши дни.

1.3 Биологические свойства флаванонов и флавонов

Производные флаванона и флавона широко представлены в растительном мире, многие из них являются вторичными метаболитами растений. Они встречаются во многих фруктах, овощах и травах, включая грейпфрут, лимон, лайм, апельсин, сельдерей, артишок, тимьян, петрушку и другие [1,3,4,10,180,181]. Флаваноны и флавоны оказывают значительное влияние на различные аспекты биологии растений, например, на защиту от УФ-излучения, окраску цветов и межвидовое взаимодействие [1,181,182]. Но основную ценность этих соединений определяет их благоприятное влияние на питание и здоровье человека. На основе биоактивных природных флаванонов и флавонов, таких как нарингенин [183], апигенин [184], лютеолин [185], гесперидин, диосмин и др., созданы лекарственные препараты, использующиеся в клинической практике [177]: флавоксат, димефлин, флакозид и флавопиридол (**Рисунок 2**).

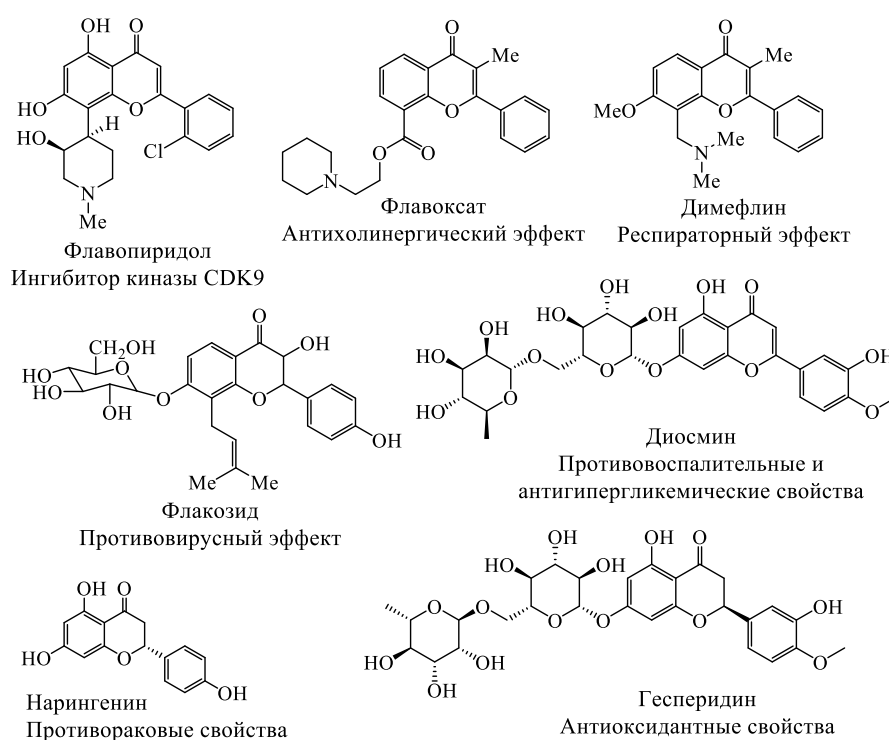


Рисунок 2 Лекарственные препараты на основе флаванонов и флавонов

Этим объясняется отнесение флаванолов и флавонов к привелегированным структурам, играющим важную роль в качестве объектов исследования в медицинской химии. В последние годы благодаря усилиям ученых был получен представительный ряд синтетических биологически активных гетероциклов этого класса.

1.3.1 Антиоксидантная активность

Установлено, что природные флавоны хризин (66), лютеолин (67) и апигенин (68), содержащие несколько свободных гидроксильных групп, проявляют антиоксидантные свойства [186–190] (**Рисунок 3**).

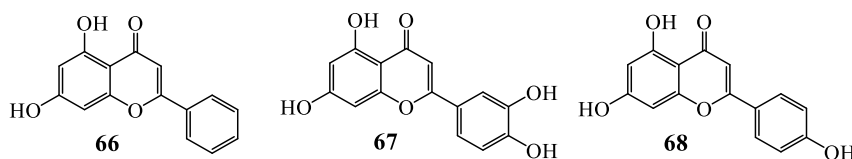


Рисунок 3

Li et al. [189] установили, что лютеолин (67) уменьшает почечную анемию у мышей посредством ингибирования PHD2 и стимулирования экспрессии антиоксидантных ферментов, отвечающих за HIF-2 α . В совокупности это приводит к подавлению окислительного стресса у мышей.

Витилиго – это хроническое аутоиммунное разрушение меланоцитов, приводящее к постепенному увеличению депигментированных участков кожи, этим заболеванием страдает примерно 1% людей [190]. Zhang B. et al. изучили способность апигенина (68) ингибировать опосредованное окислительным стрессом истощение меланоцитов *in vitro* с использованием клеточной модели меланоцитов, пораженных витилиго PIG3V (**Рисунок 3**). Клетки PIG3V, обработанные выбранными дозами апигенина, обрабатывали H₂O₂, затем оценивали жизнеспособность и параметры, связанные с окислительным стрессом. Результаты показали, что по сравнению с отрицательными контрольными культурами клетки, обработанные апигенином, демонстрировали повышенную жизнеспособность.

Hyun et al. [11] протестировали антиоксидантные эффекты тридцати гидроксифлавонов с помощью анализа на удаление 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильных радикалов. На основании проведенных исследований был сделан вывод, что по мере увеличения количества гидроксильных групп производные имеют тенденцию демонстрировать более сильные антиоксидантные свойства. Кроме того, две гидроксильные группы, расположенные рядом друг с другом, имеют преимущество по сравнению с заместителями, разнесенными в пространстве, и обеспечивают проявление более выраженного антиоксидантного эффекта. Среди всех исследованных

тригидроксифлавонов соединение **69** проявило наибольшую активность (до 88% подавления действия окислителя) (**Рисунок 4**).

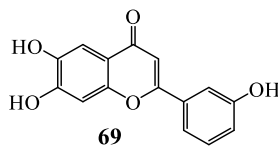


Рисунок 4

Хризозериол **70** (**Рисунок 5**) и его гликозид (хризозериол-6-О-ацетил-4'-бета-D-глюкозид) – это два натуральных флавона, добываемых из тропического растения *Coronopus didymus*. Водные растворы обоих соединений были протестированы на их способность ингибировать перекисное окисление липидов, вызываемое гамма-излучением, Fe(III) и Fe(II) [12].

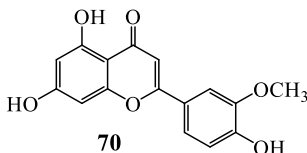


Рисунок 5

Во всех этих исследованиях хризозериол **70** продемонстрировал лучший антиоксидантный эффект, чем гликозид. Было также обнаружено, что эти соединения ингибируют ферментативно образующийся супероксид-анион в системе ксантин / ксантиноксидаза.

Байкалеин **71** (**Рисунок 6**) – флавоон, получаемый из корня *Scutellaria radix* (шлемника байкальского), является средством традиционной китайской медицины и используется на протяжении сотен лет в качестве антибактериального препарата [13].

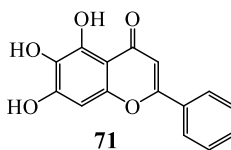


Рисунок 6

Hwang et al. провели исследование соединения **71** на предмет его ингибирующего действия на гепатотоксичность, вызванную трет-бутилгидропероксидом (t-BHP), и окислительное повреждение в первичных культурах гепатоцитов крыс [191]. В ходе исследования байкалеин продемонстрировал эффективные антиоксидантные свойства, проявив способность к подавлению 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильного радикала (DPPH). Флавоон **71** также ослаблял индуцированную t-BHP деполяризацию митохондрий и способствовал репарации ДНК. Полученные результаты позволяют предположить, что

защитный эффект байкалеина против цитотоксичности и генотоксичности гепатоцитов, вызванных t-ВНР, обусловлен его способностью подавлять действие свободных радикалов. Кроме того, было установлено, что байкалеин способен выступать в роли антикоагулянта, защищая сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы от тромбоза, а так же оказывать благотворное влияние на печень [192–195].

1.3.2 Антибактериальная активность

Xu et al. установили, что синтезированные ими флаваноны **72** и **73** (Рисунок 7) проявляют выраженную активность в отношении золотистого стафилококка (*S. aureus*) штаммов ATCC 25923, 29213 и MRSA 252, показав низкие значения величин минимальной ингибирующей концентрации (MIC = 16 µg/ml) [23].

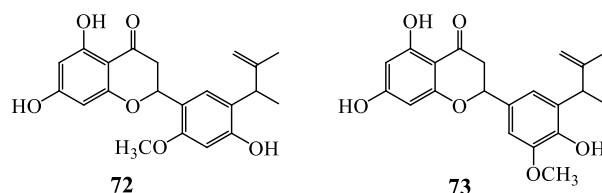


Рисунок 7

Moorthy et al. оценили активность ряда R'-замещенных флавононов (R' = OH, NMe₂, OMe) в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий и установили, что соединения **74–77** (Рисунок 8) проявляют выраженной антибактериальный эффект [22].

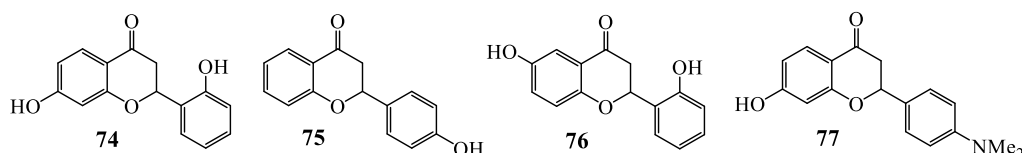


Рисунок 8

Среди них соединение **76** проявило высокую активностью против всех штаммов, а именно: *S. aureus*, *S. sonnei*, *E. coli*, *S. typhimurium* и *V. Cholerae* (MIC = 25 µg/ml). Установлено, что соединение **77** обладает минимальной ингибирующей концентрацией 200 µg/ml против *E. coli* и *S. typhimurium* и 25 µg/ml против *S. sonnei*, *S. dysenteriae* и *V. cholerae*. Кроме того, найдено, что данные биологически активные соединения **74–77** не обладают онкогенной, тератогенной и иммунотоксической активностью [22].

1.3.3 Противораковая активность

Chen et al. исследовали противоопухолевые эффекты флаванонов на клетках колоректальной карциномы (HT29, COLO205 и COLO320HSR) [27]. Результаты МТТ-анализа показали, что флаванон **78** (Рисунок 9) оказал наиболее сильное цитотоксическое действие на эти три линии клеток, причем вызванная им гибель раковых клеток происходила через образование цепочек ДНК, апоптотических телец и гиподиплоидных клеток, что является всеми характеристиками апоптоза. Подкожная инъекция COLO205 индуцировала образование опухоли у голых мышей, а флаванон **78** оказывал значительное ингибирующее действие на образование опухоли. В опухолевых тканях, обработанных **78**, по данным иммуногистохимии наблюдалось появление апоптотических клеток. Эти результаты выявили противоопухолевую активность флаванона **78** *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* посредством индукции апоптоза, что указывает на то, что флаванон **78** является активным соединением, заслуживающим использования в терапии рака [27].

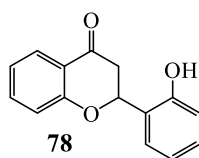


Рисунок 9

Кроме того, эта же группа исследователей обнаружила, что флаванон **78** способен ингибировать рост раковых клеток A549, LLC, AGS, SK-Hep1 и HA22T [28]. Был продемонстрирован улучшающий эффект флаванона **78** в сочетании с противораковым препаратом доксорубицином на клетки A549, а так же показано, что соединение **78** способно ингибировать рост клеток карциномы A549 и Lewis lung *in vivo*.

Группа ученых под руководством X.-W. Dong исследовала цитотоксическую активность представительной серии производных 3-бензилиденфлаванонов в отношении четырех линий опухолевых клеток человека [26]. Установлено, что соединение **79** (Рисунок 10) проявило наиболее заметную активность в отношении клеток HL60, A549, HCT116 и KB (значения IC_{50} составили 0.81, 4.32, 1.56 и 1.76 μM соответственно). При этом было показано, что соединение **79** индуцирует апоптоз клеток HL60.

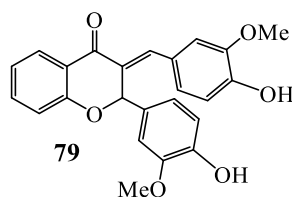


Рисунок 10

M. Safavi et al. изучили цитотоксичность ряда галогенированных флаванонов в отношении восьми линий раковых клеток человека [29]. Среди протестированных соединений 3',7-дихлорфлаванон **80** (Рисунок 11) проявил наибольшую активность в отношении клеток MCF-7, LNCaP, PC3, Hep-G2, KB и SK-N-MC. При этом его структурный аналог – 3',6-дихлорфлаванон **81** оказался наиболее эффективным ингибитором роста раковых клеток MDA-MB-231, продемонстрировав значения $IC_{50} = 2.9 \pm 0.9 \mu M$, что примерно в 12 раз превосходит активность препарата сравнения этопозиды, являющегося действующим лекарственным средством против рака (Рисунок 11). Согласно результатам исследования, соединение **81** способно индуцировать апоптоз на 66% и 21% в клетках PC3 и MDA-MB-231 соответственно.

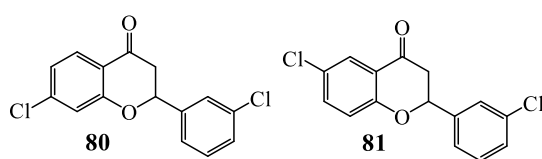


Рисунок 11

Kimura et al. исследовали влияние флавонола **82** (Wogonin), выделенного из корней *Scutellaria baicalensis* (Рисунок 12), на рост опухоли и метастазирование, используя мышей с остеосаркомой LM8 [30]. Установлено, что введение **82** (в концентрации 25 мг/кг и 50 мг/кг, два раза в день) снижал рост опухоли и метастазирование в легкие, печень и почки подопытных животных. Таким образом, было продемонстрировано противоопухолевое и антиметастатическое действие флавонола **82**, кроме того, авторами работы [30] был изучен механизм его действия на опухоль.

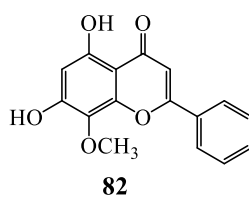


Рисунок 12

Liu et al. [31] исследовали ряд R-замещенных производных флавонов (R = OMe, *i*-Pr, NO₂, Cl) в качестве противоопухолевых средств. Тесты на антипролиферативную активность показали, что синтезированные соединения обладают заметной активностью в отношении клеток гепатокарциномы (HepG-2); в частности, соединение **83** продемонстрировало значение величины $IC_{50} = 1.1 \mu M$ (Рисунок 13). Кроме того, это вещество проявило выраженную противоопухолевую активность по отношению к другим линиям раковых клеток, включая клетки карциномы носоглотки (CNE-2 и CNE-1), клетки аденокарциномы молочной железы (MCF-7) и клетки эпителиальной карциномы (Hela).

Дальнейшие исследования механизма противоопухолевого действия соединения **83** показали, что оно вызывает апоптоз клеток как через рецепторы цитокинов (TNF) смерти, так и через митохондриально-зависимые внутренние пути, являясь мощным терапевтическим средством против гепатокарциномы.

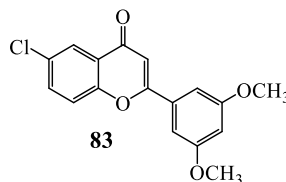


Рисунок 13

1.3.4 Противовоспалительная активность

Vano et al. [24] изучили противовоспалительную активность представительной серии флавонов и флаванонов на модели отека лап крыс, вызванного каррагинаном. Установлено, что соединения **84** и **85** (**Рисунок 14**) проявляют мощную противовоспалительную активность, сравнимую с контрольным препаратом индометацином, с незначительным образованием язв при очень низкой желудочной ulcerогенности.

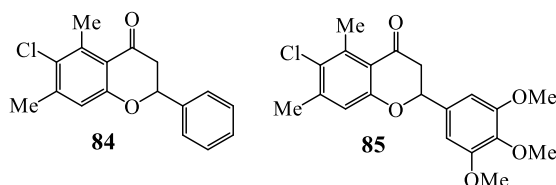


Рисунок 14

Нейровоспаление играет важную роль в прогрессировании нейродегенерации. Vafeiadou et al. [32] исследовали противовоспалительные эффекты флаванонов и других представителей флаваноидов на модели первичных смешанных глиальных клеток. Было обнаружено, что нарингенин (**86**) снижает индуцированную LPS/IFN-гамма продукцию TNF-альфа в глиальных клетках (**Рисунок 15**). Нарингенин также ингибировал индуцированную LPS/IFN-гамма экспрессию iNOS и выработку оксида азота в глиальных клетках, проявляя, таким образом, самую сильную противовоспалительную активность среди всех протестированных флаваноидов. Более того, нарингенин защищал от вызванной воспалением гибели нейронов в первичной системе совместного культивирования нейронов и глии. В совокупности результаты исследований позволили авторам [32] предположить, что нарингенин может оказывать противовоспалительное действие на глиальные клетки, стимулированные LPS/IFN-гамма, что может быть связано

с его взаимодействием с сигнальными каскадами p38 и транскрипционным фактором STAT-1.

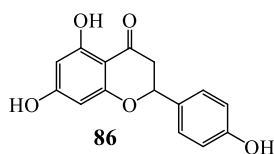


Рисунок 15

При воспалении активированные иммунные клетки секретируют избыточное количество оксида азота (NO), простагландина E2 (PGE2) и провоспалительных цитокинов. Регуляторы производства NO и PGE(2) представляют интерес для исследований в области разработки противовоспалительных препаратов. Kim et al. [33] исследовали ряд 5,6,7-триметокси- и 5,6,7-тригидроксифлавонов и установили, что соединение **87** является наиболее сильнодействующим ингибитором продукции NO и PGE2 в клетках RAW 264.7, обработанных липополисахаридом (LPS) среди всех протестированных производных (**Рисунок 16**).

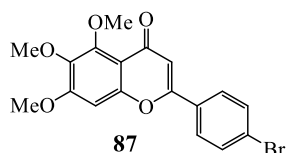


Рисунок 16

В соответствии с полученными результатами, **87** в зависимости от концентрации снижал индуцированную LPS экспрессию iNOS и COX-2 на уровнях белка и мРНК. Кроме того, **87** ослаблял индуцированную LPS транскрипционную активность NF-κB, и это сопровождалось параллельным снижением деградации и фосфорилирования IκB-α и, следовательно, уменьшением ядерной транслокации субъединицы p65 NF-κB. Взятые вместе, эти результаты позволяют предположить, что за противовоспалительные эффекты **87** отвечает подавление экспрессии iNOS, COX-2, TNF-α, IL-6 и IL-1β посредством инактивации NF-κB.

Dao T. et al. оценили ряд производных флавонона на предмет их ингибирующей активности в отношении продукции простагландинов, катализируемых циклооксигеназой-2 [34]. Наибольшую ингибирующую активность в отношении продукции простагландинов при обработке липополисахаридами клеток RAW 264.7 проявил флавонон **88** (**Рисунок 17**).

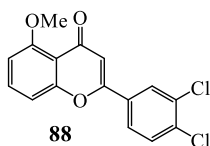


Рисунок 17

Нейровоспаление – это иммунный ответ центральной нервной системы на различные провоспалительные стимулы. Аномальная активация этого ответа способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона. Таким образом, фармакологическая модуляция аномального нейровоспаления считается многообещающим подходом к лечению нейродегенеративных заболеваний. N. Kim et al. [35] исследовали соединение **89** (Рисунок 18) на его противовоспалительную активность в клетках микроглии BV2 и на мышинной модели. В клетках микроглии BV2 **89** успешно подавлял выработку хемокинов, таких как оксид азота и простагландин E2 и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 1 бета и интерлейкин 6. Он также ингибировал фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и активацию ядерного фактора (NF)-κB. Это указывает на то, что противовоспалительная активность **89** может быть связана с подавлением провоспалительных сигнальных путей МАРК и NF-κB. Аналогичная противовоспалительная активность соединения наблюдалась на мышинной модели. Эти данные позволяют предположить, что **89** является потенциальным лекарственным средством для лечения нейровоспалительных заболеваний, связанных с микроглией.

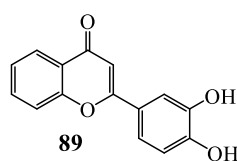


Рисунок 18

Radix Scutellaria широко применяется для лечения сахарного диабета в Китае. Его основными биологически активными компонентами являются байкалеин **71** (Рисунок 6) и другие флавоноиды. Zhang X. et al. [36] провели исследование на крысах, зараженных сахарным диабетом 2 типа, изучая распределение **71** в тканях и плазме крови. Результаты показали, что байкалеин содержался в более высоких концентрациях у крыс с сахарным диабетом II типа, чем у нормальных крыс, он накапливался в тканях сердца, печени, селезенки, легких, почек, головного мозга, поджелудочной железы, жира и мышц крыс. Эти данные могут служить важной основой для лучшего понимания *in vivo* антидиабетического механизма действия **71** и других флавоноидов из Radix Scutellaria.

Matin et al. [37] исследовали *in vitro* ряд флавонов в качестве потенциальных двойных агонистов PPAR-альфа и гамма-адренорецепторов. Соединения **90** и **91** (Рисунок 19) были идентифицированы как новые мощные двойные агонисты PPAR-альфа и гамма. Эти молекулы могут в будущем лечь в основу фармпрепаратов для лечения заболеваний, связанных с PPAR, включая сахарный диабет II типа и метаболический синдром.

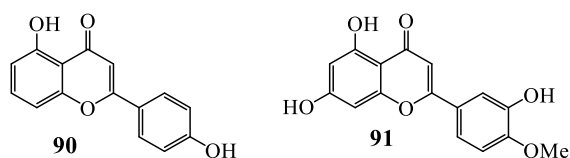


Рисунок 19

1.3.5 Анальгетическая активность

Joseph et al. [25] исследовали ряд (*E*)-3-арилиденфлаванонов и показали, что соединение **92** проявляет наибольшую анальгетическую активность среди протестированных образцов (**Рисунок 20**).

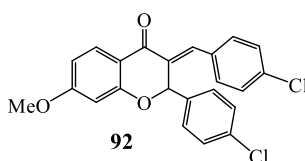


Рисунок 20

1.3.6 Противовирусная активность

Противовирусная терапия имеет решающее значение для предотвращения вирусных эпидемий. Chikungunya virus (CHIKV) вызывает болезнь, сопровождаемую сильными болями в суставах, а также мышечной и головной болью, тошнотой и сыпью. Отсутствие действенного противовирусного препарата против CHIKV создало тревожную ситуацию, требующую выявления или разработки сильнодействующих химических молекул для лечения этой категории больных. Puranik et al. [17] осуществили исследования *in silico*, рассчитав энергии стыковки производных флавонов с неструктурным белком 3 (nsP3). Репликационный белок nsP3 недавно рассматривался как возможная противовирусная мишень, в которой важнейшие ингибиторы попадают в аденозин-связывающий карман макродомена. Далее авторы осуществили эксперименты *in vivo*, чтобы подтвердить противовирусный потенциал выявленных ими на основании докинга соединений-лидеров **93** и **94** (**Рисунок 21**) в отношении CHIKV.

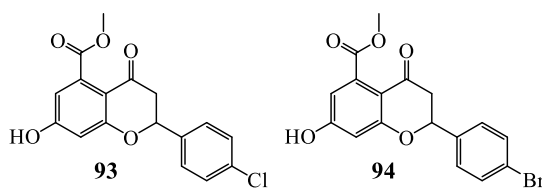


Рисунок 21

Анализ цитопатического эффекта **93** и **94** показал, что эти соединения уменьшают образование бляшек на 95 и 92% соответственно при концентрации соединений 70 μM . Кроме того, результаты количественного анализа с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени подтвердили способность **93** и **94** снижать уровень вирусной РНК при концентрации соединений 70 μM на 95 и 93% соответственно в клетках, инфицированных вирусом СНИКВ. Это позволяет рассматривать флаваноны **93** и **94** в качестве перспективных драг-кандидатов при разработке новых противовирусных препаратов, направленных на лечение и предотвращение заражения СНИКВ.

Вирус Денге является глобальным бременем, поражающим миллионы людей во всем мире, распространенным в большинстве тропических и субтропических регионов. Srivarangkul et al. [18] установили, что флаванон **95** (Рисунок 22) проявляет выраженный противовирусный эффект путем ингибирования слияния вируса Денге с белком оболочки клеток (DENV). Исследование времени добавления показало, что максимальная эффективность **95** была достигнута на ранних стадиях после заражения, что соответствовало рН-зависимому слиянию.

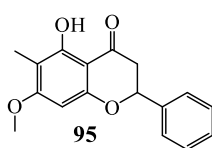


Рисунок 22

Patigo A. et al. [19] исследовали широкий круг синтезированных ими флавонов на предмет их активности по отношению к вирусу Денге на модели линии эпителиальных клеток LLC/MK2, инфицированных DENV2. Установлено, что соединения **96** и **97** (Рисунок 23) проявили низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам и исключительно высокую ингибирующую активность по отношению к DENV2 (IC_{50} = 70 нМ и 68 нМ соответственно), что более чем в 300 раз превышает аналогичный эффект байкалеина **71** (природного флаванона, обладающего широким спектром биологической активности).

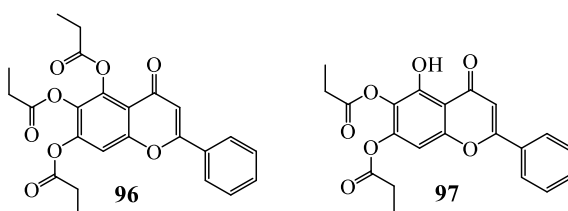


Рисунок 23

Вирус гепатита С (HCV) является одной из главных причин заболеваний печени и ее трансплантации во всем мире. Shimizu et al. [20] исследовали противовирусное действие

двух флавонов природного происхождения, а именно: сорбифолина **98** и педалитина **99**, выделенных из бобовой культуры *Pterogyne nitens* (**Рисунок 24**), на цикл репликации вируса гепатита С и зафиксировали их активность. Установлено, что эти соединения блокируют проникновение вируса не только путем прямого воздействия на вирусные частицы, но и воздействуя на клетки хозяина (ингибирование составило 45% и 79% для соединений **98** и **99** соответственно).

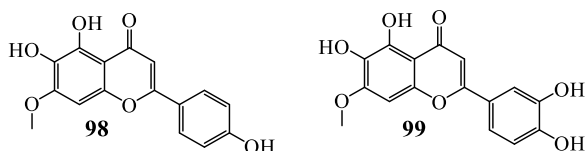


Рисунок 24

Ma et al. [21] осуществили систематическое исследование влияния полученных ими флавонов на активность вируса табачной мозаики (ВТМ) и других патогенов растений. Установлено, что большинство соединений проявили противовирусную активность *in vivo* от умеренной до превосходной в отношении ВТМ при концентрации 500 мкг/мл. Соединения **100** и **101** (**Рисунок 25**) продемонстрировали более высокую противовирусную активность, чем рибавирин (коммерчески доступный противовирусный агент). Использование методом молекулярного докинга показало, что наиболее вероятным механизмом действия этих соединений является ингибирование сборки вируса. Кроме того, была протестирована противогрибковая активность соединений **100** и **101** в отношении шести видов фитопатогенных грибов, и результаты показали, что данные флавоны обладают широким спектром фунгицидной активности. Соединение **101**, проявившее противогрибковую активность до 91% в отношении *Physalospora piricola* может быть рассмотрено в будущем в качестве основы для создания новых фунгицидов.

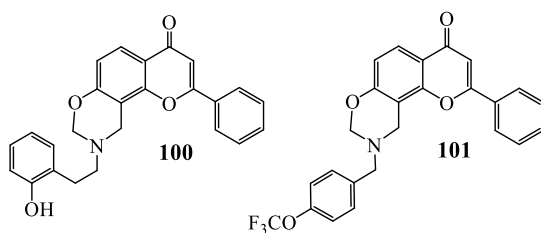


Рисунок 25

1.3.7 Лечение неврологических заболеваний

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), родственный лиганду рецептора тирозинкиназы В (TrkB), опосредует выживание нейронов, дифференцировку, синаптическую пластичность и нейрогенез. Однако BDNF имеет плохой

фармакокинетический профиль, что ограничивает его терапевтический потенциал. Jang et al. [38] сообщили об идентификации 7,8-дигидроксифлавона (**102**) в качестве активного высокоаффинного агониста TrkB, который вызывает димеризацию рецепторов, аутофосфорилирование и активацию нисходящей передачи сигналов (**Рисунок 26**). Соединение **102** защищает нейроны дикого типа, но не с дефицитом TrkB, от апоптоза. Введение **102** мышам активировало TrkB в головном мозге, ингибировало токсичность, вызванную каиновой кислотой, уменьшало объем инфаркта при инсульте зависимым от TrkB образом и оказывало нейропротекторное действие на животной модели болезни Паркинсона. Таким образом, **102** имитирует BDNF и действует как надежный агонист TrkB, обеспечивая мощный терапевтический инструмент для лечения различных неврологических заболеваний.

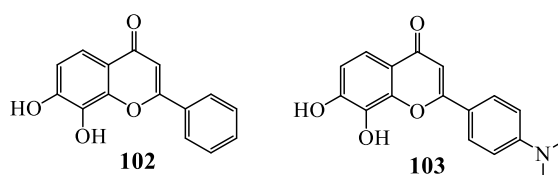


Рисунок 26

Позднее этим же авторским коллективом [39] был синтезирован структурный аналог соединения **102** – флаван **103** (**Рисунок 26**). Было показано, что это соединение также проявляет высокую агонистическую активность к TrkB. Установлено, что длительный пероральный прием соединения **103** и его компонентов значительно стимулирует нейрогенез в зубчатой извилине и демонстрирует выраженный антидепрессивный эффект.

1.4 Заключение

Завершая обзор литературных данных, можно констатировать, что в настоящее время известно множество превращений, открывающих путь к флаванонам и флавонам. Как правило, замыкание гетероциклического остова осуществляется на последней стадии синтеза и носит внутримолекулярный характер. В то же время, использование в этих синтезах субстратов, содержащих несколько атомов галогенов, в частности, производных полифторфенолов, практически не изучено, что в первую очередь обусловлено электроноакцепторным влиянием атомов фтора, дезактивирующим полифторарены к реакциям с электрофилами. При этом значительный биологический потенциал флаванонов и флавонов позволяет предположить, что фторированные представители класса флавоноидов могут оказаться ценными объектами биологических исследований.

Глава 2. Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов в качестве биологически активных соединений (Обсуждение результатов)

Анализ литературных данных, касающихся методов получения флаванонов **1** и флавонов **2**, свидетельствует о том, что наиболее рациональными подходами к построению данных кислородсодержащих гетероциклов, являются различные варианты циклизации 2'-гидроксиалконов **3**, либо однореакторные методы взаимодействия их предшественников – гидроксиацетофенонов **4** и бензальдегидов **5**. Таким образом, для осуществления цели нашего исследования – синтеза фторированных производных **1** и **2**, на первом этапе нами были предприняты усилия, направленные на получение ряда фторированных соединений **4** и **3**.

2.1 Синтез предшественников

Фторсодержащие 2-гидроксиацетофеноны **4a** и **4b** были синтезированы путем ацилирования соответствующих фенолов действием Ac_2O в CF_3COOH в атмосфере аргона и последующей перегруппировки полученных арилацетатов **104a** и **104b** в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ при температурах 100 – 120 °C (Схема 75) [196].

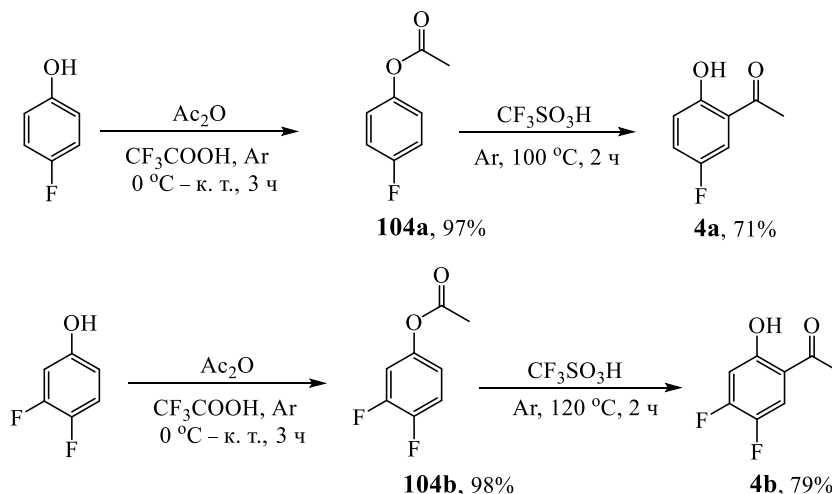


Схема 75

Взаимодействие полученных соединений **4a,b** с эквимольным количеством ряда коммерчески доступных R'-замещенных бензальдегидов **5a-g** ($\text{R}' = \text{H}$ (**a**), *p*-F (**b**), *p*- CF_3 (**c**), *p*-OMe (**d**), *o*-F (**e**), *o*- CF_3 (**f**), *m*- CF_3 (**g**)) осуществляли в присутствии KOH в этиловом спирте при комнатной температуре в течение 24 ч по аналогии с методом [111]. По

истечении этого времени реакционную массу подкисляли водным раствором АсОН, а выпавший в осадок продукт **3** отделяли фильтрованием. Выходы продуктов реакции достигали 98% (**Схема 76**) [197].

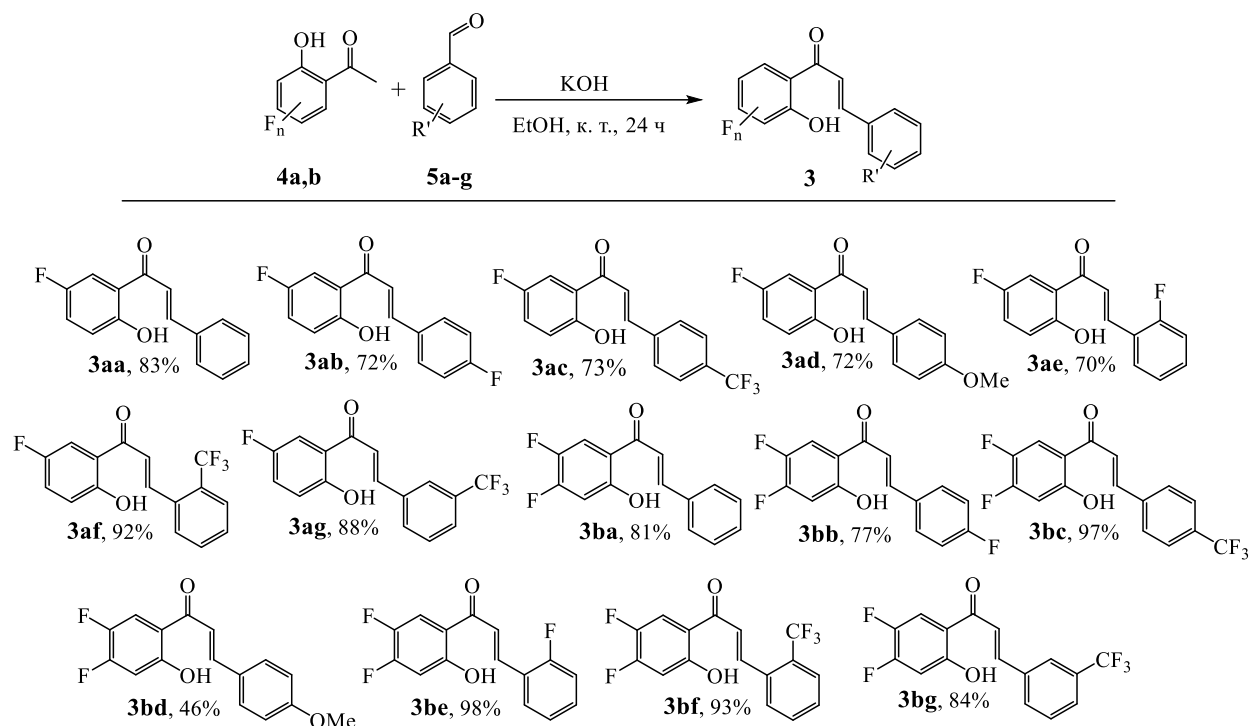


Схема 76

Структуры соединений **4a,b** и **3** были исследованы методами мультаядерной ЯМР-, ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения (в качестве примера в **Приложении (П.3)** приведены копии ЯМР спектров соединения **3bf**).

2.2 Исследование взаимодействия функционализированных фенолов с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O

Ранее, было установлено, что фторированные 2-аминоацетофеноны взаимодействуют с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O с образованием аза-флаванонов (2-арил-2,3-дигидрохинолин-4-онов), а также их бензилиденовых производных [198]. Нами была исследована возможность применения данного подхода к получению фторированных производных флаванонов **1**.

2.2.1 Реакции 2-гидроксиацетофенонов

Известно, что 2-гидроксиацетофеноны взаимодействуют с бензальдегидами с образованием производных флаванона в условиях одnoreакторного синтеза путем последовательных процессов конденсации и гетероциклизации. Обычно это превращение

осуществлялось с использованием основных реагентов, таких как: DABCO [85], пиперидин [199], DIPA [200], пирролидин [26,84], L-пролин [79], КОН [25] и др. Кроме того, синтез флаванонов и их 3-бензилиденовых производных может быть осуществлен путем взаимодействия **4** и **5** под влиянием хлористого водорода [89,90] или смеси H₂SO₄ и полифосфорной кислоты [88].

Для синтеза фторированных производных флаванона нами была использована система *p*-TSA·H₂O/MgSO₄/PhMe/150 °С, впервые протестированная в работе [201]. Взаимодействие субстрата **4a,b** с 2 эквивалентами бензальдегида **5a-c,g** осуществляли в присутствии 2 эквивалентов *p*-TSA·H₂O и безводного сульфата магния (3 экв.), используемого в качестве водоотнимающего агента, в толуоле при 150 °С в плотно закрытой колбе Шленка (Схема 77). В качестве основных продуктов методом препаративной ТСХ были выделены производные 3-арилиден-2-арил-хроман-4-она **16**, в то время как флаваноны **1** были получены со скромными выходами 7÷16%, что согласуется с литературными данными по реакциям 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами при действии неорганических кислот [88].

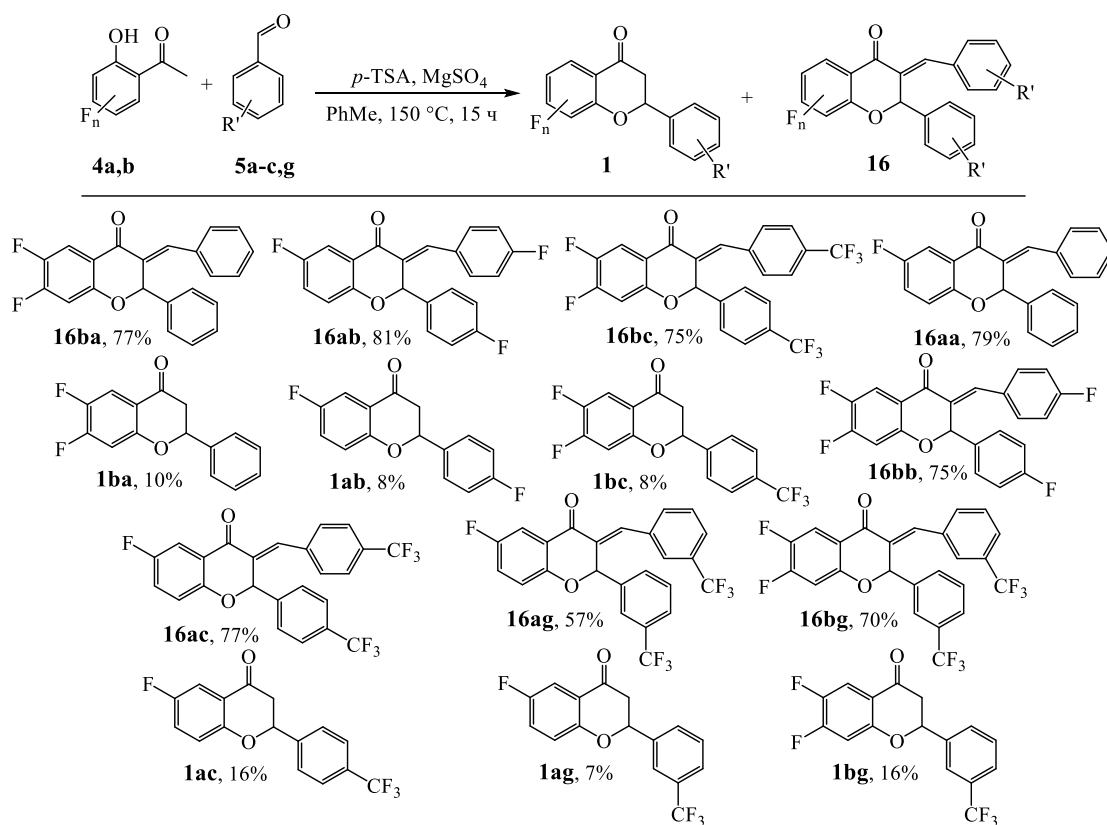


Схема 77

Варьирование условий реакции не привело к повышению выхода продуктов. Установлено, что на ранних стадиях превращения в реакционной смеси помимо исходных соединений **4** и **5** присутствуют продукты **1** и **16**. Увеличение продолжительности

эксперимента не приводило к селективному получению **16**, напротив, в результате осмоления реакционной массы выходы продуктов реакции в этом случае снижались. Изменение соотношения реагентов в пользу бензальдегида (соотношение 1:5) так же не привело к селективному образованию **16**, но затрудняло выделение гетероциклов.

Использование оптимизированных условий реакций, опосредованных $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$, позволило осуществить синтез фторированных флаванонов **1** и их бензилиденовых производных **16**, однако, их выделение из реакционной массы потребовало немалых усилий. При этом многократная хроматографическая очистка соединений **1** негативно отразилась на их выходе. Согласно данным ЯМР, соединения **1aa** и **1bb** присутствовали в реакционных смесях наряду с соединениями **16aa** и **16bb** в соотношении ~1:4, но попытки их выделения в индивидуальном состоянии не увенчались успехом.

Структуры всех выделенных в индивидуальном состоянии продуктов были подтверждены данными ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{19}F , ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения и ИК-спектроскопии. Дополнительно был проведен рентгеноструктурный анализ соединений **16ab**, **16ba** и **16bc** (Рисунок 27). Согласно данным РСА экзоциклическая двойная связь в кристаллах **16** имеет *E*-конфигурацию. Пространственная группа является centrosимметричной, кристаллы соединений **16** состоят из зеркально-симметричных пар энантиомеров. Таким образом, соединения **16** и **1** являются рацематами.

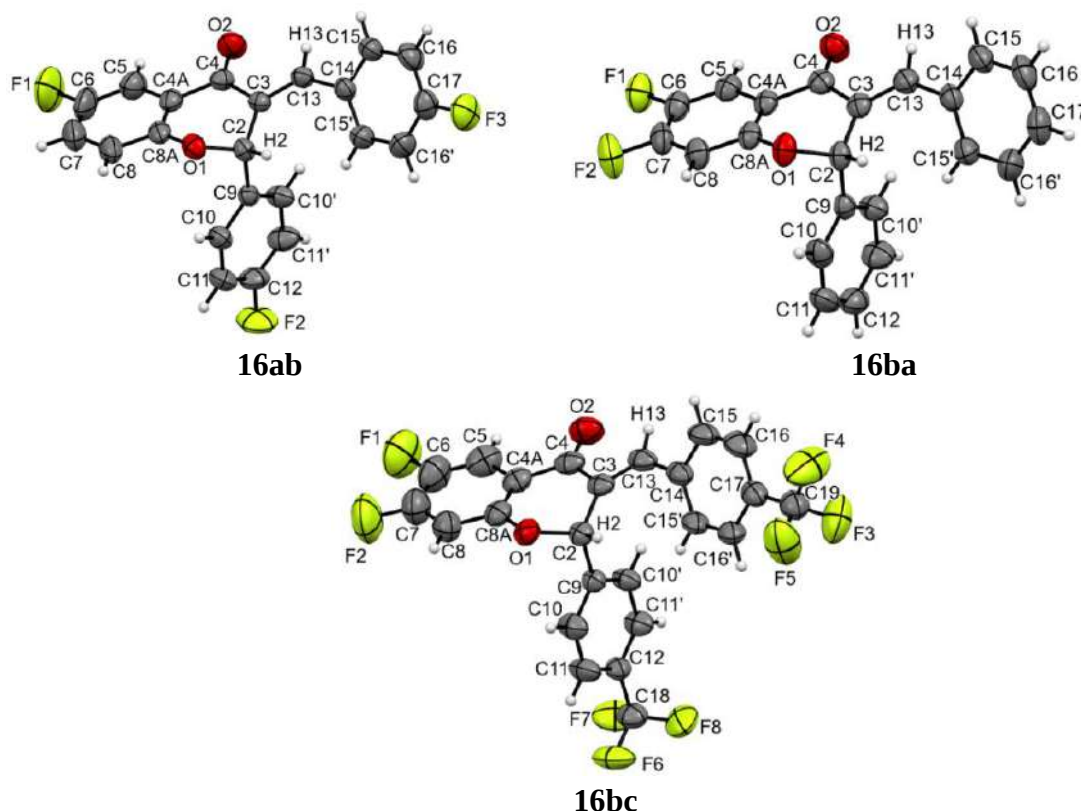


Рисунок 27 Молекулярная структура соединений **16**

Вероятный маршрут реакции, приводящий к образованию фторированных производных **1bc** и **16bc**, показан на **Схеме 78** (по аналогии с [88]).

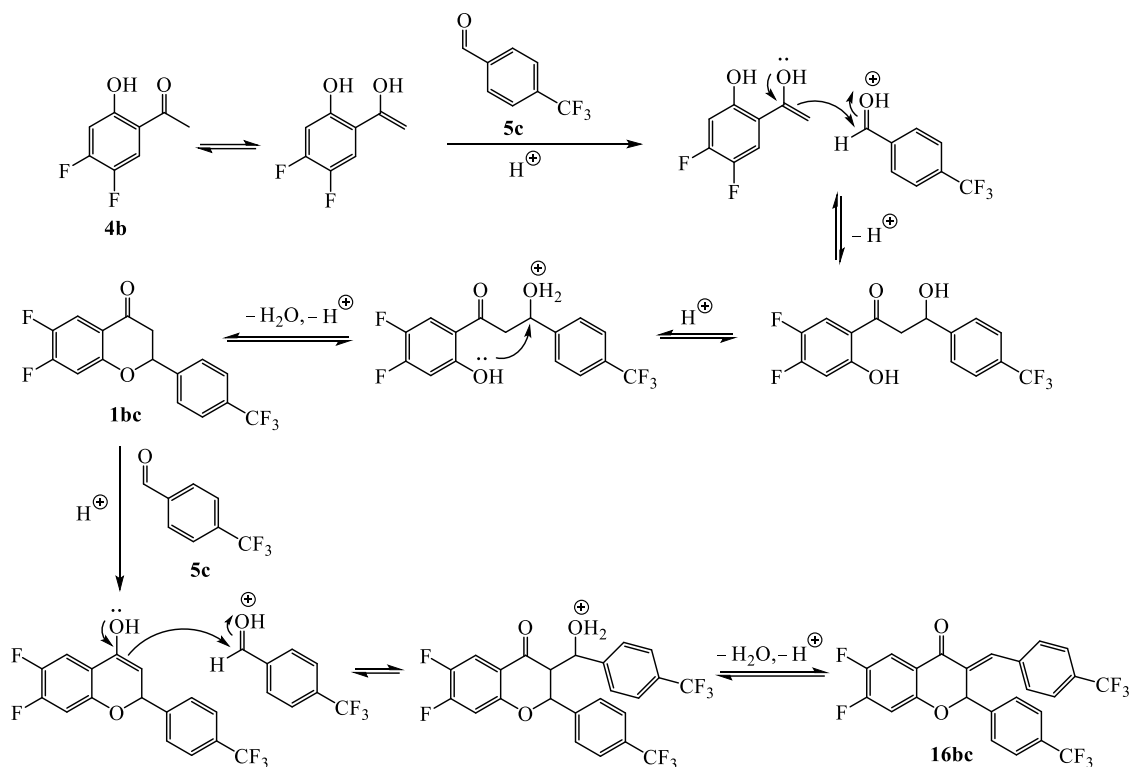


Схема 78

2.2.2 Реакции полифторированных 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов

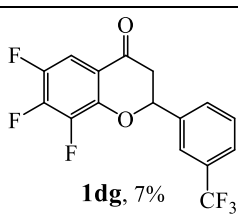
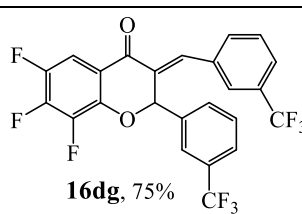
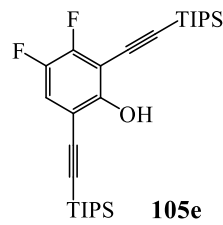
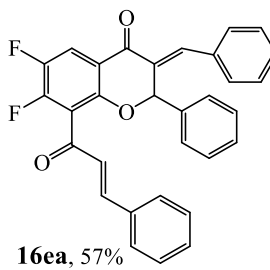
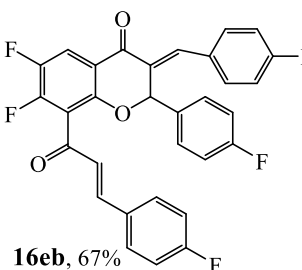
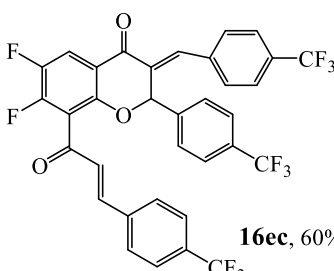
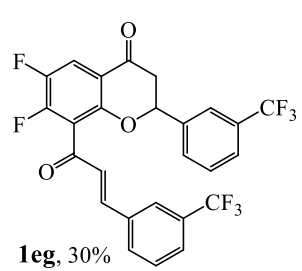
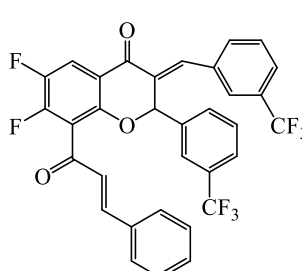
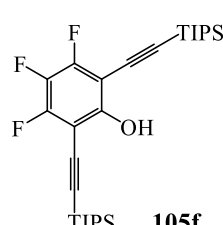
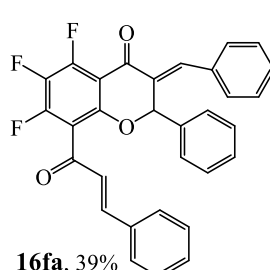
Наличие в ароматическом кольце фенолов двух и более атомов фтора – электроноакцепторных заместителей, особенно в *орто*- и *пара*-положениях к гидроксильной группе, делает практически невозможным получение полифторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса. В этом случае удобнее использовать другой метод введения ацетильной группы в ароматическое кольцо полифторфенола. В работе [201] был описан подход, заключающийся в осуществлении последовательности реакций электрофильного иодирования фенолов, кросс-сочетания с силильным производным ацетилена и последующим гидролизом TIPS–C≡C–фрагмента до MeC(=O)–группы действием *p*-TSA·H₂O в толуоле. Таким образом, можно полагать, что использование фторированных 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов в реакции с бензальдегидами в аналогичной реакционной системе приведет к получению флаванонов **1** и их бензилиденовых производных **16** [201].

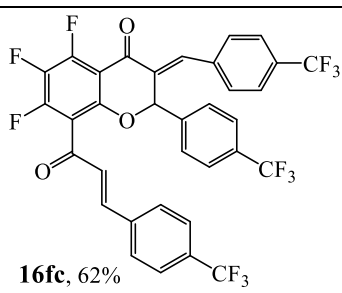
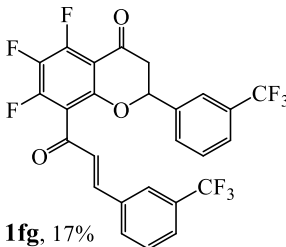
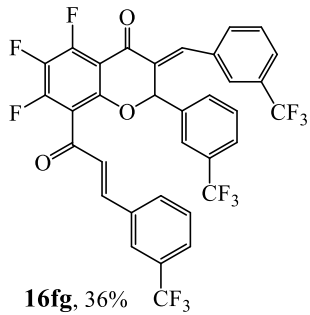
С целью расширения спектра фторированных производных **1** и **16** нами были исследованы превращения фторзамещенных 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов **105**,

синтезированных по методикам [201] в присутствии бензальдегидов **5a-c,g** и *p*-TSA·H₂O [202] (Таблица 56).

Таблица 56

№		Субстраты		Продукты	
		105	5 (R')	1	16
1		 105c	H (a) (3 экв.)	 1ca , 28%	 16ca , 33%
2*		105c	<i>p</i>-F (b) (3 экв.)	 1cb , 18%	 16cb , 72%
3		105c	<i>p</i>-CF₃ (c) (3 экв.)	 1cc , 30%	 16cc , 39%
4		105c	<i>m</i>-CF₃ (g) (3 экв.)	 1cg , 17%	 16cg , 80%
5		 105d	<i>p</i>-F (b) (3 экв.)	Не выделен 1db : 16db = 1 : 3 (ЯМР)	 16db , 58%
6		105d	<i>p</i>-CF₃ (c) (3 экв.)	 1dc , 26%	 16dc , 48%

7	105d	<i>m</i> -CF ₃ (g) (3 экв.)		
			1dg , 7%	16dg , 75%
8		H (a) (4.4 экв.)	Не выделен 1ea : 16ea = 1 : 2 (ЯМР)	
	105e			16ea , 57%
9	105e	<i>p</i> -F (b) (4.4 экв.)	Не выделен 1eb : 16eb = 1 : 3 (ЯМР)	
				16eb , 67%
10	105e	<i>p</i> -CF ₃ (c) (4.4 экв.)	Не выделен 1ec : 16ec = 1 : 2 (ЯМР)	
				16ec , 60%
11	105e	<i>m</i> -CF ₃ (g) (4.4 экв.)		
			1eg , 30%	16eg , 61%
12		H (a) (4.4 экв.)	Не выделен 1fa : 16fa = 1 : 2 (ЯМР)	
	105f			16fa , 39%

13	105f	<i>p</i> -CF ₃ (c) (4.4 экв.)	Не выделен 1fc : 16fc = 1 : 3 (ЯМР)	 16fc , 62%
14	105f	<i>m</i> -CF ₃ (g) (4.4 экв.)	 1fg , 17%	 16fg , 36%

*Синтез соединений **1cb** и **16cb** был осуществлен ранее [201].

Полифторированные алкинилфенолы **105** взаимодействовали с избытком бензальдегидов **5a-c,g** в присутствии *p*-TSA·H₂O и безводного MgSO₄ в среде толуола в атмосфере аргона при 150 °С в течение 15 часов. Взаимодействие субстратов **105c** и **105d** с **5** происходило с использованием 2 эквивалентов *p*-TSA·H₂O, в то время как в случае субстратов **105e** и **105f** это количество было увеличено до 4 эквивалентов. Было установлено, что продуктами реакции являются гетероциклические соединения, содержащие каркас флаванона, структура которого соответствует конденсации фторированного 2-гидроксиацетофенона, образующегося *in situ*, с одной, двумя или тремя молекулами бензальдегида.

В качестве основных продуктов были выделены производные 3-бензилиден-флаванонов **16**, что согласуется с экспериментальными данными по *p*-TSA·H₂O-опосредованному взаимодействию 2-гидроксиацетофенонов **4a,b** с бензальдегидами **5** [196]. Кроме того, во всех случаях среди продуктов реакции были обнаружены флаваноны **1**. Поскольку разделение соединений **1** и **16** оказалось сложной задачей, даже при использовании многократной тонкослойной хроматографии, в ряде случаев (Таблица 56, №№ 5, 8, 9, 10, 12, 13) соединения **1** не были выделены в индивидуальном виде. Увеличение продолжительности экспериментов не привело к селективному получению **16**, но негативно отразилось на выходах выделенных продуктов реакции. С целью изучения области применения разработанного подхода к фторированным производным **1** было исследовано взаимодействие субстрата **105e** с бензальдегидом **5d** (R' = *p*-OMe) в стандартных условиях реакции. Результатом стала сложная смесь продуктов неустановленной структуры. По-видимому, в присутствии *p*-TSA·H₂O имел место

гидролиз метоксигруппы, полученное фенольное производное участвовало в реакциях конденсации, взаимодействуя с различными электрофильными реакционными центрами компонентов смеси. Таким образом, можно констатировать, что использование бензальдегидов с донорными заместителями (OMe, NH₂) в этой реакции, к сожалению, неэффективно.

Структуры соединений **1** и **16** были исследованы методами мультаядерной ЯМР-, ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения (в качестве примера в **Приложении (П.3)** приведены копии ЯМР спектров соединений **1cd**, **1dc** и **16eb**). *E*-конфигурация экзоциклической связи в соединениях **16** была подтверждена методом РСА на примере бензилиденового производного **16dg** (**Рисунок 28**).

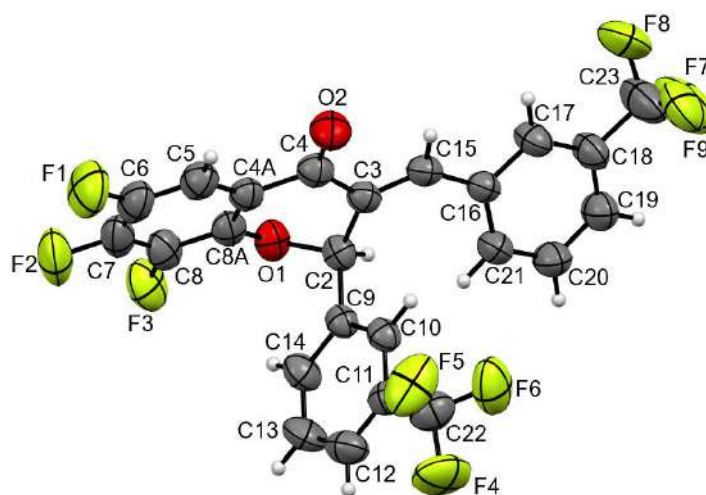


Рисунок 28 Молекулярная структура соединения **16dg**

Вероятный путь образования производных флаванона из TIPS-замещенного этинилфенола **105d** и бензальдегида **5g** показан на **Схеме 79** [88,201]. Первоначально при присоединении молекулы H₂O к тройной углеродной связи в алкинилфеноле образуется арилкетон [201]. Региоселективность этой реакции определяется донорным мезомерным эффектом *para*-атома фтора. Дальнейшее взаимодействие карбонильной группы альдегида с метиленовыми протонами 2-гидроксиацетофенона приводит к образованию 2'-гидроксиалкона, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием промежуточного продукта – флаванона. Последующая гидратация второй тройной связи алкинильного субстрата и присоединение второй молекулы бензальдегида **5g** приводит к образованию соединения **1dg**. Наконец, при участии *p*-TSA·H₂O происходит конденсация **1dg** с третьей молекулой бензальдегида, что приводит к образованию основного продукта **16dg**.

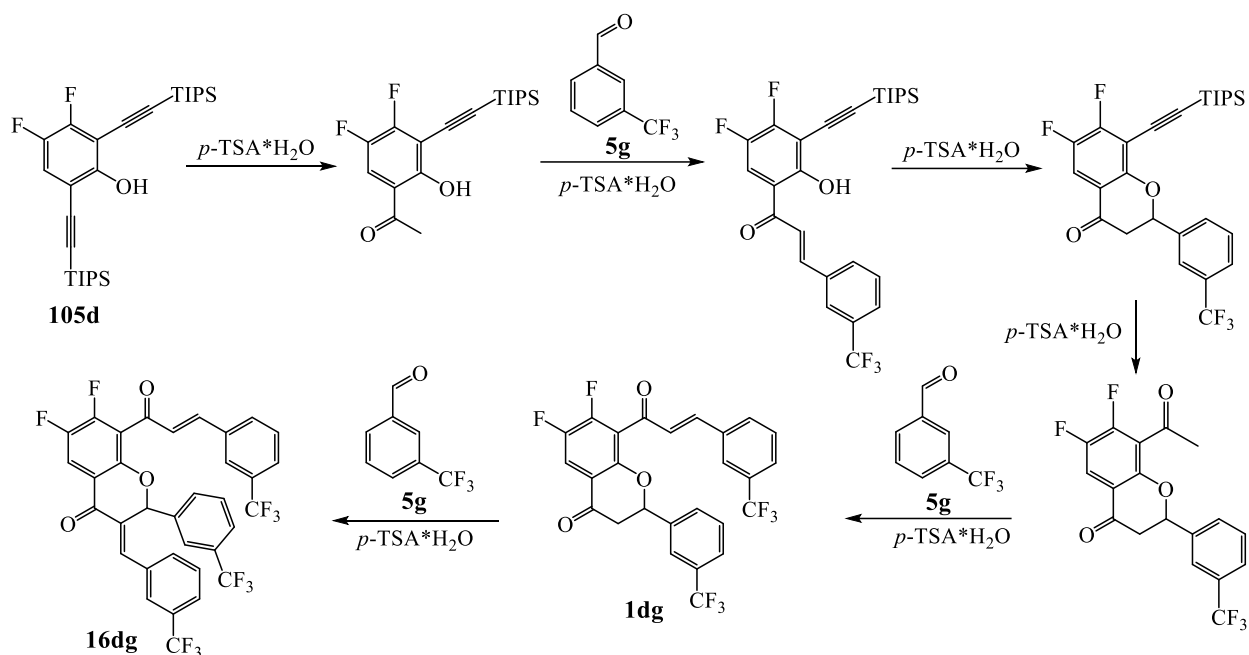


Схема 79

Таким образом, нами был предложен и реализован новый подход к получению широкого круга фторированных флаванонов **1** и их бензилиденовых производных **16** на основе опосредованного $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ взаимодействия 2-гидроксиацетофенонов **4** или TIPS-этинилфенолов **105** с бензальдегидами **5**. Преимуществом этого одnoreакторного метода получения бензилиденовых производных **16** является отсутствие необходимости выделения промежуточных продуктов. А недостатком – невозможность остановить реакцию на стадии образования соединения **1** и недостижимость его полной конверсии в соединение **16**, что осложняет процесс выделения продуктов. Кроме того, использование в реакциях с бензальдегидами фенолов, содержащих две алкинильные функции (**105e,f**) позволило получить ряд производных флаванона, содержащих в 8-м положении циннамоильный заместитель. При этом максимальное количество атомов фтора в одной молекуле достигало 12 (**16fc** и **16fg**).

2.3 Синтез фторированных флаванонов и флавонов на основе циклизации 2'-гидроксиалконов

Наши исследования показали, что взаимодействие 2-гидроксиацетофенонов **4** или их предшественников – 2-алкинилфенолов **105** с бензальдегидами в кислой среде ($p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ /толуол) не удастся остановить на стадии образования флаванонов из-за присутствия в реакционной среде свободных молекул бензальдегида, атакующих и исходный субстрат, и продукт **1** с сопоставимыми скоростями [196,202]. Во избежание образования продуктов **16** нами было предпринято исследование внутримолекулярных

реакций 2'-гидроксикарбонильных соединений **3** в различных реакционных системах, поскольку эти соединения, согласно литературным данным, могут выступать в качестве универсальных предшественников и флаванонов **1** и флавонов **2**.

2.3.1 Реакции при участии $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$

Для селективного получения фторированных флаванонов **1** был реализован способ, основанный на внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксикарбонильных соединений **3** в присутствии $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ по аналогии с условиями, используемых нами ранее для двухкомпонентной реакции соединений **4** и **5** (Схема 80). Реакции осуществлялись в среде ацетонитрила при добавлении осушителя (MgSO_4) в толстостенной колбе Шленка при температуре $150\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ~ 70 часов (контроль за исчезновением исходного реагента методом ТСХ).

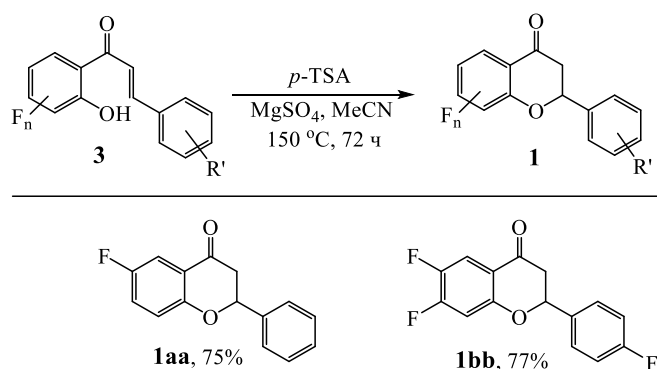


Схема 80

Целевые соединения **1aa** и **1bb** были выделены с выходами 75 и 77% соответственно. Основная сложность при очистке соединений методом препаративной ТСХ состояла в необходимости повторять эту процедуру несколько раз для избавления от следовых количеств **3**. Кроме того, осуществленная нами методика селективного синтеза **1** имела те же ограничения по использованию субстратов с донорными заместителями, что и в случае использования $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ для реакции соединений **105** (**4**) с **5**. В этой связи нами была продолжена работа по поиску более продуктивных методов получения фторированных флаванонов.

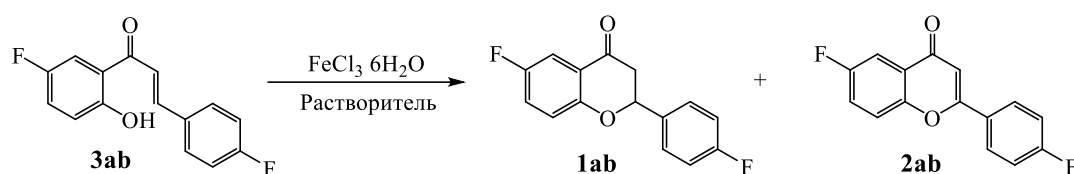
2.3.2 Превращения в системе $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{AlkOH}$

Известно, что $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ может быть использован в различных реакциях конденсации карбонильных соединений, таких как реакции Михаэля [203], в реакциях метатезиса олефинов [204] и т.д. Также сообщалось об использовании реакционной системы $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ для осуществления окислительной циклизации

нефторированных 2'-гидроксиалконов с образованием флавонов [119]. Нами была исследована возможность применения реагента $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ для получения фторированных производных хромонов [205].

В качестве модельной реакции была выбрана циклизация 2'-гидроксиалкона **3ab**, содержащего по одному атому фтора в каждом из ароматических колец А и В. Для оптимизации условий реакции были исследованы различные факторы, включая варьирование растворителя, количества реагента, продолжительности и температуры реакции. MeOH и EtOH были протестированы в качестве реакционных сред, поскольку, согласно работе [119], использование $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в MeCN, ДМФА, ДМСО и других апротонных биполярных растворителях не приводило к образованию гетероциклических продуктов из 2'-гидроксиалконов. Результаты экспериментов представлены в **Таблице 57**.

Таблица 57



№	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, экв.	Р-ритель	T, °C ^a	t, ч	3ab/1ab/2ab/другие продукты ^b
1	1.5	MeOH	80	24	1 : 3 : 0 : 0
2	1.5 ^c	EtOH	80	72	1 : 6 : 0 : 0
3	1.5 ^c	MeOH	80	72	1 : 6 : 0 : 0
4	1.5	EtOH	100	24	1 : 7.5 : 0 : 0
5	2.0 ^c	EtOH	100	72	1 : 7 : 0 : 0
6	3.5	EtOH	100	24	0 : 10 : 0 : 1
7	3.5	MeOH	100	24	0 : 10 : 0 : 1
8	3.5	EtOH	120	50	1 : 10 : 3 : 0
9	3.5	MeOH	120	50	1 : 3 : 10 : 0
10	3.5	MeOH	150	24	0 : 0 : 10 : 1

^aВнешний температурный контроль;

^bПо данным ^1H и ^{19}F ЯМР спектров реакционных масс;

^cВ атмосфере Ar.

Реакции осуществлялись в толстостенной колбе Шленка с завинчивающейся крышкой при внешнем контроле температуры. Мольные соотношения продуктов определялись на основании анализа данных ^1H и ^{19}F ЯМР спектров реакционных масс.

Было обнаружено, что при температуре 80 °С превращение **3ab** приводит к образованию единственного циклического продукта – флаванона **1ab** во всех протестированных спиртовых средах, но даже при длительном времени реакции (72 ч) превращение субстрата не было полным (Таблица 57, №№ 1–3). Повышение температуры реакции до 100 °С с одновременным увеличением молярного количества $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в EtOH привело к полной конверсии **3ab** и высокой селективности образования флаванона **1ab** (Таблица 57, № 6). Переход от EtOH к MeOH при тех же условиях реакции (100 °С) не привел к изменению поведения 2'-гидроксихалкона **3ab**: в качестве основного продукта реакции также был зафиксирован флаванон **1ab** (Таблица 57, № 7). Дальнейшее повышение температуры реакции со 100 °С до 120 °С и далее до 150 °С привело к дополнительному образованию флавона **2ab** (Таблица 57, №№ 8–10). Это гетероциклическое соединение являлось основным продуктом превращения субстрата **3ab** в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в MeOH при 150 °С (Таблица 57, № 10).

Таким образом, было обнаружено, что путем варьирования растворителя (MeOH, EtOH) и температуры реакции (100 °С, 150 °С) можно избирательно получать один из целевых гетероциклов: флаванон **1ab** (Таблица 57, №№ 6, 7) или флавон **2ab** (Таблица 57, № 10). При этом для обеспечения необходимой полноты превращения было использовано 3.5 эквивалента реагента. Полученные нами экспериментальные результаты (Таблица 57, № 6) хорошо согласуются с литературными данными [206], согласно которым 2'-гидроксихалконы эффективно превращаются в флаваноны под действием гетерогенного катализатора на основе Fe(III) при кипячении в EtOH.

Принято считать, что превращение 2'-гидроксихалконов в флавоны представляет собой двухэтапный процесс [118]. Первым этапом является циклизация халконов **3** до флаванонов **1**, а вторым – окислительное дегидрирование **1** до флавона **2**. Так, было показано [118], что соединения **3** при использовании реакционной системы POCl_3 (1 экв.) / H_2O / 75 °С трансформируются в соединения **1**, а при ужесточении условий реакции (POCl_3 (3 экв.) / H_2O / 95 °С) дают флавоны **2**. Эти данные хорошо согласуются с установленной нами зависимостью реакционной активности фторированного 2'-гидроксихалкона **3ab** при взаимодействии с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в MeOH от температуры (Таблица 57, №№ 7, 10).

Для подтверждения гипотезы о двухэтапном превращении **3ab** в **2ab** был проведен контрольный эксперимент. Раствор флаванона **1ab** в MeOH выдерживали в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.5 экв.) при температуре 150 °С в течение 24 часов. Согласно данным ХМС и ЯМР-спектров полученная реакционная смесь состояла из 3 компонентов: флавона **2ab** (основной компонент) и, предположительно, двух флаванонов, содержащих один и два

атома хлора (соединения **1ab-Cl** и **1ab-Cl₂** соответственно), в качестве минорных компонентов (**Схема 81**).

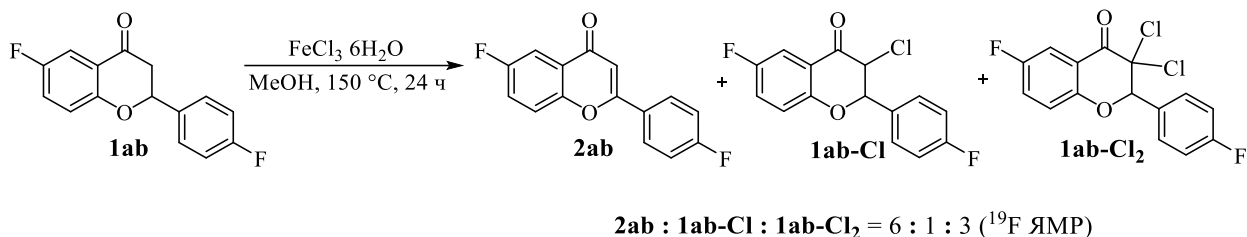


Схема 81

Кроме того, было обнаружено, что основным продуктом, взаимодействия 2'-гидроксикалькона **3af** с FeCl₃·6H₂O (3.5 экв.) при 120 °C в минимальном количестве EtOH (~ 2 мл) является флаванон **1af-Cl₂**, выделенный в индивидуальном состоянии с выходом 37% (**Схема 82**).

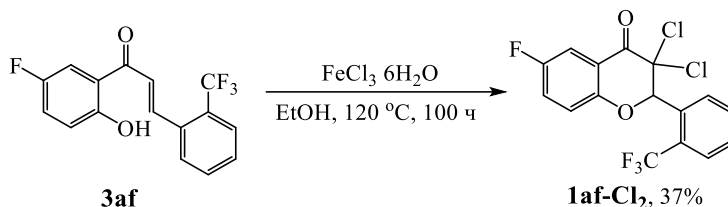


Схема 82

На основании анализа всех полученных в ходе этой работы экспериментальных результатов, нами был предложен вероятный механизм образования фторированных хромонов в присутствии FeCl₃·6H₂O в спиртовых средах. Мы полагаем, что при температурах, не превышающих 100 °C, реагент выступает исключительно в роли кислоты Льюиса, способствуя внутримолекулярной циклизации **3ab** с образованием флаванона **1ab** (**Схема 83**) (по аналогии с [207]).

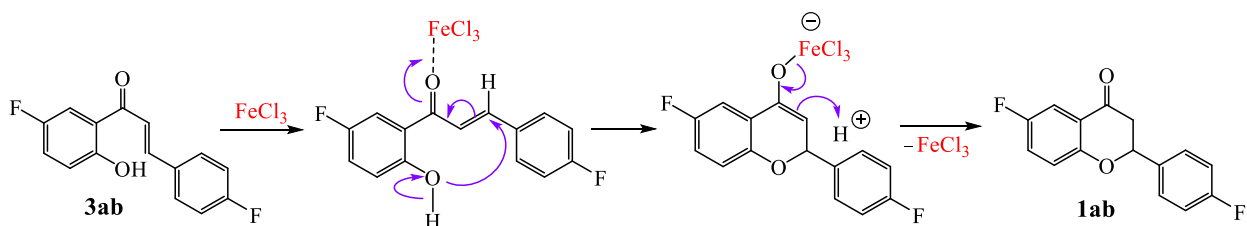


Схема 83

При более высоких температурах FeCl₃·6H₂O приобретает свойства окислителя, образуя в метиловом спирте преимущественно флаван **2ab**. В среде этилового спирта реагент выступает в роли хлорирующего агента, что приводит к преимущественному образованию хлорпроизводного флаванона (**1af-Cl₂**). Наиболее вероятный, по нашему мнению, маршрут описанных трансформаций изображен на **Схеме 84**.

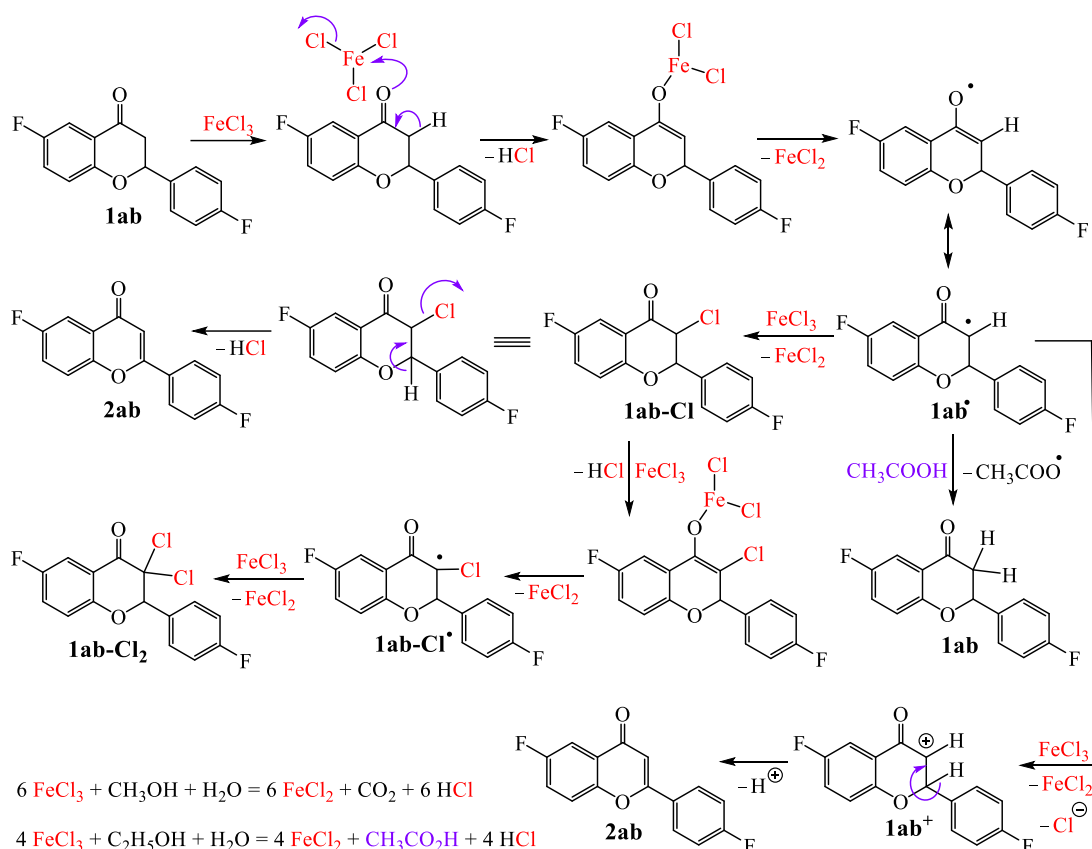


Схема 84

Согласно предполагаемому механизму реакции, электрофильная атака FeCl_3 на енольную форму **1ab** приводит к образованию эфира Ar-O-FeCl_2 с высвобождением молекулы HCl . При восстановительном отщеплении FeCl_2 из аддукта флаванон- Fe(III) образуется O-радикал или интермедиат **1ab•** [208,209], который при взаимодействии со второй молекулой FeCl_3 дает карбокатион **1ab⁺** [208]. При депротонировании карбокатиона **1ab⁺** в условиях реакции образуется соответствующий флаван **2ab**. Радикал **1ab•** хлорируется [208] под действием другой молекулы FeCl_3 (выступающей в данном случае в роли хлорирующего агента) с образованием 3-Cl-флаванона **1ab-Cl**. Затем происходит дегидрохлорирование этого промежуточного продукта с образованием флавана **2ab**. Последующее окислительное присоединение FeCl_3 к кислороду карбонильной группы молекулы **1ab-Cl** и восстановительное отщепление FeCl_2 приводит к образованию радикала **1ab-Cl•**. Далее, под действием FeCl_3 , это соединение трансформируется в флаванон **1ab-Cl₂**, содержащий два атома хлора. Известно, что $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ окисляет EtOH с образованием уксусной кислоты, в то время как продуктом окисления MeOH является CO_2 (Схема 84). Возможно, что молекулы AcOH , присутствующие в реакционной среде, восстанавливают радикал **1ab•** до флаванона **1ab**, препятствуя образованию флавана **2ab** в EtOH . Действительно, в случае реакции 2'-

гидроксисалкона **3ab** с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в EtOH при 120 °С относительное содержание флавана в смеси было значительно ниже, чем в случае MeOH (Таблица 57, №№ 8, 9).

В свете сказанного находит объяснение и факт образования соединения **1af-Cl₂** (Схема 82). По-видимому, наличие *орто*-трифторметильной группы в кольце В флаванона **1af** повышает стабильность радикалов **1af•** и **1af-Cl•**, в результате чего процесс хлорирования, ведущего к **1af-Cl₂** становится преобладающим над процессом дегидрохлорирования, ведущего к флавону **2af**.

Радикальный механизм реакций, протекающих с участием $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в AlkOH при температурах от 120 °С и выше, по-видимому, обуславливает образование неиндефицированных продуктов (Таблица 57, «другие продукты»), в то время как при температурах до 100 °С реагент выступает в роли промотора внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксисалконов в флаваноны (Таблица 57, №№ 1–7). Примечательно, что нефторированные 2'-гидроксисалконы, согласно литературным данным [119] образуют флавоны в MeOH уже при температуре кипения растворителя, что свидетельствует об их большей склонности к окислению по сравнению с таковой для фторсодержащих субстратов.

Далее, в соответствии с целью нашего исследования – получением фторированных производных флаванона, с использованием оптимизированных условий реакции (Таблица 57, № 6), была осуществлена циклизация широкого ряда 2'-гидроксисалконов **3** в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в среде этилового спирта при 100 °С (Схема 85). При масштабировании реакции было обнаружено, что для полной конверсии исходных соединений **3** в целевые продукты **1** требуется около 100 часов.

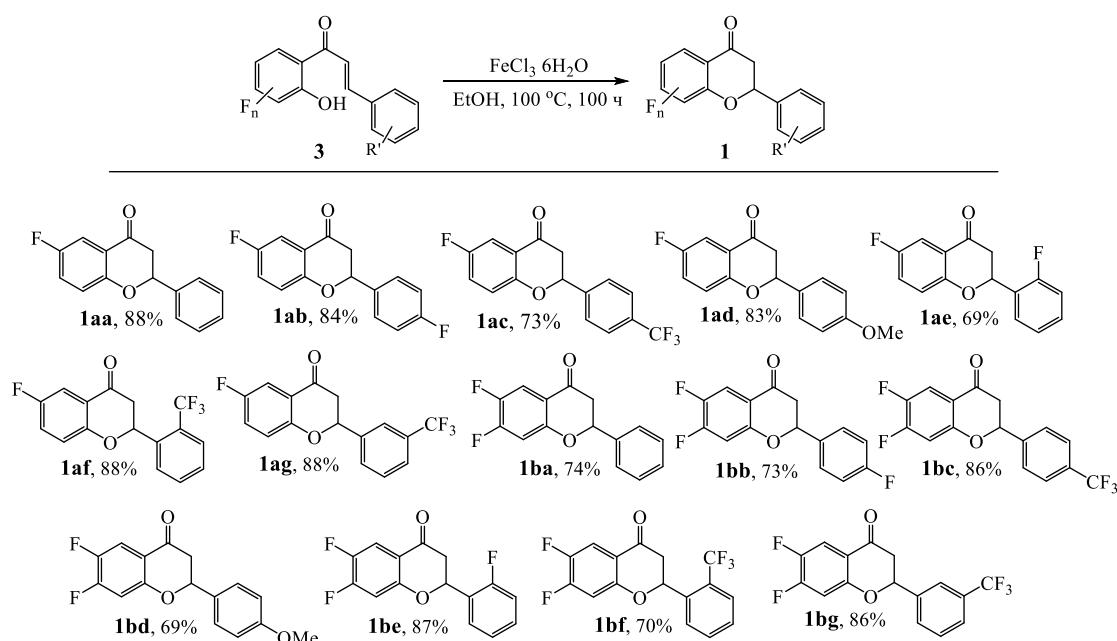


Схема 85

Из представленных данных следует, что найденная нами реакционная система $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{HNO}$ (3.5 экв.) / EtOH / 100°C обеспечивает эффективный подход к получению фторированных по кольцу А флаванонов, содержащих как донорные (OMe), так и электроноакцепторные (F , CF_3) заместители R' в кольце В.

2.3.3 Окислительная циклизация в системе I_2/DMSO

Для осуществления окислительной циклизации фторированных 2'-гидроксиалконов **3** с образованием флавонов **2** нами была использована реакционная система I_2 (0.1 экв.) / DMSO / 100°C [197], хорошо зарекомендовавшая себя ранее в синтезе нефторированных аналогов [107–114]. Целевые фторированные производные флавона **2** были выделены с выходами 61–98 % (Схема 86).

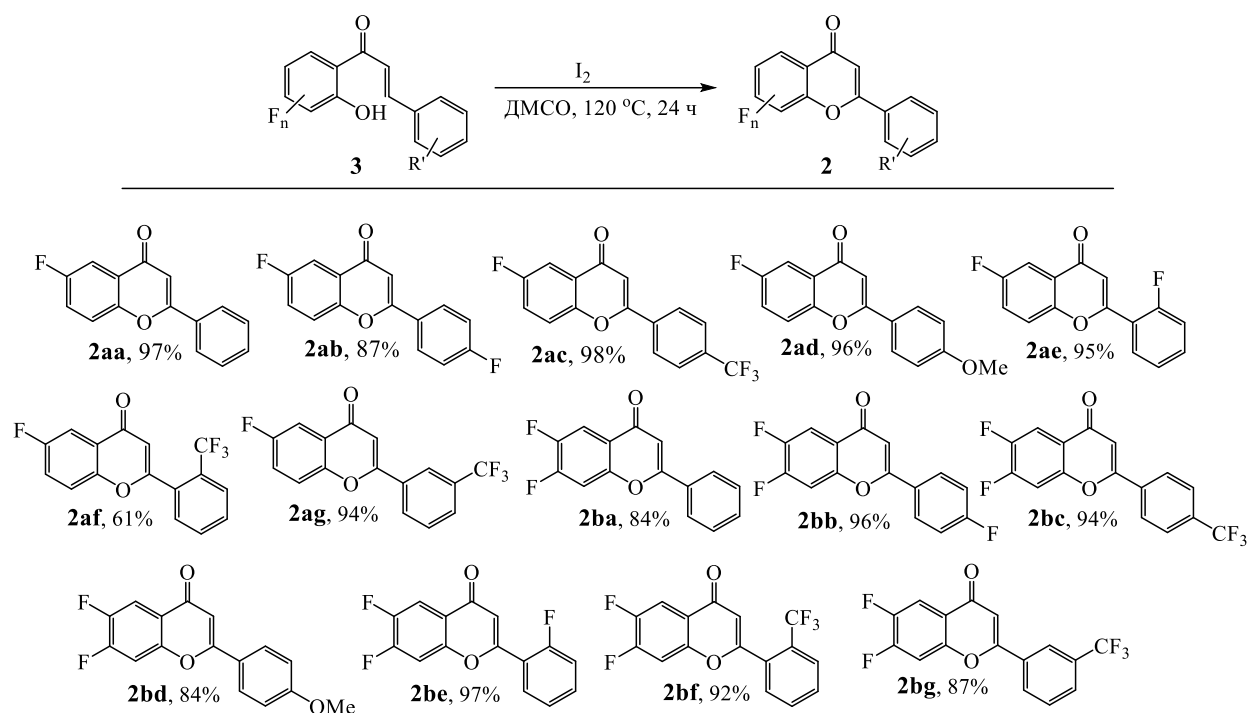


Схема 86

Структуры соединений **2** были исследованы методами мультаядерной ЯМР-, ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения (в качестве примера в Приложении (П.3) приведены копии ЯМР спектров соединения **2af**).

Предполагаемый механизм циклизации 2'-гидроксиалкона под действием I_2 в DMSO включает стадию присоединения I^+ к двойной связи с последующей потерей HI и образованием молекулы флавона (ср. [2,210]) (Схема 87). Восстановление катализатора (окисление HI до I_2) осуществляется за счет расходования растворителя (восстановление DMSO до диметилсульфида).

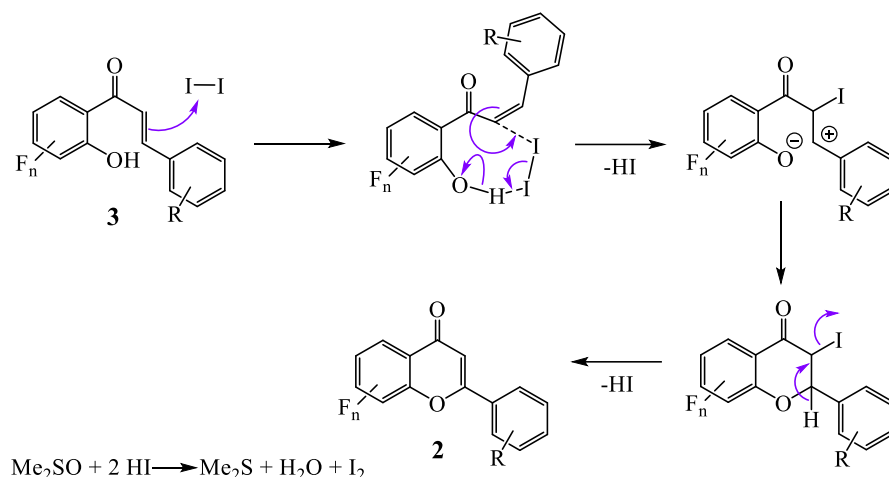


Схема 87

Таким образом, нами были установлены закономерности протекания реакций функционализированных фторфенолов, адаптированы известные ранее и предложены новые эффективные методы направленного синтеза фторированных флаванонов и флавонов. Это позволило впервые синтезировать ряды структурно-подобных фторированных хромоновых каркасов, различающихся природой, числом и расположением заместителей в кольцах А–D. Тем самым был проложен путь к планомерному исследованию биологических свойств (цитотоксических и противовирусных) новых фторированных гетероциклических соединений и выявлению зависимостей «структура – активность».

2.4 Выявление связей «структура-активность» при анализе цитотоксических и противовирусных свойств фторированных хромонов

Несомненную ценность представляют не только разработанные методы синтеза, но и сами синтезированные в ходе проведенных исследований фторированные соединения. Поскольку фторсодержащие хромоны являются потенциально биологически активными молекулами, одним из мотивов постановки цели настоящей работы было предоставление полученных образцов структурно подобных фторированных соединений для осуществления их первичного тестирования на цитотоксическую активность, а также способность к ингибированию вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34(H1N1) в клеточной линии MDCK¹. Для оценки цитотоксической активности и противовирусных свойств синтезированных соединений был использован МТТ-тест [211]. Данные величин CC_{50}

¹ Исследование цитотоксической и противовирусной активности фторированных производных флаванонов и флавонов осуществлялось сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева.

(концентрация тестируемого вещества, вызывающая гибель 50% здоровых клеток), IC_{50} (концентрация образца, вызывающая 50%-ное ингибирование репликации вируса) и SI (индекс селективности CC_{50}/IC_{50}) приведены в **Таблицах П.1 и П.2 (Приложение, П1 и П2)** [196,197,205]. Активными считались производные с SI = 10 и выше. В качестве препаратов сравнения были использованы римантадин и осельтамивир, применяемые в современной медицинской практике для лечения гриппа.

2.4.1 Флаваноны и их бензилиденовые производные

Из результатов, представленных в **Таблице П.1**, следует, что исследованные фторированные производные флаванонов значительно различаются по их токсическим свойствам в отношении здоровых клеток MDCK. При этом 11 из 21 соединений **1** (50%) продемонстрировали значения CC_{50} выше 100 μM , что является приемлемыми значениями для дальнейших биологических тестов. В этом ряду нетоксичных флаванонов особенно выделяются 6 соединений, характеризующиеся значениями величин CC_{50} , превышающими 900 μM (**Таблица П.1**, №№ 2, 3, 5, 8, 11, 17). Это означает, что их негативное воздействие на здоровые клетки было настолько мало, что не приводило к гибели 50% клеток даже при самой высокой из использованных концентраций тестируемых образцов (300 μM). В отличие от соединений **1**, бензилиденовые производные флаванонов **16** оказались гораздо более токсичными: только 7 из 21 образцов (33%) продемонстрировали значения CC_{50} от 100 μM и выше.

Анализируя данные **Таблицы П.1**, мы пришли к выводу, что цитотоксичность соединений **1** и **16**, по-видимому, в первую очередь связана с природой и расположением заместителя R' в кольце В (D) (определяемом строением бензальдегида **5**) и не зависит напрямую от эффекта накопления атомов фтора в кольце А (заместители R). Ранее было показано, что цитотоксичность фторированных индолов [212] и азафлаванонов [213] возрастает с увеличением числа атомов фтора, достигая максимума в случае перфторированных структур. Напротив, значения CC_{50} для соединений **16** напрямую не зависят от количества атомов фтора в кольце А. Например, соединение **16ba** обладает более низкой цитотоксичностью по сравнению с его менее фторированным аналогом **16aa** (**Таблица П.1**, №№ 26 и 22). Введение дополнительного атома фтора в кольцо А при переходе от соединения **16cb** к **16db** привело к снижению токсичности в 5 раз (**Таблица П.1**, № 31 и 34).

Зависимость цитотоксичности флаванонов **1** и **16** от природы заместителя в кольце В (D) особенно наглядно демонстрируется на примере соединений с $R' = m-CF_3$: все 11 протестированных соединений проявили высокий уровень токсичности по отношению к

здоровым клеткам. Среднее значение величины CC_{50} для них составило $\sim 33 \mu M$ (Таблица П.1, №№ 7, 14, 18, 20, 21, 25, 29, 33, 35, 39, 42). При этом цитотоксичность производных флаванона, содержащих трифторметильный заместитель в *орто*- или *пара*-положении кольца В (D) ($R' = o$ - и p -CF₃) была значительно ниже, т. е. соединения не проявляли токсических свойств по отношению к здоровым клеткам MDCK (Таблица П.1, №№ 3, 6, 17, 24, 28 т. д.). Сравнительно высокой цитотоксичностью обладали все 7 производных фторированных флаванонов, содержащие в своей структуре фенильные фрагменты ($R' = H$). Среднее значение CC_{50} для этих соединений равнялось $\sim 57 \mu M$ (Таблица П.1, №№ 1, 15, 22, 26, 30, 36, 40). Исключение составил лишь флаванон **1ba** ($CC_{50} = 965 \mu M$).

Что касается проявления ингибирующей активности по отношению к вирусу гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), то 80% протестированных фторированных флаванонов **1** и **16** (34 соединения из 42) продемонстрировали значения IC_{50} от $50 \mu M$ и ниже (Таблица П.1). Наиболее активными оказались бензилиденовые производные **16cb** ($IC_{50} = 0.8 \pm 0.2 \mu M$), **16ca** ($IC_{50} = 1.7 \pm 0.3 \mu M$) и **16cg** ($IC_{50} = 1.7 \pm 0.2 \mu M$) (Таблица П.1, №№ 31, 30, 33). Однако учитывая то обстоятельство, что соединения, отбираемые в качестве потенциальных драг-кандидатов, должны обладать способностью к селективному ингибированию пораженных вирусом клеток, не затрагивая при этом здоровые ткани, основным критерием отбора биоактивных субстратов является индекс селективности (SI).

Флаваноны **1** и **16**, содержащие 2 заместителя в кольце А – атомы фтора в положениях 6 и 8, проявили наибольшую селективность в отношении вируса гриппа А (H1N1) (Таблица П.1, №№ 15–18, 30–33). Действительно, 6 веществ из 8 (75%) имели значение $SI \geq 10$. Введение бензилиденовых групп в 3 положение кольца С флаванонов **1c(a,b,g)** при переходе к соединениям **16c(a,b,g)** привело к увеличению как токсичности, так и противовирусной активности, причем последняя выросла в большей степени, что в совокупности обусловило повышение селективности ингибирующего вирус гриппа А (H1N1) эффекта: $SI = 11, 6, 3$ против $19, 11, 10$ для **1** и **16** соответственно (Таблица П.1, №№ 15, 16, 18 и 30, 31, 33). Исключением из этой тенденции являлось соединение **1cc**, содержащее *p*-CF₃-группу в кольце В: его противовирусная активность была выше по сравнению с таковой для производного **16cc**: $SI = 150$ против 24 соответственно (Таблица П.1, №№ 17 и 32). Таким образом, флаванон **1cc**, обладающий низкой токсичностью и высокой противовирусной активностью, оказался наиболее селективным среди всех протестированных соединений ($SI = 150$). Еще одним флаваноном, продемонстрировавшим выдающийся противовирусный эффект, являлось соединение **1bd**, содержащее два атома фтора в положениях 6 и 7 кольца А и *p*-OMe-группу в кольце В (Таблица П.1, № 11). Оно сочетало низкую токсичность ($CC_{50} > 1035 \mu M$) с высокой

противовирусной активностью ($IC_{50} = 11 \pm 2 \text{ }\mu\text{M}$), что в совокупности привело к значительной селективности: $SI = 91$.

2.4.2 Флавоны

Результаты биологических испытаний фторированных флаванонов **2** (Таблица П.2) свидетельствуют о том, что эти соединения в целом обладают более низкой токсичностью по отношению к здоровым клеткам, чем фторированные флаваноны **1** и **16**: 12 из 14 соединений **2** (86%) продемонстрировали значения $CC_{50} > 100 \text{ }\mu\text{M}$. Наибольшую токсичность продемонстрировали соединения **2ag** и **2ba** с $R' = m\text{-CF}_3$ и H соответственно (Таблица П.2, №№ 7, 8). Это подтверждает сделанные нами ранее выводы о том, что:

а) цитотоксичность фторированных 2-Ar-замещенных производных хромона, определяется в основном природой и расположением заместителя R' в кольце В (D) и не связана напрямую с количеством атомов фтора в кольце А (заместители R);

б) наибольший цитотоксический эффект, как правило, проявляют соединения с $R' = m\text{-CF}_3$ или H .

Было обнаружено, что флавоны **2**, содержащие два атома фтора в кольце А в целом обладают более выраженной (селективной) противовирусной активностью по сравнению с их монофторированными по кольцу А аналогами. Только одно из семи протестированных соединений с 1 атомом F в кольце А – флавон **2ab** проявил выраженный противовирусный эффект ($IC_{50} = 8 \pm 1 \text{ }\mu\text{M}$, $SI = 14$, Таблица П.2, № 2). Среди всех протестированных флаванонов с двумя атомами фтора в кольце А соединения **2ba**, **2bb**, **2bd** и **2bg** (4 из 7, 57%) проявили селективный противовирусный эффект ($SI \geq 10$, Таблица П.2, №№ 8, 9, 11, 14). Из них наиболее ярко выраженный противовирусный эффект продемонстрировали соединения **2bd** ($R' = p\text{-OMe}$; $SI = 57$) и **2ba** ($R' = H$; $SI = 38$).

2.4.3 Структуры соединений-лидеров

Структуры синтезированных нами фторированных флаванонов и флаванов, продемонстрировавших наиболее выраженный противовирусный эффект (характеризующийся величинами SI), представлены на Рисунке 29.

Примечательно, что структурно подобные соединения **1bd** и **2bd**, различающиеся только наличием или отсутствием двойной связи в бензоаннелированном гетероциклическом фрагменте (кольце С), показали низкий уровень токсичности (значения CC_{50} для них составили >1035 и $>1042 \text{ }\mu\text{M}$ соответственно) и высокую противовирусную ингибирующую активность ($IC_{50} = 11 \pm 2$ и $18 \pm 2 \text{ }\mu\text{M}$). Соединения **1cc**

и **16сс**, различающиеся лишь строением кольца С, проявили схожие биологические свойства: низкую токсичностью (**16сс** оказалось токсичнее **1сс**) и высокий противовирусный потенциал ($IC_{50} = 6 \pm 1$ и $12 \pm 3 \mu M$, для **1сс** и **16сс** соответственно).

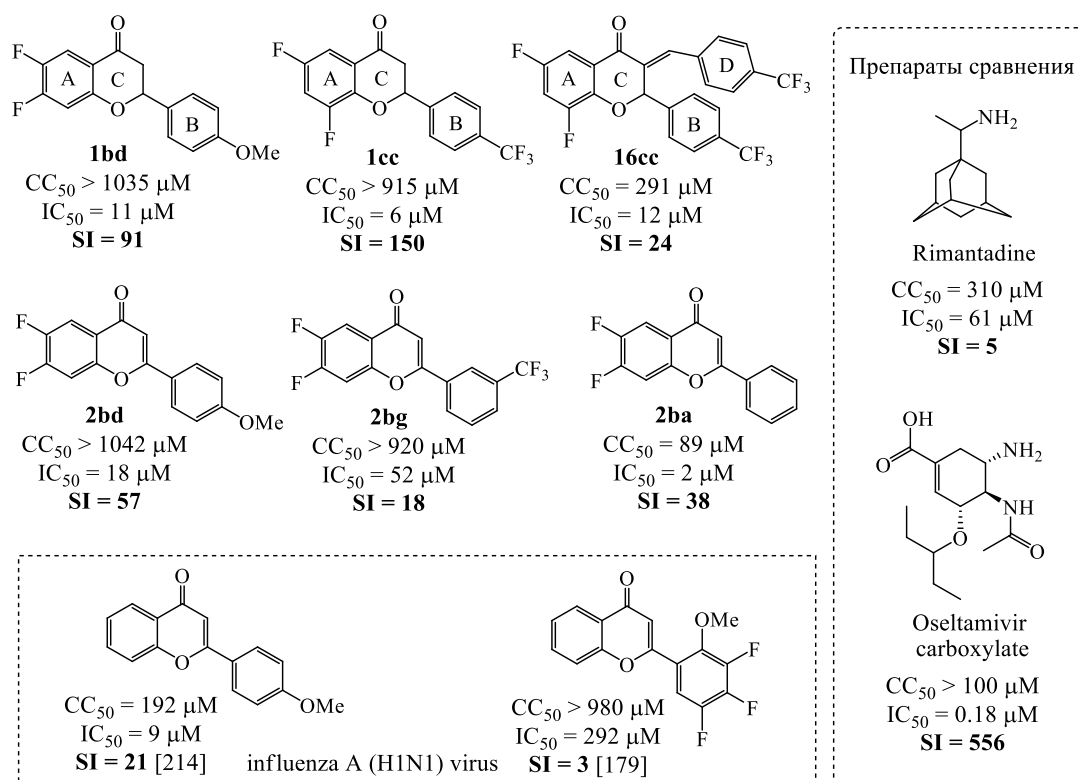


Рисунок 29

В отличие от описанных выше соединений флавонон **2ba** характеризовался сравнительно высокой токсичностью ($CC_{50} = 89 \pm 7 \mu M$), но при этом продемонстрировал практически самый лучший среди всех 56 протестированных образцов фторированных хромонов показатель ингибирующей вирус гриппа активности ($IC_{50} \sim 2 \mu M$), аналогичный таковому для еще более токсичного флавонона **2ag** ($R' = m-CF_3$) (Таблица II.2, № 7).

Сопоставление полученных результатов с литературными данными [179,214] указывает на перспективность выбранного нами подхода к модификации биологически важных производных хромона путем введения атомов фтора в кольцо А (Рисунок 29). Так, нефторированный флавонон, содержащий *p*-ОМе-заместитель в кольце В, являлся одним из наиболее активных и селективных ингибиторов вируса гриппа ($SI = 21$) по сравнению со своими структурными аналогами ($R = H$, $R' = m-Cl$, $p-Cl$, $m-OMe$) [214]. Соединение **2bd** из нашей библиотеки ($R' = p-OMe$) обладало еще более выраженной селективностью по отношению к вирусу гриппа, а именно $SI = 57$, благодаря наличию в кольце А двух атомов фтора в положениях 6 и 7. Таким образом, введение атомов фтора в бензольное кольцо А флавонона оказало положительное влияние на противовирусные

свойства этого гетероцикла. Флаван, нефторированный по кольцу А, но содержащий помимо *o*-ОМе группы в кольце В дополнительно три атома фтора, по данным исследования [179] не проявил заметного противовирусного эффекта (**Рисунок 29**).

Таким образом, наши исследования зависимости «структура-активность» свидетельствуют о том, что селективность обнаруженной ингибирующей активности фторированных флавонов и флаванонов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), по-видимому, связана в первую очередь с количеством атомов фтора в кольце А, в то время как их содержание в кольце В играет менее важную роль. При этом гетероциклы, содержащие два атома фтора в кольце А в целом обладают более избирательным противовирусным эффектом по сравнению с их менее и более фторированными аналогами.

Важно отметить, что вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), использованный в исследовании синтезированных нами образцов, устойчив к римантадину, противовирусному препарату на основе адамантана (**Рисунок 29**). Поскольку соединения **1cc**, **1bd**, **2bd** и **2ba** оказались более эффективными против этого вируса, можно предположить, что их клеточная мишень отличается от таковой для римантадина или, по крайней мере, они способны преодолевать устойчивость данного штамма вируса к противогриппозным препаратам на основе адамантана. При этом противовирусный эффект фторированных флаванонов и флавонов значительно уступает таковому для осельтамивира – наиболее успешному на сегодняшний день фармакологическому препарату, активно используемому в медицинской практике для лечения различных вирусных инфекций. Как у всех РНК-содержащих вирусов, в геноме вируса гриппа часто наблюдаются мутации, что приводит к быстрой селекции штаммов, устойчивых к лекарствам. Поэтому так важен поиск новых органических платформ, на базе которых могут быть созданы эффективные противовирусные препараты нового поколения. В этой связи, по нашему мнению, представляется целесообразным продолжить дальнейшие углубленные биологические исследования фторированных производных хромона для расшифровки конкретной мишени и механизма действия соединений, проявивших наиболее выраженную противовирусную активность (**Рисунок 29**).

Экспериментальная часть

Аналитические и спектральные исследования были выполнены в Химическом сервисном центре коллективного пользования СО РАН.

ЯМР спектры растворов соединений в CDCl_3 и Ацетоне- d_6 регистрировали на приборах Bruker Avance-300 (300.13 МГц для ^1H и 282.37 МГц для ^{19}F), Avance-400 (400.13 МГц для ^1H , 376.44 МГц для ^{19}F и 100.62 МГц для ^{13}C), DRX-500 (500.13 МГц для ^1H , 125.76 МГц для ^{13}C) и Avance-600 (600.30 МГц для ^1H и 150.94 МГц для ^{13}C). В качестве внешнего и внутреннего стандартов использовали C_6F_6 ($\delta_{\text{F}} = -163.0$ м.д.) и остаточные протоны CHCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ м.д.; $\delta_{\text{C}} = 77.0$ м.д.), ацетона ($\delta_{\text{H}} = 2.15$ м.д.; $\delta_{\text{C}} = 28.6$ и 205.0 м.д.) соответственно. Нумерация атомов на рисунках структур соединений и в описаниях спектральных характеристик может отличаться от номенклатурной. Это сделано для единообразия представления спектральных характеристик. Названия соединений сформированы автоматически (ChemBioDraw) и переведены на русский язык. ИК спектры регистрировали на приборе Bruker Vector 22 (KBr или в тонком слое). Массы молекулярных ионов (HRMS) определяли на приборе DFS Thermo scientific (EI, 70 eV). Интервал температуры плавления образцов определяли на приборе Melter-Toledo FP81 Thermosystem. Элементный анализ осуществляли на приборах Euro EA-3000 CHNS analyser или Carlo Erba 1106 CHN elemental analyser.

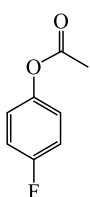
ТСХ осуществляли на стеклянных пластинках с нанесенным на них силикагелем с добавлением гипса и люминисцентного индикатора (Merck 60 PF₂₅₄). В случае необходимости осуществлялось многократное элюирование нанесенных на пластинку соединений (без их промежуточного выделения). Перед повторным хроматографированием элюенту давали возможность испариться с поверхности пластинки в потоке воздуха вытяжного шкафа, после чего пластинка снова помещалась в хроматографическую камеру с элюентом. Количество повторных операций указано как число прогонов. Детектирование полос осуществляли при облучении пластин УФ (254 нм). Температуру плавления образцов определяли после их перекристаллизации из гексана (если не указано иное). В работе использовались коммерчески доступные реактивы и свежеперегнанные растворители.

Общая методика синтеза фторированных арилацетатов 104

К смеси трифторуксусной кислоты (6 мл) и уксусного ангидрида (6.7 мл) в токе аргона при 0 °С добавляли фторированный фенол (2 г). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 в H_2O и

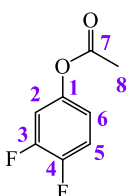
экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×50 мл), сушили MgSO_4 , растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

4-Фторфенилацетат (104a)



Бесцветная жидкость. Выход: 2.67 г (97%). Все спектральные данные аналогичны опубликованным ранее [215,216].

3,4-Дифторфенилацетат (104b)

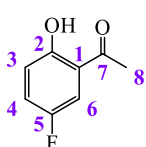


Бесцветная жидкость. Выход: 2.52 г (98%). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 1770, 1622, 1516, 1439, 1371, 1296, 1198, 1140, 1105, 1012, 964, 901, 816, 783, 654, 577, 519. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Ацетон- d_6 , δ , м.д.): 7.28 (м, 1 H, H^6), 7.13 (м, 1 H, H^5), 6.63 (м, 1 H, H^2), 2.24 (с, 3 H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6 , δ , м.д.): 169.5 (с, C^7), 150.7 (дд, $^1J(\text{C}^3, \text{F}^3) = 249.4$ Гц, $^2J(\text{C}^3, \text{F}^4) = 14.0$ Гц, C^3), 148.7 (дд, $^1J(\text{C}^4, \text{F}^4) = 245.8$ Гц, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^3) = 12.5$ Гц, C^4), 147.9 (м, C^1), 119.1 (м, C^6), 118.1 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^4) = 18.8$ Гц, C^5), 112.6 (д, $^2J(\text{C}^2, \text{F}^3) = 19.9$ Гц, C^2), 20.7 (с, C^8). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, Ацетон- d_6 , δ , м.д.): -135.7 (м, 1 F, F^3), -141.8 (м, 1 F, F^4). Найдено, m/z : 172.0327 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 172.0330.

Общая методика синтеза фторированных 2-гидроксиацетофенонов 4

Арилацетат **104** (0.018 моль) и $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (5 мл) смешивали в толстостенной колбе Шленка в атмосфере аргона при 0 °С, затем колбу закрывали завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч, затем остужали до к. т., выливали на лед (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали 1 М HCl (2×5 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (3×20 мл), H_2O (3×50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент гексан).

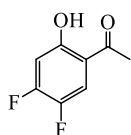
1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)этанон (4a)



Был получен ранее [217,218]. Бесцветные кристаллы. Выход: 1.97 г (71%); $R_f = 0.80$ (EtOAc /гексан = 1:10); т. пл. 54.8–55.2 °С (т. пл. 53–54 °С [217]). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3084, 3009, 2926, 1909, 1770, 1649, 1628, 1589, 1475, 1429, 1367, 1327, 1282, 1250, 1213, 1184, 1113, 1024, 962, 916, 885, 827, 787, 723, 698, 636, 526, 505, 438. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.94 (с, 1 H, OH), 7.36 (дд, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 8.8$ Гц, $J(\text{H}^6, \text{H}^4) = 3.0$ Гц, 1 H, H^6), 7.18 (м, $J(\text{H}^4, \text{H}^3) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^4, \text{F}^5) = 8.0$ Гц, $J(\text{H}^4, \text{H}^6) = 3.0$ Гц, 1 H, H^4), 6.91 (дд, $J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 9.2$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 4.6$ Гц, 1 H, H^3), 2.58 (с, 3 H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 203.2 (д, C^7), 158.2 (д, C^2), 154.3 (д,

$^1J(C^5, F^5) = 238.6$ Гц, C^5), 123.5 (д, $^2J(C^6, F^5) = 23.6$ Гц, C^6), 119.3 (д, $^3J(C^3, F^5) = 7.3$ Гц, C^3), 118.7 (д, $^3J(C^1, F^5) = 6.1$ Гц, C^1), 115.1 (д, $^2J(C^4, F^5) = 23.1$ Гц, C^4), 26.3 (с, C^8). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -124.2 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 154.0422 $[M]^+$ $C_8H_7FO_2$. Вычислено, m/z : 154.0425.

1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)этанон (4b)

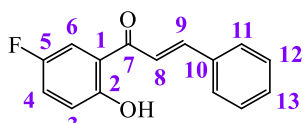


Белые кристаллы. Все спектральные данные аналогичны опубликованным ранее [201].

Общая методика синтеза фторированных 2'-гидроксиалконов 3

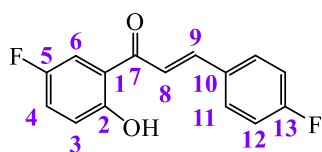
Раствор KOH (65 мг, 1.16 ммоль) в EtOH (~2 мл) добавляли к суспензии 2-гидроксиацетофенона **4** (0.58 ммоль) и бензальдегида **5** (0.58 ммоль) в EtOH (3 мл) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в закрытой колбе при к. т. в течение 24 ч, затем добавляли в нее 0.5 М водный раствор AcOH (~7 мл), доводя до pH = 4. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промывали H_2O (~10 мл), высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH.

1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3aa)



Был получен ранее [219]. Желтый порошок. Выход: 116 мг (83%); т. пл. 103.6–104.6 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3427, 3084, 3053, 3030, 2918, 1643, 1581, 1574, 1479, 1448, 1419, 1355, 1346, 1269, 1259, 1198, 1169, 1020, 979, 941, 858, 843, 787, 769, 735, 692, 679. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.56 (с, 1 H, OH), 7.96 (д, $J(H^9, H^8) = 15.4$ Гц, 1 H, H^9), 7.68 (м, 2 H, H^{11}), 7.59 (м, 1 H, H^6), 7.56 (д, $J(H^8, H^9) = 15.5$ Гц, 1 H, H^8), 7.47–7.46 (м, 3 H, H^{12} , H^{13}), 7.25 (м, 1 H, H^4), 7.01 (кв, 1 H, H^3); Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 192.7 (д, $J = 2.7$ Гц, C^7), 159.6 (д, $J = 1.3$ Гц, C^2), 155.7 (д, $J(C^5, F^5) = 238.3$ Гц, C^5), 146.3 (с, C^9), 134.2 (с, C^{10}), 131.1 (с, C^{13}), 129.0 (с, C^{12}), 128.7 (с, C^{11}), 123.9 (д, $J(C^4, F^5) = 13.5$ Гц, C^4), 119.8 (д, $J(C^3, F^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.4 (д, $J(C^1, F^5) = 6.1$ Гц, C^1), 119.3 (с, C^8), 114.5 (д, $J(C^6, F^5) = 23.3$ Гц, C^6). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -122.3 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 241.0658 $[M-H]^+$ $C_{15}H_{10}FO_2$. Вычислено, m/z : 241.0659.

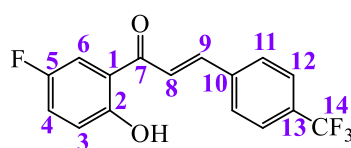
1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он (3ab)



Желтый порошок. Выход: 108 мг (72%); т. пл. 176.7–177.5 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3072, 3053, 2925, 2854, 1649, 1581, 1512, 1487, 1423, 1356, 1323, 1304, 1287, 1250, 1232, 1207, 1170, 1103, 1022, 980, 944, 833, 785, 674. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.48 (с, 1 H,

ОН), 7.89 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.4$ Гц, 1 Н, H^9), 7.65 (м, 2 Н, H^{11}), 7.55 (дд, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^6, \text{H}^4) = 3.1$ Гц, 1 Н, H^6), 7.44 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.4$ Гц, 1 Н, H^8), 7.23 (м, 1 Н, H^4), 7.14 (м, 2 Н, H^{12}), 6.98 (дд, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 4.6$ Гц, 1 Н, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.3 (д, C^7), 164.0 (д, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 253.1$ Гц, C^{13}), 159.4 (с, C^2), 154.4 (д, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 238.5$ Гц, C^5), 144.6 (с, C^9), 130.4 (д, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{13}) = 8.7$ Гц, C^{11}), 130.2 (д, C^{10}), 123.6 (д, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 23.6$ Гц, C^6), 119.5 (д, $^3J(\text{C}^3, \text{F}^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.0 (д, $^3J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 6.1$ Гц, C^1), 118.9 (д, C^8), 116.0 (д, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 22.0$ Гц, C^{12}), 114.1 (д, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 23.4$ Гц, C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -109.0 (м, 1 F, F^{13}), -125.3 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 259.0564 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 259.0565.

1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (3ас)

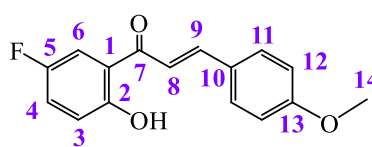


Желтый порошок. Выход: 131 мг (73%); т. пл. $139.2\text{--}140.0$ °С.

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3066, 2929, 1647, 1597, 1583, 1491, 1416, 1325, 1265, 1236, 1169, 1157, 1120, 1068, 1018, 984,

941, 833, 779, 746, 679. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.42 (с, 1 Н, ОН), 7.94 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.4$ Гц, 1 Н, H^9), 7.78 (д, 2 Н, H^{11}), 7.71 (д, 2 Н, H^{12}), 7.60 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.4$ Гц, 1 Н, H^8), 7.58 (м, 1 Н, H^6), 7.28 (м, 1 Н, H^4), 7.02 (м, 1 Н, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.4 (д, C^7), 159.7 (д, C^2), 154.7 (д, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 238.8$ Гц, C^5), 144.1 (с, C^9), 137.5 (с, C^{10}), 132.3 (кв, $^2J(\text{C}^{13}, \text{F}^{14}) = 32.7$ Гц, C^{13}), 128.7 (д, C^{11}), 125.9 (кв, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{14}) = 4$ Гц, C^{12}), 124.3 (д, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 23.6$ Гц, C^6), 123.4 (кв, $^1J(\text{C}^{14}, \text{F}^{14}) = 272.3$ Гц, C^{14}), 121.7 (с, C^8), 119.9 (д, $^3J(\text{C}^3, \text{F}^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.1 (д, $^3J(\text{C}^1, \text{F}^5) = 6.2$ Гц, C^1), 114.4 (д, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 23.4$ Гц, C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -61.2 (с, 3 F, CF_3), -122.1 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 309.0529 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 309.0533.

1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (3ад)



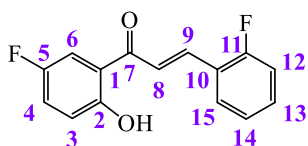
Был получен ранее [111]. Желтый порошок. Выход: 118 мг

(75%); т. пл. $114.7\text{--}114.8$ °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3437, 3068, 3024, 2972, 2933, 2841, 1641, 1568, 1512, 1484, 1454,

1425, 1348, 1303, 1270, 1250, 1203, 1167, 1110, 1026, 985, 945, 827, 783, 750, 735, 675, 637. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.69 (с, 1 Н, ОН), 7.92 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.3$ Гц, 1 Н, H^9), 7.64 (м, 2 Н, H^{11}), 7.58 (дд, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^6, \text{H}^3) = 3.0$ Гц, 1 Н, H^6), 7.42 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.3$ Гц, 1 Н, H^8), 7.23 (м, $J(\text{H}^4, \text{H}^3) = 3.1$ Гц, 1 Н, H^4), 6.98 (м, 1 Н, H^3), 6.96 (м, 2 Н, H^{12}), 3.87 (с, 3 Н, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.6 (д, C^7), 162.1 (с, C^{13}), 159.5 (д, C^2), 154.6 (д, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 238.0$ Гц, C^5), 146.1 (с, C^9), 130.6 (с, C^{11}), 126.9 (с, C^{10}), 123.5 (д, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 23.6$ Гц, C^6), 119.7 (д, $^3J(\text{C}^3, \text{F}^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.5 (д, $^3J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 6.1$ Гц, C^1), 116.8 (с, C^8), 114.5 (с, C^{12}), 114.3 (д, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 23.4$ Гц, C^4), 55.4 (с, C^{14}). Спектр

ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -125.6 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 271.0767 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FO}_3$. Вычислено, m/z : 271.0765.

1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-(2-фторфенил)проп-2-ен-1-он (3ae)

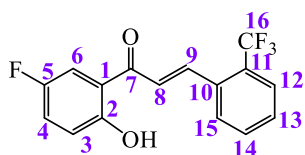


Желтый порошок. Выход: 125 мг (83%); т. пл. $125.5\text{--}125.8\text{ }^\circ\text{C}$.

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3084, 3072, 2926, 2855, 1647, 1612, 1575, 1488, 1456, 1421, 1367, 1346, 1263, 1230, 1174, 1093, 1020, 972,

943, 860, 823, 782, 746, 679, 594. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.51 (с, 1 H, OH), 8.02 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.7$ Гц, 1 H, H^9), 7.69–7.65 (м, 2 H, H^8 , H^{12}), 7.68 (дд, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^6, \text{H}^3) = 2.8$ Гц, 1 H, H^6), 7.43 (м, 1 H, H^{14}), 7.28–7.22 (м, 2 H, H^{13} , H^{15}), 7.16 (т, $J(\text{H}^4, \text{H}^3) = J(\text{H}^4, \text{F}^5) = 10$ Гц, 1 H, H^4), 7.00 (м, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.8 (д, C^7), 161.7 (д, $^1J(\text{C}^{11}, \text{F}^{11}) = 255.4$ Гц, C^{11}), 159.6 (д, C^2), 154.6 (д, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 238.4$ Гц, C^5), 139.0 (д, C^9), 132.4 (д, $^3J(\text{C}^{13}, \text{F}^{11}) = 9.0$ Гц, C^{13}), 130.1 (д, C^8), 124.5 (д, C^{15}), 124.0 (д, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 23.6$ Гц, C^6), 122.3 (д, $^2J(\text{C}^{10}, \text{F}^{11}) = 11.3$ Гц, C^{10}), 122.0 (д, C^{14}), 119.7 (д, $^3J(\text{C}^3, \text{F}^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.2 (д, $^3J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 6.2$ Гц, C^1), 116.3 (д, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{11}) = 21.9$ Гц, C^{12}), 114.5 (д, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 23.3$ Гц, C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -110.8 (м, 1 F, F^{11}), -122.3 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 259.0568 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 259.0565.

1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-(2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (3af)



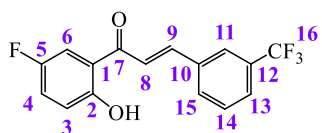
Желтый порошок. Выход: 167 мг (93%); т. пл. $121.1\text{--}121.3\text{ }^\circ\text{C}$. ИК

спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3444, 3078, 3047, 3012, 1645, 1589, 1576, 1485, 1421, 1351, 1311, 1286, 1240, 1171, 1157, 1109, 1036, 1016,

971, 943, 852, 784, 773, 759, 680, 652. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д.): 12.33 (с, 1 H, OH), 8.29 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.3$ Гц, 1 H, H^9), 7.84 (д, $J(\text{H}^{12}, \text{H}^{13}) = 7.8$ Гц, 1 H, H^{12}), 7.76 (д, $J(\text{H}^{15}, \text{H}^{14}) = 7.8$ Гц, 1 H, H^{15}), 7.64 (т, $J(\text{H}^{14}, \text{H}^{13}) = J(\text{H}^{14}, \text{H}^{15}) = 7.7$ Гц, 1 H, H^{14}), 7.56–7.54 (м, 2 H, H^6 , H^{13}), 7.46 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.3$ Гц, 1 H, H^8), 7.24 (м, 1 H, H^4), 7.02 (дд, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^4) = 4.5$ Гц, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.3 (д, C^7), 159.7 (с, C^2), 154.7 (д, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 238.8$ Гц, C^5), 141.3 (м, C^9), 133.3 (с, C^{10}), 132.0 (д, C^{14}), 130.1 (с, C^{13}), 129.4 (кв, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{16}) = 30.3$ Гц, C^{11}), 127.9 (с, C^{15}), 126.3 (кв, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{16}) = 5.5$ Гц, C^{12}), 124.1 (д, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 23.6$ Гц, C^6), 123.8 (д, C^8), 123.7 (кв, $^1J(\text{C}^{16}, \text{F}^{16}) = 274.0$ Гц, C^{16}), 119.9 (д, $^3J(\text{C}^3, \text{F}^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.1 (д, $^3J(\text{C}^1, \text{F}^5) = 6.2$ Гц, C^1), 114.4 (д, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 23.4$ Гц, C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -57.0 (с, 3 F, CF_3), -122.2 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 309.0531 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 309.0533.

1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (3ag)

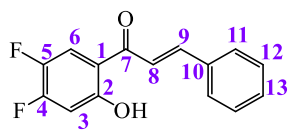


Желтый порошок. Выход: 158 мг (88%); т. пл. 117.9–118.0 °С.

ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3435, 2926, 1649, 1585, 1489, 1421, 1352, 1336, 1263, 1203, 1167, 1109, 1072, 1020, 989, 943, 854, 806,

782, 742, 694. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.44 (с, 1 H, OH), 7.94 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.5$ Гц, 1 H, H^9), 7.91 (с, 1 H, H^{14}), 7.84 (д, 1 H, H^{11}), 7.70 (д, 1 H, H^{13}), 7.61–7.58 (м, 3 H, H^8 , H^6 , H^{12}), 7.25 (м, 1 H, H^4), 7.01 (м, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.3 (д, C^7), 159.7 (д, C^2), 154.7 (д, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 238.7$ Гц, C^5), 144.2 (м, C^9), 134.9 (с, C^{10}), 131.7 (д, C^{11}), 131.5 (кв, $^2J(\text{C}^{14}, \text{F}^{16}) = 32.5$ Гц, C^{14}), 129.6 (с, C^{12}), 127.3 (кв, $^3J(\text{C}^{13}, \text{F}^{16}) = 4$ Гц, C^{13}), 124.9 (кв, $^3J(\text{C}^{15}, \text{F}^{16}) = 4$ Гц, C^{15}), 124.2 (д, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 23.6$ Гц, C^6), 123.6 (кв, $^1J(\text{C}^{16}, \text{F}^{16}) = 272.7$ Гц, C^{16}), 121.1 (с, C^8), 119.9 (д, $^3J(\text{C}^3, \text{F}^5) = 7.3$ Гц, C^3), 119.1 (д, $^3J(\text{C}^1, \text{F}^5) = 6.3$ Гц, C^1), 114.4 (д, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 23.3$ Гц, C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –61.1 (с, 3 F, CF_3), –122.1 (м, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 309.0528 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 309.0533.

1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3ba)

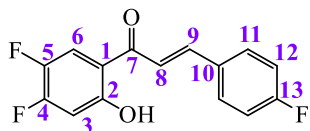


Желтый порошок. Выход: 122 мг (81%); т. пл. 149.5–150.1 °С. ИК

спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3086, 2924, 2737, 1701, 1645, 1572, 1518, 1450, 1417, 1373, 1362, 1288, 1238, 1171, 1144, 997, 856, 831, 771, 731, 653,

563. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.97 (с, 1 H, OH), 7.93 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.4$ Гц, 1 H, H^9), 7.72–7.65 (м, 3 H, H^6 , H^8 , H^{12}), 7.46–7.44 (м, 4 H, H^{10} , H^{11}), 6.80 (дд, $J(\text{H}^3, \text{F}^4) = 11.3$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 6.8$ Гц, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 191.8 (м, C^7), 161.3 (м, $^3J(\text{C}^2, \text{F}^4) = 11.9$ Гц, C^2), 155.3 (дд, $^1J(\text{C}^4, \text{F}^4) = 259.5$ Гц, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 14.3$ Гц, C^4), 146.5 (с, C^9), 143.3 (дд, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 241.6$ Гц, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^4) = 13.6$ Гц, C^5), 134.0 (с, C^{10}), 131.2 (с, C^{13}), 129.0 (с, C^{11}), 128.7 (с, C^{12}), 119.1 (с, C^8), 116.8 (дд, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 18.6$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^4) = 3.3$ Гц, C^6), 115.4 (дд, $^3J(\text{C}^1, \text{F}^5) = 4.1$ Гц, C^1), 106.9 (д, $^2J(\text{C}^3, \text{F}^4) = 19.3$ Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –124.2 (м, 1 F, F^4), –149.0 (ддд, $J(\text{F}^5, \text{F}^4) = 22.5$ Гц, $J(\text{F}^5, \text{H}^6) = 10.7$ Гц, $J(\text{F}^5, \text{H}^3) = 6.8$ Гц, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 259.0567 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 259.0565. Найдено, %: C 69.23; H 3.87. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.26; H 4.20.

1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он (3bb)



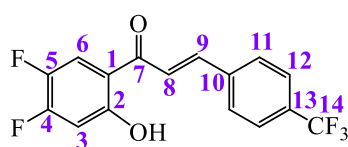
Желтый порошок. Выход: 124 мг (77%); т. пл. 194.5–195.5 °С.

ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3427, 3081, 2926, 2854, 2737, 2663, 1645, 1579, 1508, 1417, 1371, 1292, 1263, 1170, 1143, 1101, 1004, 984,

850, 833, 806, 655, 580, 532. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) $\delta = 12.92$ (с, 1 H, OH), 7.90 (д, $J(\text{H}^9, \text{F}^8) = 15.4$ Гц, 1 H, H^9), 7.68 (м, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 10.7$, $J(\text{H}^6, \text{F}^4) = 8.7$ Гц, 1 H, H^6),

7.65 (м, 2 H, H¹¹), 7.37 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.4$ Гц, 1 H, H⁸), 7.13 (м, 2 H, H¹²), 6.80 (дд, $J(\text{H}^3, \text{F}^4) = 11.5$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 6.8$ Гц, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) δ = 191.6 (д, C⁷), 164.3 (д, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 253.4$ Гц, C¹³), 161.3 (дм, $^3J(\text{C}^2, \text{F}^4) = 13.2$ Гц, C²), 155.2 (дд, $^1J(\text{C}^4, \text{F}^4) = 259.7$ Гц, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 14.4$ Гц, C⁴), 145.1 (с, C⁹), 143.1 (дд, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 241.6$ Гц, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^4) = 13.5$ Гц, C⁵), 130.7 (д, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{13}) = 8.7$ Гц, C¹¹), 130.3 (д, C¹⁰), 118.8 (д, C⁸), 116.7 (дд, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 18.6$ Гц, C⁶), 116.3 (д, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 22.1$ Гц, C¹²), 115.3 (м, C¹), 106.9 (д, $^2J(\text{C}^3, \text{F}^4) = 19.3$ Гц, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -106.6 (м, 1 F, F¹³), -121.9 (м, 1 F, F⁴), -146.8 (м, 1 F, F⁵). Найдено, m/z: 277.0469 [M-H]⁺ C₁₅H₈F₃O₂. Вычислено, m/z: 277.0471.

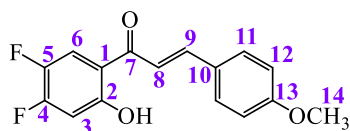
1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (3bc)



Желтый порошок. Выход: 184 мг (97%); т. пл. 183.6–184.1 °С.

ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3078, 2931, 1647, 1591, 1576, 1417, 1375, 1325, 1290, 1236, 1173, 1147, 1066, 1016, 982, 831, 655, 572. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.79 (с, 1 H, OH), 7.92 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.4$ Гц, 1 H, H⁹), 7.77–7.66 (м, 5 H, H⁶, H¹¹, H¹²), 7.50 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.4$ Гц, 1 H, H⁸), 6.82 (дд, $J(\text{H}^3, \text{F}^4) = 11.4$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 6.8$ Гц, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 191.5 (д, C⁷), 161.5 (д, $^3J(\text{C}^2, \text{F}^4) = 12.0$ Гц, C²), 155.6 (дд, $^1J(\text{C}^4, \text{F}^4) = 260.3$ Гц, $^2J(\text{C}^4, \text{F}^5) = 14.3$ Гц, C⁴), 144.3 (с, C⁹), 143.3 (дд, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 242.2$ Гц, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^4) = 13.6$ Гц, C⁵), 137.4 (с, C¹⁰), 132.5 (кв, $^2J(\text{C}^{13}, \text{F}^{14}) = 32.8$ Гц, C¹³), 128.7 (с, C¹¹), 125.9 (кв, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{14}) = 3.7$ Гц, C¹²), 123.6 (кв, $^1J(\text{C}^{14}, \text{F}^{14}) = 272.3$ Гц, C¹⁴), 121.6 (с, C⁸), 116.8 (дд, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 18.6$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^4) = 3.2$ Гц, C⁶), 115.3 (м, C¹), 107.1 (д, $^2J(\text{C}^3, \text{F}^4) = 19.4$ Гц, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -64.2 (с, 3 F, F¹⁴), -123.3 (м, 1 F, F⁴), -148.6 (ддд, $J(\text{F}^5, \text{F}^4) = 22.5$ Гц, $J(\text{F}^5, \text{H}^6) = 10.6$ Гц, $J(\text{F}^5, \text{H}^3) = 6.8$ Гц, 1 F, F⁵). Найдено, m/z: 327.0437 [M-H]⁺ C₁₆H₈F₅O₂. Вычислено, m/z: 327.0439.

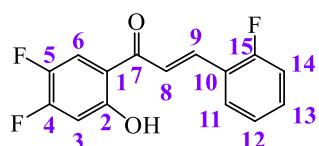
1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (3bd)



Был получен ранее [111]. Желтый порошок. Выход: 77 мг (46%); т. пл. 160.4–161.3 °С. ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3070, 2939, 2842, 2654, 1641, 1601, 1562, 1510, 1425, 1414, 1367, 1288, 1254, 1165, 1142, 1032, 854, 823, 796, 733, 653, 557. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.09 (с, 1 H, OH), 7.92 (д, $J(\text{H}^9, \text{H}^8) = 15.3$ Гц, 1 H, H⁹), 7.73–7.61 (м, $J(\text{H}^{11}, \text{H}^{12}) = 8.6$ Гц, 3 H, H⁶, H¹¹), 7.32 (д, $J(\text{H}^8, \text{H}^9) = 15.3$ Гц, 1 H, H⁸), 6.95 (д, $J(\text{H}^{12}, \text{H}^{11}) = 8.6$ Гц, 2 H, H¹²), 6.79 (дд, $J(\text{H}^3, \text{F}^4) = 11.5$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{F}^5) = 6.9$ Гц, 1 H, H³), 3.86 (с, 3 H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 191.8 (д, C⁷), 162.3 (с, C¹³), 161.3 (д, $^3J(\text{C}^2, \text{F}^4) = 11.9$ Гц, C²), 155.2 (дд, $^1J(\text{C}^4, \text{F}^4) = 259.0$ Гц,

$^2J(C^4, F^5) = 14.3$ Гц, C^4), 146.4 (с, C^9), 143.3 (дд, $^1J(C^5, F^5) = 241.2$ Гц, $^2J(C^5, F^4) = 13.5$ Гц, C^5), 130.7 (с, C^{11}), 126.9 (с, C^{10}), 116.7 (дд, $^2J(C^6, F^5) = 18.5$ Гц, $^3J(C^6, F^4) = 3.1$ Гц, C^6), 116.6 (с, C^8), 115.6 (м, C^1), 114.5 (с, C^{12}), 106.8 (д, $^2J(C^3, F^4) = 19.3$ Гц, C^3), 55.4 (с, C^{14}). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -124.8 (м, 1 F, F^4), -149.2 (м, $J(F^5, F^4) = 22.5$ Гц, $J(F^5, H^6) = 10.7$ Гц, $J(F^5, H^3) = 6.9$ Гц, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 289.0670 $[M-H]^+$ $C_{16}H_{11}F_2O_3$. Вычислено, m/z : 289.0671.

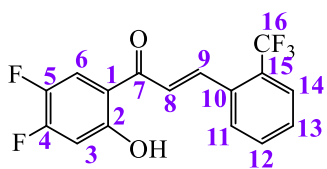
1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-(2-фторфенил)проп-2-ен-1-он (3be)



Желтый порошок. Выход: 158 мг (98%); т. пл. 147.6–148.4 °С.

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3439, 3078, 2860, 2739, 1649, 1587, 1574, 1516, 1485, 1375, 1363, 1296, 1227, 1167, 1144, 1005, 978, 850, 816, 750, 654, 579. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.91 (с, 1 H, OH), 8.02 (д, $J(H^9, H^8) = 15.7$ Гц, 1 H, H^9), 7.74–7.65 (м, 2 H, H^6 , H^{12}), 7.60 (д, $J(H^8, H^9) = 15.7$ Гц, 1 H, H^8), 7.44 (м, 1 H, H^{14}), 7.26–7.14 (м, 2 H, H^{11} , H^{13}), 6.82 (дд, $J(H^3, F^4) = 11.5$ Гц, $J(H^3, F^5) = 6.8$ Гц, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 191.9 (д, C^7), 161.9 (д, $^1J(C^{15}, F^{15}) = 255.5$ Гц, C^{15}), 161.3 (д, $^3J(C^2, F^4) = 11.9$ Гц, C^2), 155.5 (дд, $^1J(C^4, F^4) = 259.8$ Гц, $^2J(C^4, F^5) = 14.3$ Гц, C^4), 143.3 (дд, $^1J(C^5, F^5) = 241.7$ Гц, $^2J(C^5, F^4) = 13.5$ Гц, C^5), 139.3 (с, C^9), 132.6 (д, $^3J(C^{13}, F^{15}) = 9.1$ Гц, C^{13}), 130.3 (д, $^3J(C^{11}, F^{15}) = 2.7$ Гц, C^{11}), 124.6 (д, $^4J(C^{12}, F^{15}) = 3.6$ Гц, C^{12}), 122.3 (д, $^2J(C^{10}, F^{15}) = 11.2$ Гц, C^{10}), 122.0 (д, $^4J(C^8, F^{15}) = 8.3$ Гц, C^8), 116.8 (дд, $^2J(C^6, F^5) = 18.6$ Гц, $^3J(C^6, F^4) = 3.3$ Гц, C^6), 116.4 (д, $^2J(C^{14}, F^{15}) = 21.9$ Гц, C^{14}), 115.4 (м, C^1), 106.9 (д, $^2J(C^3, F^4) = 19.4$ Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -110.6 (м, 1 F, F^{15}), -120.9 (м, 1 F, F^4), -145.8 (ддд, $J(F^5, F^4) = 22.5$ Гц, $J(F^5, H^6) = 10.7$ Гц, $J(F^5, H^3) = 6.8$ Гц, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 277.0471 $[M-H]^+$ $C_{15}H_8F_3O_2$. Вычислено, m/z : 277.0471. Найдено, %: C 64.75; H 3.26. $C_{15}H_8F_3O_2$. Вычислено, %: C 65.00; H 3.30.

1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-(2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (3bf)

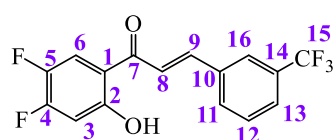


Желтый порошок. Выход: 177 мг (93%); т. пл. 150.0–150.2 °С.

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3081, 2918, 2850, 1736, 1651, 1603, 1591, 1516, 1423, 1375, 1315, 1288, 1236, 1161, 1120, 1038, 978, 862, 833, 766, 654, 569. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.76 (д, 1 H, OH), 8.27 (дм, $J(H^9, H^8) = 15.3$ Гц, 1 H, H^9), 7.82 (д, 1 H, H^{14}), 7.74 (д, 1 H, H^{11}), 7.67 (дд, 1 H, H^6), 7.62 (т, 1 H, H^{12}), 7.54 (т, 1 H, H^{13}), 7.38 (д, $J(H^8, H^9) = 15.3$ Гц, 1 H, H^8), 6.82 (дд, $J(H^3, F^4) = 11.4$ Гц, $J(H^3, F^5) = 6.8$ Гц, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 191.4 (дм, C^7), 161.5 (дм, $^3J(C^2, F^4) = 12.0$ Гц, C^2), 155.6 (дд, $^1J(C^4, F^4) = 260.1$ Гц, $^2J(C^4, F^5) = 14.2$ Гц, C^4), 143.4 (дд, $^1J(C^5, F^5) = 242.1$ Гц, $^2J(C^5, F^4) = 13.6$ Гц, C^5), 141.6 (кв, $^4J(C^9, F^{16}) = 2.1$ Гц, C^9), 133.1 (кв, $^3J(C^{10}, F^{16}) = 1.6$ Гц, C^{10}), 132.1 (м, C^{12}), 130.3 (с, C^{13}), 129.4 (кв,

$^2J(C^{15},F^{16}) = 30.5$ Гц, C^{15}), 127.9 (с, C^{11}), 126.3 (кв, $^3J(C^{14},F^{16}) = 5.6$ Гц, C^{14}), 123.7 (кв, $^1J(C^{16},F^{16}) = 274.0$ Гц, C^{16}), 123.5 (с, C^8), 116.8 (дд, $^2J(C^6,F^5) = 18.7$ Гц, $^3J(C^6,F^4) = 3.4$ Гц, C^6), 115.2 (дд, $^3J(C^1,F^5) = 4.2$ Гц, C^1), 107.1 (д, $^2J(C^3,F^4) = 19.4$ Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -57.0 (с, 3 F, F^{16}), -120.4 (м, 1 F, F^4), -145.7 (ддд, $J(F^5,F^4) = 22.6$ Гц, $J(F^5,H^6) = 10.7$ Гц, $J(F^5,H^3) = 6.8$ Гц, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 328.0518 $[M]^+$ $C_{16}H_9F_5O_2$. Вычислено, m/z : 328.0517.

1-(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (3bg)



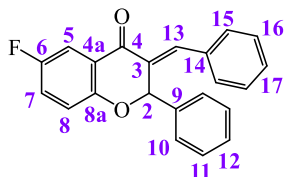
Желтый порошок. Выход: 160 мг (84%); т. пл. 126.3–128.8 °С.

ИК спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 3435, 3091, 2929, 1649, 1583, 1520, 1441, 1421, 1379, 1352, 1335, 1234, 1201, 1163, 1147, 1113, 1070, 989, 864, 856, 804, 690, 658, 567. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.82 (с, 1 H, OH), 7.93–7.47 (м, 7 H, H^9 , H^{15} , H^{13} , H^6 , H^{11} , H^{12} , H^8), 6.81 (м, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 191.4 (д, C^7), 161.4 (д, $^3J(C^2,F^4) = 12.0$ Гц, C^2), 155.6 (дд, $^1J(C^4,F^4) = 260.2$ Гц, $^2J(C^4,F^5) = 14.3$ Гц, C^4), 144.4 (с, C^9), 143.4 (дд, $^1J(C^5,F^5) = 242.1$ Гц, $^2J(C^5,F^4) = 13.6$ Гц, C^5), 134.8 (с, C^{10}), 131.8 (с, C^{11}), 131.5 (кв, $^2J(C^{14},F^{16}) = 32.8$ Гц, C^{14}), 129.6 (с, C^{12}), 127.4 (кв, $^3J(C^{13},F^{16}) = 3.6$ Гц, C^{13}), 129.4 (кв, $^3J(C^{15},F^{16}) = 3.8$ Гц, C^{15}), 123.6 (кв, $^1J(C^{16},F^{16}) = 272.8$ Гц, C^{16}), 120.9 (с, C^8), 116.8 (дд, $^2J(C^6,F^5) = 18.6$ Гц, $^3J(C^6,F^4) = 3.3$ Гц, C^6), 115.2 (м, C^1), 107.0 (д, $^2J(C^3,F^4) = 19.4$ Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -61.1 (с, 3 F, F^{16}), -120.4 (м, 1 F, F^4), -145.6 (ддд, $J(F^5,F^4) = 22.5$ Гц, $J(F^5,H^6) = 10.6$ Гц, $J(F^5,H^3) = 6.8$ Гц, 1 F, F^5). Найдено, m/z : 327.0432 $[M-H]^+$ $C_{16}H_8F_5O_2$. Вычислено, m/z : 327.0439. Найдено, %: C 58.55; H 2.76. $C_{16}H_9F_5O_2$. Вычислено, %: C 58.72; H 2.80.

Общая методика взаимодействия 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами в присутствии p -TSA·H₂O (Метод А получения флаванонов 1)

К раствору 2-гидроксиацетофенона **4** (1.0 ммоль) в толуоле (5 мл) в толстостенной колбе Шленка в атмосфере аргона добавляли бензальдегид **5** (2.0 ммоль), p -TSA·H₂O (0.38 г, 2.0 ммоль), $MgSO_4$ (0.36 г, 3.0 ммоль) и герметично закрывали колбу завинчивающейся крышкой. Смесь перемешивали при 150 °С в течение 15 ч, затем остужали, разбавляли ацетоном (3 мл) и наносили на хроматографические пластины с закрепленным слоем силикагеля. Продукты реакции выделяли методом ТСХ, используя в качестве элюента смесь гексана и EtOAc. Для получения аналитически чистых образцов соединения **16ad**, **16ag**, **16ba**, **16bd**, **16bg** перекристаллизовали из метанола.

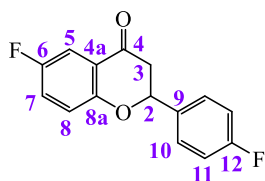
(*E*)-3-Бензилиден-6-фтор-2-фенилхроман-4-он (16aa)



Твердое вещество желтоватого цвета. Выход: 260 мг (79%); $R_f = 0.48$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 108.4–109.2 °С. ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3058, 3028, 1676, 1614, 1481, 1439, 1308, 1284, 1259, 1199, 1126, 1011, 978, 889, 821, 756, 746, 696, 548. Спектр ЯМР ^1H (600

МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.10 (с, 1 H, H^{13}), 7.55 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 8.3$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.1$ Гц, 1 H, H^5), 7.47–7.25 (м, 10 H, H^{10} , H^{11} , H^{12} , H^{15} , H^{16} , H^{17}), 7.10 (ддд, $J(\text{H}^7, \text{H}^8) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.1$ Гц, 1 H, H^7), 6.89 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.63 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.9 (м, C^4), 157.3 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 241.8$ Гц, C^6), 154.9 (м, C^{8a}), 140.0 (с, C^{13}), 137.5 (с, C^9), 133.7 (с, C^{14}), 131.5 (с, C^3), 129.9 (с, C^{15}), 129.8 (с, C^{17}), 128.8 (с, C^{11} , C^{16}), 128.7 (с, C^{12}), 127.5 (с, C^{10}), 123.4 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.4$ Гц, C^5), 122.5 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 6.7$ Гц, C^{4a}), 120.1 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.4$ Гц, C^8), 112.5 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.5$ Гц, C^7), 77.6 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –122.2 (м, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 330.1057 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FO}_2$. Вычислено, m/z : 330.1051.

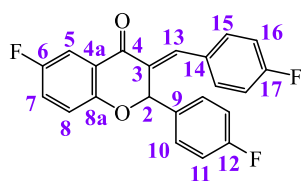
6-Фтор-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (1ab)



Был получен ранее [220]. Светло-желтое масло. Выход: 20 мг (8%); $R_f = 0.22$ (EtOAc/гексан, 1:10). ИК спектр (т. слой, ν , см^{-1}): 3076, 1695, 1608, 1514, 1483, 1437, 1369, 1304, 1273, 1228, 1161, 1122, 1061, 997, 903, 835, 768, 702, 592, 565, 538, 519, 478. Спектр ЯМР ^1H

(300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.56 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 8.2$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.2$ Гц, 1 H, H^5), 7.44 (м, 2 H, H^{10}), 7.22 (м, $J(\text{H}^7, \text{H}^8) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 7.7$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.2$ Гц, 1 H, H^7), 7.11 (м, 2 H, H^{11}), 7.02 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 5.43 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 13.1$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 3.1$ Гц, 1 H, H^2), 3.03 (дд, $J(\text{H}^3, \text{H}^{3'}) = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 13.1$ Гц, 1 H, H^3), 2.86 (дд, $J(\text{H}^{3'}, \text{H}^3) = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^{3'}, \text{H}^2) = 3.1$ Гц, 1 H, $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 190.9 (м, C^4), 162.4 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 247.9$ Гц, C^{12}), 157.5 (м, C^{8a}), 157.3 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 242.5$ Гц, C^6), 134.1 (д, C^9), 127.9 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.3$ Гц, C^{10}), 123.7 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.5$ Гц, C^5), 121.2 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 6.5$ Гц, C^{4a}), 119.7 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.4$ Гц, C^8), 115.8 (д, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{12}) = 21.7$ Гц, C^{11}), 112.0 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.4$ Гц, C^7), 79.0 (с, C^2), 44.2 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –113.8 (м, 1 F, F^{12}), –122.1 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^7) = 7.9$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 259.0568 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 259.0565.

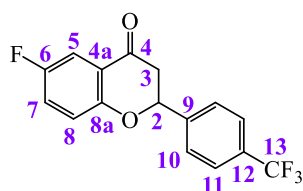
(E)-6-Фтор-3-(4-фторбензилиден)-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (16ab)



Белое твердое вещество. Выход: 30 мг (81%); $R_f = 0.40$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 126.9–127.2 °С. ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3072, 3063, 3051, 1676, 1601, 1506, 1481, 1439, 1298, 1281, 1257, 1223, 1159, 1130, 1016, 987, 949, 881, 831, 804, 773, 736,

592, 538, 490, 474. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.06 (с, 1 H, H^{13}), 7.57 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 8.2$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.2$ Гц, 1 H, H^5), 7.42 (м, 2 H, H^{15}), 7.25 (м, 2 H, H^{10}), 7.13 (ддд, $J(\text{H}^7, \text{H}^8) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.2$ Гц, 1 H, H^7), 7.10–7.01 (м, 4 H, H^{11} , H^{16}), 6.90 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.54 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.5 (с, C^4), 163.5 (д, $^1J(\text{C}^{17}, \text{F}^{17}) = 252.6$ Гц, C^{17}), 162.8 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 248.8$ Гц, C^{12}), 157.5 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 242.4$ Гц, C^6), 154.6 (с, C^{8a}), 138.9 (с, C^{13}), 133.3 (м, C^9), 132.0 (д, $^3J(\text{C}^{15}, \text{F}^{17}) = 8.5$ Гц, C^{15}), 131.2 (с, C^3), 129.8 (м, C^{14}), 129.4 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.4$ Гц, C^{10}), 123.6 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.5$ Гц, C^5), 122.5 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 6.6$ Гц, C^{4a}), 120.1 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.3$ Гц, C^8), 116.3–115.8 (м, C^{11} , C^{16}), 112.6 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.6$ Гц, C^7), 77.0 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –110.1 (м, 1 F, F^{12}), –113.5 (м, 1 F, F^{17}), –121.7 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^7) = 8.0$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 366.0867 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 366.0862.

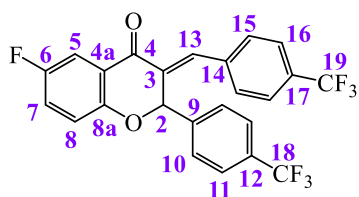
6-Фтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1ас)



Желтоватое твердое вещество. Выход: 50 мг (16%); $R_f = 0.30$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 70.8–73.9 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3072, 2929, 1697, 1622, 1483, 1437, 1421, 1327, 1273, 1238, 1167, 1126, 1068, 1018, 1003, 904, 839, 795, 708, 669, 648, 609, 544.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.73–7.52 (м, 5 H, H^{11} , H^{10} , H^5), 7.24 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 7.7$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.2$ Гц, 1 H, H^7), 7.05 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 5.52 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.5$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 3.6$ Гц, 1 H, H^2), 3.08–2.86 (м, 2 H, H^3 , H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 190.3 (м, C^4), 157.4 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 242.8$ Гц, C^6), 157.2 (м, C^{8a}), 142.2 (д, C^9), 130.8 (кв, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 32.6$ Гц, C^{12}), 126.2 (с, C^{10}), 125.8 (м, C^{11}), 123.8 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.6$ Гц, C^5), 123.7 (кв, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 272.2$ Гц, C^{13}), 121.2 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 6.5$ Гц, C^{4a}), 119.7 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.3$ Гц, C^8), 112.0 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.4$ Гц, C^7), 78.8 (с, C^2), 44.2 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –63.9 (с, 3 F, CF_3), –121.7 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^7) = 8.0$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 309.0536 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 309.0533.

(E)-6-Фтор-3-(4-(трифторметил)бензилиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (16ас)

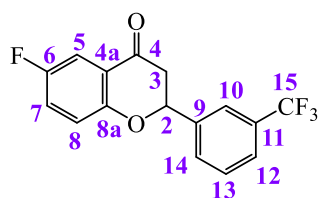


Белое твердое вещество. Выход: 360 мг (77%); $R_f = 0.53$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 94.6–95.3 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3070, 2935, 1674, 1618, 1485, 1440, 1412, 1327, 1261, 1236, 1173, 1128, 1068, 1016, 987, 895, 831, 746, 735, 721,

652, 598. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.15 (с, 1 H, H^{13}), 7.69–7.54 (м, 7 H, H^5 ,

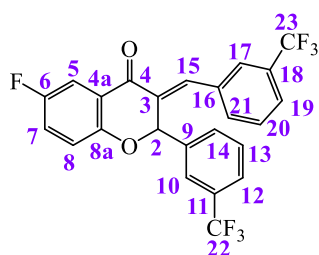
H¹⁵, H¹⁰, H¹¹), 7.37 (м, 2 H, H¹⁶), 7.17 (м, 1 H, H⁷), 6.95 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.1$ Гц, 1 H, H⁸), 6.58 (с, 1 H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 181.0 (м, C⁴), 157.5 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 243.1$ Гц, C⁶), 154.5 (с, C^{8a}), 141.2 (с, C⁹), 138.7 (с, C¹³), 136.8 (с, C¹⁴), 132.8 (с, C³), 132.1–130.6 (м, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{18}) \approx ^2J(\text{C}^{17}, \text{F}^{19}) = 32.8$ Гц, C¹², C¹⁷), 129.7 (с, C¹⁵), 127.7 (с, C¹⁰), 125.9 (м, C¹⁶), 125.8 (м, C¹¹), 124.0 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.6$ Гц, C⁵), 126.9–120.1 (м, $^1J(\text{C}^{19}, \text{F}^{19}) \approx ^1J(\text{C}^{18}, \text{F}^{18}) = 272.4$ Гц, C¹⁹, C¹⁸), 122.3 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 6.8$ Гц, C^{4a}), 120.2 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.3$ Гц, C⁸), 112.7 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.6$ Гц, C⁷), 76.7 (с, C²). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –64.1 (с, 3 F, CF₃), –64.3 (с, 3 F, CF₃), –121.1 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^7) = 7.9$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 466.0794 [M]⁺ C₂₄H₁₃F₇O₂. Вычислено, m/z: 466.0798.

6-Фтор-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1ag)



Твердое вещество желтоватого цвета. Выход: 22 мг (7%); $R_f = 0.32$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 93.6–98.6 °С. ИК спектр (KBr, ν, см^{–1}): 3080, 3047, 2971, 1687, 1618, 1487, 1439, 1381, 1331, 1277, 1211, 1157, 1117, 1076, 1061, 999, 918, 889, 835, 804, 698, 673, 572. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.76–7.53 (м, 5 H, H¹⁰, H¹², H¹³, H¹⁴, H⁵), 7.24 (м, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.2$ Гц, 1 H, H⁷), 7.06 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H⁸), 5.51 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.9$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 3.3$ Гц, 1 H, H²), 3.08–2.88 (м, $J(\text{H}^3, \text{H}^3') = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 12.9$ Гц, 2 H, H³, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 190.5 (с, C⁴), 157.7 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 242.8$ Гц, C⁶), 157.4 (с, C^{8a}), 139.6 (с, C⁹), 131.3 (кв, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{15}) = 32.6$ Гц, C¹¹), 129.5 (с, C¹³), 129.3 (с, C¹⁴), 125.7 (м, C¹²), 123.9 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.5$ Гц, C⁵), 123.8 (кв, $^1J(\text{C}^{15}, \text{F}^{15}) = 272.4$ Гц, C¹⁵), 123.0 (м, C¹⁰), 121.4 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 6.5$ Гц, C^{4a}), 119.9 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.4$ Гц, C⁸), 112.2 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.4$ Гц, C⁷), 79.1 (с, C²), 44.4 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –63.9 (с, 3 F, CF₃), –121.7 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^7) = 7.9$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 309.0536 [M–H]⁺ C₁₆H₉F₄O₂. Вычислено, m/z: 309.0533.

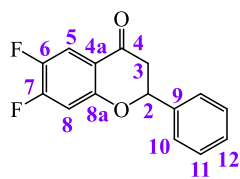
(E)-6-Фтор-3-(3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (16ag)



Светло-желтое масло. Выход: 270 мг (57%); $R_f = 0.52$ (EtOAc/гексан, 1:10). ИК спектр (т. слой, ν, см^{–1}): 3468, 1678, 1620, 1483, 1440, 1331, 1259, 1234, 1165, 1128, 1074, 1018, 920, 904, 827, 806, 733, 700, 656, 550, 519. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.14 (с, 1 H, H¹⁵), 7.73–7.36 (м, 9 H, H⁵, H¹⁷, H¹⁰, H¹², H¹⁹, H¹³, H¹⁴, H²⁰, H²¹), 7.15 (м, 1 H, H⁷), 6.93 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.1$ Гц, 1 H, H⁸), 6.55 (с, 1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 180.9 (с, C⁴), 157.6 (д,

$^1J(C^6, F^6) = 243.0$ Гц, C^6), 154.5 (с, C^{8a}), 138.8 (с, C^{15}), 138.4 (с, C^9), 134.2 (с, C^{16}), 132.4 (с, C^3), 132.2 (с, C^{21}), 131.9–131.0 (м, $^2J(C^{11}, F^{22}) \approx ^2J(C^{18}, F^{23}) = 32.7$ Гц, C^{11} , C^{18}), 130.5 (с, C^{14}), 129.5 (с, C^{13} , C^{20}), 127.0–120.3 (м, $^1J(C^{22}, F^{22}) \approx ^1J(C^{23}, F^{23}) = 272.5$ Гц, C^{22} , C^{23}), 126.5 (м, C^{12} , C^{19}), 125.9 (м, C^{17}), 124.2 (м, C^{10}), 124.0 (д, $^2J(C^5, F^6) = 24.6$ Гц, C^5), 122.3 (д, $^3J(C^{4a}, F) = 6.9$ Гц, C^{4a}), 120.2 (д, $^3J(C^8, F^6) = 7.4$ Гц, C^8), 112.7 (д, $^2J(C^7, F^6) = 23.6$ Гц, C^7), 76.9 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): –61.0 (с, 3 F, CF_3), –61.3 (с, 3 F, CF_3), –118.2 (тд, $J(F^6, H^5) \approx J(F^6, H^7) = 7.9$ Гц, $J(F^6, H^8) = 4.1$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 466.0806 $[M]^+$ $C_{24}H_{13}F_7O_2$. Вычислено, m/z : 466.0798.

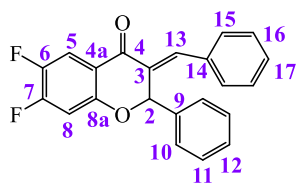
6,7-Дифтор-2-фенилхроман-4-он (1ba)



Желтоватое твердое вещество. Выход: 26 мг (10%); $R_f = 0.35$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 69.4 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3367, 3063, 3034, 2922, 1697, 1628, 1597, 1500, 1448, 1354, 1281, 1236, 1194, 1146, 1057, 1026, 991, 903, 891, 816, 750, 698, 684, 619, 563, 500.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.70 (т, 1 H, H^5), 7.43–7.38 (м, 5 H, H^{10} , H^{11} , H^{12}), 6.86 (дд, $J(H^8, F^7) = 10.7$ Гц, $J(H^8, F^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H^8), 5.46 (дд, $J(H^2, H^3) = 13.1$ Гц, $J(H^2, H^{3'}) = 3.0$ Гц, 1 H, H^2), 3.06 (дд, $J(H^3, H^{3'}) = 17.1$ Гц, $J(H^3, H^2) = 13.1$ Гц, 1 H, H^3), 2.88 (дд, $J(H^{3'}, H^3) = 17.1$ Гц, $J(H^{3'}, H^2) = 3.0$ Гц, 1 H, $H^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 189.8 (с, C^4), 158.3 (дд, $^3J(C^{8a}, F^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 155.3 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 259.4$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 14.9$ Гц, C^7), 146.1 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 246.0$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 13.7$ Гц, C^6), 137.9 (с, C^9), 129.0 (с, C^{12}), 128.8 (с, C^{10}), 126.0 (с, C^{11}), 117.1 (м, C^{4a}), 114.4 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 18.7$ Гц, C^5), 107.0 (д, $^2J(C^8, F^7) = 20.4$ Гц, C^8), 80.3 (с, C^2), 43.9 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): –121.6 (м, 1 F, F^7), –142.9 (м, $J(F^6, F^7) = 21.8$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.8$ Гц, $J(F^6, H^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 259.0563 $[M-H]^+$ $C_{15}H_9F_2O_2$. Вычислено, m/z : 259.0565.

(E)-3-Бензилиден-6,7-дифтор-2-фенилхроман-4-он (16ba)

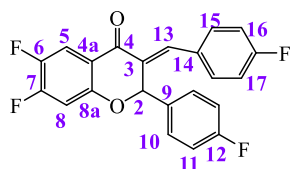


Бесцветное твердое вещество. Выход: 270 мг (77%); $R_f = 0.53$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 136.1–137.2 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3423, 3074, 3059, 3030, 1676, 1624, 1612, 1574, 1493, 1446, 1373, 1288, 1246, 1174, 1140, 1117, 1074, 974, 893, 871, 804, 742,

696, 619, 530, 490. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.10 (с, 1 H, H^{13}), 7.69 (т, 1 H, H^5), 7.44–7.24 (м, 10 H, H^{10} , H^{11} , H^{12} , H^{15} , H^{16} , H^{17}), 6.73 (дд, $J(H^8, F^7) = 10.6$ Гц, $J(H^8, F^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H^8), 6.63 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 180.8 (с, C^4), 155.7 (дд, $^3J(C^{8a}, F^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 155.3 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 259.2$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 14.9$ Гц, C^7), 146.1 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 245.4$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 13.5$ Гц, C^6), 140.3 (с, C^{13}), 137.3 (с, C^9), 133.6 (с, C^{14}), 131.1 (с, C^3), 129.9 (с, C^{17}), 129.9 (с, C^{15}), 128.9 (с, C^{11} , C^{12}), 128.8 (с, C^{16}), 127.5 (с,

C¹⁰), 118.4 (м, C^{4a}), 115.0 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 18.8$ Гц, C⁵), 107.5 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 20.2$ Гц, C⁸), 78.3 (с, C²). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -122.2 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.8$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^8) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx 10$ Гц, 1 F, F⁷), -142.9 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 10$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 347.0875 [M-H]⁺ C₂₂H₁₃F₂O₂. Вычислено, m/z: 347.0878.

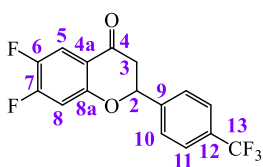
(E)-6,7-Дифтор-3-(4-фторбензилиден)-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (16bb)



Желтоватое твердое вещество. Выход: 290 мг (75%); $R_f = 0.44$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 158.9 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3415, 3080, 1678, 1626, 1603, 1508, 1446, 1373, 1290, 1242, 1227, 1159, 1144, 1119, 1093, 987, 918, 839, 827, 808, 798, 771, 598,

573, 503, 491, 474. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.04 (с, 1 H, H¹³), 7.69 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.5$ Гц, 1 H, H⁵), 7.45 (м, 2 H, H¹⁵), 7.28 (м, 2 H, H¹⁰), 7.05 (м, 4 H, H¹¹, H¹⁶), 6.71 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 10.5$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H⁸), 6.54 (с, 1 H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 180.4 (с, C⁴), 163.5 (д, $^1J(\text{C}^{17}, \text{F}^{17}) = 252.8$ Гц, C¹⁷), 162.9 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 249.2$ Гц, C¹²), 155.5 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 259.8$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 14.9$ Гц, C⁷), 155.3 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.1$ Гц, C^{8a}), 146.3 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 245.9$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.5$ Гц, C⁶), 139.1 (с, C¹³), 133.0 (с, C⁹), 132.0 (д, $^3J(\text{C}^{15}, \text{F}^{17}) = 8.5$ Гц, C¹⁵), 130.6 (с, C³), 129.7 (с, C¹⁴), 129.4 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.4$ Гц, C¹⁰), 118.2 (с, C^{4a}), 116.1 (д, C¹¹), 116.0 (д, C¹⁶), 115.0 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 18.8$ Гц, C⁵), 107.4 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 20.3$ Гц, C⁸), 77.6 (с, C²). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -108.5 (м, 1 F, F¹⁷), -111.6 (м, 1 F, F¹²), -123.1 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.7$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^8) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx 10$ Гц, 1 F, F⁷), -143.9 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.7$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 384.0770 [M]⁺ C₂₂H₁₂F₄O₂. Вычислено, m/z: 384.0768.

6,7-Дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1bc)

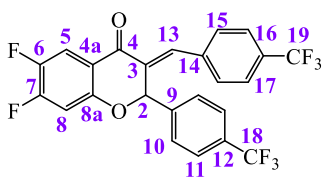


Желтоватое масло. Выход: 26 мг (8%); $R_f = 0.33$ (EtOAc/гексан, 1:10).

ИК спектр (т. слой, ν, см⁻¹): 3467, 3064, 2929, 1697, 1628, 1599, 1500, 1450, 1327, 1282, 1238, 1169, 1128, 1068, 1018, 999, 906, 843, 818, 756, 667, 559, 505. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.73–7.67 (м,

5 H, H⁵, H¹⁰), 7.57 (м, 2 H, H¹¹), 6.88 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 10.5$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H⁸), 5.54 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.5$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 3.6$ Гц, 1 H, H²), 3.06–2.87 (м, $J(\text{H}^3, \text{H}^{3'}) = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 12.5$ Гц, $J(\text{H}^{3'}, \text{H}^2) = 3.6$ Гц, 2 H, H³, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 189.0 (с, C⁴), 158.0 (м, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 155.4 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 260.0$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 14.9$ Гц, C⁷), 146.2 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 246.5$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.6$ Гц, C⁶), 141.8 (м, C⁹), 131.1 (кв, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 32.7$ Гц, C¹²), 126.2 (с, C¹⁰), 125.8 (м, C¹¹), 123.8 (кв, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 272.3$ Гц, C¹³), 117.1 (м, C^{4a}), 114.5 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 18.8$ Гц, C⁵), 107.1 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 20.5$ Гц, C⁸), 79.4 (с, C²), 43.9 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -64.0 (с, 3 F, CF₃), -

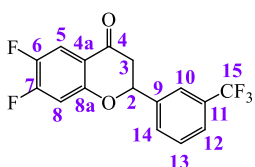
124.1 (м, $J(F^7, F^6) = 21.8$ Гц, 1 F, F^7), -145.2 (м, $J(F^6, F^7) = 21.8$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.8$ Гц, $J(F^6, H^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 328.0515 $[M]^+$ $C_{16}H_9F_5O_2$. Вычислено, m/z : 328.0517.



(*E*)-6,7-Дифтор-3-(4-(трифторметил)бензилиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (16bc)

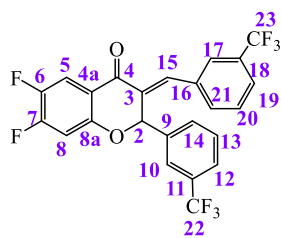
Белое твердое вещество. Выход: 360 мг (75%); $R_f = 0.61$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 111.0–116.7 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3437, 3076, 2928, 2854, 1680, 1628, 1599, 1504, 1450, 1323, 1286, 1246, 1173, 1126, 1119, 1068, 1016, 989, 885, 829, 771, 746, 569, 507, 449. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.12 (с, 1 H, H^{13}), 7.73–7.61 (м, 5 H, H^5 , H^{10} , H^{11}), 7.54 (м, 2 H, H^{15}), 7.34 (м, 2 H, H^{16}), 6.76 (дд, $J(H^8, F^7) = 10.4$ Гц, $J(H^8, F^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.57 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 179.9 (с, C^4), 155.7 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 260.7$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 14.9$ Гц, C^7), 155.4 (дд, $^3J(C^{8a}, F^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 146.5 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 246.8$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 13.5$ Гц, C^6), 140.9 (м, C^9), 139.0 (с, C^{13}), 136.7 (м, C^{14}), 132.3 (с, C^3), 132.3–130.8 ($^2J(C^{12}, F^{18}) \approx ^2J(C^{17}, F^{19}) = 32.8$ Гц, C^{12} , C^{17}), 129.7 (с, C^{15}), 127.7 (с, C^{10}), 126.1 (м, C^{11}), 125.9 (м, C^{16}), 123.5 (м, $^1J(C^{19}, F^{19}) \approx ^1J(C^{18}, F^{18}) = 272.5$ Гц, C^{18} , C^{19}), 118.1 (м, C^{4a}), 115.2 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 18.9$ Гц, C^5), 107.6 (д, $^2J(C^8, F^7) = 20.4$ Гц, C^8), 77.3 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -61.1 (с, 1 F, CF_3), -61.3 (с, 1 F, CF_3), -120.7 (м, $J(F^7, F^6) = 21.7$ Гц, $J(F^7, H^8) \approx J(F^7, H^5) \approx 10$ Гц, 1 F, F^7), -141.7 (м, $J(F^6, F^7) = 21.7$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.8$ Гц, $J(F^6, H^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 484.0700 $[M]^+$ $C_{24}H_{12}F_8O_2$. Вычислено, m/z : 484.0704.

6,7-Дифтор-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1bg)



Желтоватое масло. Выход: 50 мг (16%); $R_f = 0.24$ (EtOAc/гексан, 1:10). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 3369, 3064, 2928, 1697, 1630, 1599, 1502, 1448, 1353, 1329, 1281, 1238, 1169, 1146, 1128, 1074, 999, 895, 825, 804, 702, 559, 511. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.74–7.56 (м, 5 H, H^5 , H^{10} , H^{12} , H^{13} , H^{14}), 6.89 (дд, $J(H^8, F^7) = 10.7$ Гц, $J(H^8, F^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H^8), 5.54 (дд, $J(H^2, H^3) = 12.9$ Гц, $J(H^2, H^3) = 3.4$ Гц, 1 H, H^2), 3.08–2.88 (м, $J(H^3, H^3') = 17.0$ Гц, $J(H^3, H^2) = 12.9$ Гц, $J(H^3, H^2) = 3.4$ Гц, 2 H, H^3 , H^3'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 189.1 (с, C^4), 157.9 (д, $^3J(C^{8a}, F^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 155.4 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 260.0$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 14.9$ Гц, C^7), 146.2 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 246.5$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 13.6$ Гц, C^6), 138.9 (с, C^9), 131.2 (кв, $^2J(C^{11}, F^{15}) = 32.8$ Гц, C^{11}), 129.4 (с, C^{13}), 129.2 (с, C^{14}), 125.7 (м, C^{12}), 123.7 (кв, $^1J(C^{15}, F^{15}) = 272.5$ Гц, C^{15}), 122.8 (м, C^{10}), 117.0 (м, C^{4a}), 114.5 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 18.7$ Гц, C^5), 107.0 (д, $^2J(C^8, F^7) = 20.5$ Гц, C^8), 79.4 (с, C^2), 44.0 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -61.0 (с, 3 F, CF_3), -121.1 (м, $J(F^7, F^6) = 21.8$ Гц, $J(F^7, H^8) \approx J(F^7, H^5) \approx 10$ Гц, 1 F, F^7),

–142.2 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.7$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z: 327.0435 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z: 327.0439.



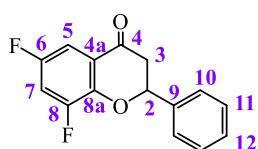
(E)-6,7-Дифтор-3-(3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (16bg)

Желтоватое твердое вещество. Выход: 340 мг (70%); $R_f = 0.43$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 60.7 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3066, 1678, 1628, 1502, 1448, 1331, 1288, 1242, 1169, 1130, 1076, 972, 897, 823, 789, 700, 660, 534. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.13 (с, 1 H, H^{15}), 7.75–7.49 (м, 8 H, H^5 , H^{10} , H^{12} , H^{17} , H^{19} , H^{13} , H^{14} , H^{20}), 7.35 (м, 1 H, H^{21}), 6.76 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 10.4$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.55 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.9 (с, C^4), 155.9 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 260.7$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 14.9$ Гц, C^7), 155.4 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.1$ Гц, C^{8a}), 146.5 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 246.6$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.5$ Гц, C^6), 139.2 (с, C^{15}), 138.3 (с, C^9), 134.2 (с, C^{16}), 132.2–131.0 (м, C^{11} , C^{18}), 131.9 (с, C^3), 129.8 (с, C^{13}), 129.7 (с, C^{20}), 128.0–119.3 (м, $^1J(\text{C}^{22}, \text{F}^{22}) \approx ^1J(\text{C}^{23}, \text{F}^{23}) = 272.5$ Гц, C^{22} , C^{23}), 126.7 (м, C^{12}), 126.6 (м, C^{19}), 126.3 (м, C^{17}), 124.3 (м, C^{10}), 118.2 (м, C^{4a}), 115.3 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 18.9$ Гц, C^5), 107.7 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 20.4$ Гц, C^8), 77.6 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –62.0 (с, 3 F, CF_3), –61.3 (с, 3 F, CF_3), –120.7 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.8$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^8) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx 10$ Гц, 1 F, F^7), –141.7 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z: 484.0702 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{O}_2$. Вычислено, m/z: 484.0704.

Общая методика взаимодействия (триизопропилсилил)этинилфенолов 105 с бензальдегидами в присутствии $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Метод В получения флаванонов 1).

К раствору алкинилфенолов **105c-f** (0.5 ммоль) в толуоле (5 мл) в толстостенной колбе Шленка в токе аргона добавляли бензальдегид **5** (1.5 ммоль для **105c,d**; 2.2 ммоль для **105e,f**), $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.19 г, 1.0 ммоль для **105c,d**; 0.38 г, 2.0 ммоль для **105e,f**), MgSO_4 (0.18 г, 1.5 ммоль для **105c,d**; 0.36 г, 3.0 ммоль для **105e,f**) и герметично закрывали колбу завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 150 °C в течение 15 ч, затем охлаждали до к. т., разбавляли ацетоном (3 мл) и наносили на хроматографические пластины с закрепленным слоем силикагеля. Продукты реакции выделяли методом ТСХ, используя в качестве элюента смесь гексана и EtOAc

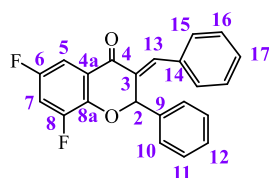
6,8-Дифтор-2-фенилхроман-4-он (1ca)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 36 мг (28%); $R_f = 0.79$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 99.7 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3082, 3041, 2926, 1695, 1628, 1593, 1491, 1352, 1280, 1250, 1101, 1057,

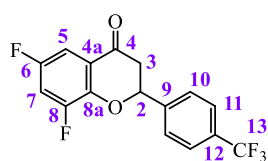
1003, 901, 877, 793, 760, 698, 584. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.47–7.46 (м, 2 H, H^{10}), 7.44–7.41 (м, 2 H, H^{11}), 7.39–7.38 (м, 2 H, H^{12} , H^5), 7.09 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^7, \text{F}^8) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.0$ Гц, 1 H, H^7), 5.52 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 13.0$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 3.0$ Гц, 1 H, H^2), 3.12 (дд, $J(\text{H}^3, \text{H}^3') = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 13.0$ Гц, 1 H, H^3), 2.96 (дд, $J(\text{H}^3', \text{H}^3) = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3', \text{H}^2) = 3.0$ Гц, 1 H, H^3'). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 189.9 (т, C^4), 155.7 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 245.0$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^8) = 9.6$ Гц, C^6), 151.6 (дд, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.4$ Гц, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 11.1$ Гц, C^8), 146.5 (дд, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 11.6$ Гц, C^{8a}), 137.6 (с, C^9), 128.9 (с, C^{12}), 128.8 (с, C^{10}), 126.0 (с, C^{11}), 122.5 (дд, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 7.4$ Гц, C^{4a}), 110.9 (дд, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 28.0$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 21.3$ Гц, C^7), 107.2 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 23.1$ Гц, C^5), 80.3 (с, C^2), 44.3 (м, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –116.2 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 7.9$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 3.0$ Гц, 1 F, F^6), –127.2 (дм, $J(\text{F}^8, \text{H}^7) \approx 10$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 259.0565 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 259.0566.

(E)-3-Бензилиден-6,8-дифтор-2-фенилхроман-4-он (16са)



Светло-желтое масло. Выход: 57 мг (33%); $R_f = 0.67$ (EtOAc/гексан, 1:10). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 3088, 2943, 2864, 1678, 1608, 1489, 1448, 1333, 1292, 1248, 1213, 1184, 1120, 1078, 1049, 1003, 891, 862, 779, 764, 696, 538. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.13 (с, 1 H, H^{13}), 7.49–7.45 (м, 2 H, H^{10}), 7.38–7.25 (м, 9 H, H^5 , $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.96 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^8) = 10.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 8.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.0$ Гц, 1 H, H^7), 6.73 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.0 (м, C^4), 155.9 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 244.6$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^8) = 9.7$ Гц, C^6), 151.9 (дд, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 252.2$ Гц, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 11.1$ Гц, C^8), 143.6 (дд, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 11.7$ Гц, C^{8a}), 140.9 (с, C^{13}), 136.9 (с, C^9), 133.4 (с, C^{14}), 131.2 (с, C^3), 130.1 (с, C^{17}), 129.9 (с, C^{15}), 128.9 (с, C^{12} , C^{16}), 128.8 (с, C^{11}), 127.2 (с, C^{10}), 123.8 (дд, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 7.7$ Гц, C^{4a}), 110.6 (дд, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 27.9$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 21.3$ Гц, C^7), 107.8 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 23.2$ Гц, C^5), 78.2 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –118.9 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 8.2$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 3.0$ Гц, 1 F, F^6), –131.6 (дм, $J(\text{F}^8, \text{H}^7) \approx 10$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 348.0955 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 348.0956.

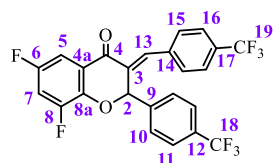
6,8-Дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1сс)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 49 мг (30%); $R_f = 0.35$ (гексан, 10 раз); т. пл. 130.3–131.2 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3421, 3099, 2924, 1691, 1624, 1493, 1473, 1421, 1356, 1327, 1280, 1171, 1130, 1099, 1068, 1004, 906, 875, 841, 598. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.71–7.59 (м, 4 H, H^{10} , H^{11}), 7.38 (дм, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.0$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^8) = 2.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.12 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^7, \text{F}^8) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.0$ Гц, 1 H, H^7), 5.59 (дд,

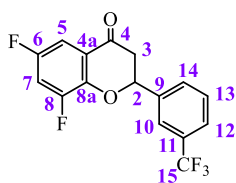
$J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.2$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 3.6$ Гц, 1 H, H^2), 3.14–2.95 (м, $J(\text{H}^3, \text{H}^{3'}) = 17.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 12.2$ Гц, 2 H, H^3 , $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 189.1 (с, C^4), 155.9 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 245.7$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^8) = 9.5$ Гц, C^6), 151.6 (дд, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.7$ Гц, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 10.9$ Гц, C^8), 146.1 (дд, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 11.6$ Гц, C^{8a}), 141.6 (д, C^9), 131.1 (кв, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 32.8$ Гц, C^{12}), 126.2 (с, C^{10}), 125.9 (м, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{13}) = 7.5$ Гц, C^{11}), 123.7 (кв, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 272.3$ Гц, C^{13}), 122.5 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 6.5$ Гц, C^{4a}), 111.1 (дд, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 27.9$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 21.2$ Гц, C^7), 107.3 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 23.3$ Гц, C^5), 79.4 (с, C^2), 44.3 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –61.0 (с, 3 F, CF_3), –115.5 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 7.9$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 3.0$ Гц, 1 F, F^6), –127.2 (дм, $J(\text{F}^8, \text{H}^7) = 10.0$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{F}^6) = 3.0$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{H}^5) = 2.0$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 328.0518 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 328.0517.

(E)-6,8-Дифтор-3-(4-(трифторметил)бензилиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (16сс)



Светло-желтое твердое вещество; Выход: 94 мг (39%); $R_f = 0.50$ (гексан, 10 раз); т. пл. 98.1 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3099, 2927, 1676, 1614, 1489, 1325, 1248, 1169, 1124, 1070, 1051, 1016, 895, 870, 823, 750, 658, 602. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.16 (с, 1 H, H^{13}), 7.66–7.57 (м, 6 H, H^{15} , H^{11} , H^{10}), 7.38–7.35 (м, 3 H, H^5 , H^{16}), 7.02 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^8) = 10.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.0$ Гц, 1 H, H^7), 6.65 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.1 (м, C^4), 156.3 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 245.8$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^8) = 9.6$ Гц, C^6), 151.9 (дд, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.0$ Гц, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 11.1$ Гц, C^8), 143.3 (дд, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 11.8$ Гц, C^{8a}), 140.5 (д, C^9), 139.6 (с, C^{13}), 136.5 (д, C^{14}), 132.4 (с, C^3), 132.2–131.0 (м, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{18}) \approx ^2J(\text{C}^{17}, \text{F}^{19}) = 32.8$ Гц, C^{12} , C^{17}), 129.7 (с, C^{15}), 127.5 (с, C^{10}), 126.2 (м, $^3J(\text{C}^{16}, \text{F}^{19}) = 7.5$ Гц, C^{16}), 125.9 (м, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{18}) = 7.6$ Гц, C^{11}), 126.8–120.2 (м, $^1J(\text{C}^{19}, \text{F}^{19}) \approx ^1J(\text{C}^{18}, \text{F}^{18}) = 272.4$ Гц, C^{19} , C^{18}), 123.5 (дд, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 7.9$ Гц, C^{4a}), 111.2 (дд, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 27.9$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 21.2$ Гц, C^7), 108.1 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 23.4$ Гц, C^5), 77.3 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –64.1 (с, 3 F, CF_3), –64.3 (с, 3 F, CF_3), –117.7 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 8.0$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 3.3$ Гц, 1 F, F^6), –131.1 (дм, $J(\text{F}^8, \text{H}^7) \approx 10$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 484.0702 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 484.0704.

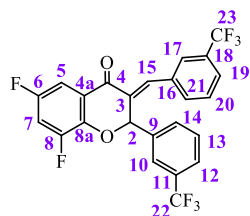
6,8-Дифтор-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1сг)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 28 мг (17%); $R_f = 0.44$ (EtOAc/гексан, 1:10; 2 раза); т. пл. 109.0 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3093, 3045, 1693, 1626, 1597, 1489, 1456, 1352, 1333, 1259, 1246, 1167, 1118, 1076, 1005, 902, 872, 804, 700, 658, 580. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.75–7.54 (м, 4 H, H^{10} , H^{12} , H^{14} , H^{13}), 7.40 (дм, $J(\text{H}^6, \text{F}^5) = 7.9$ Гц,

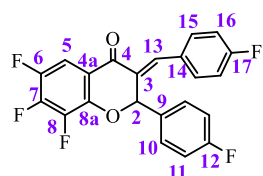
$J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.0$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^8) = 2.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.12 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 8.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^8) = 10.1$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.0$ Гц, 1 H, H^7), 5.54 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.8$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 3.3$ Гц, 1 H, H^2), 3.15–2.95 (м, $J(\text{H}^3, \text{H}^{3'}) = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 12.8$ Гц, 2 H, H^3 , $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 189.2 (м, C^4), 155.9 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 245.7$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^8) = 9.6$ Гц, C^6), 151.5 (дд, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.6$ Гц, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 11.1$ Гц, C^8), 146.2 (дд, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 11.6$ Гц, C^{8a}), 138.7 (д, C^9), 131.2 (кв, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{15}) = 33.2$ Гц, C^{11}), 129.4 (с, C^{13}), 129.3 (с, C^{14}), 125.8 (м, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{15}) = 7.3$ Гц, C^{12}), 123.7 (кв, $^1J(\text{C}^{15}, \text{F}^{15}) = 272.4$ Гц, C^{15}), 122.8 (м, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{15}) = 7.5$ Гц, C^{10}), 122.5 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 7.6$ Гц, C^{4a}), 111.2 (дд, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 27.9$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 21.2$ Гц, C^7), 107.4 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 23.2$ Гц, C^5), 79.6 (с, C^2), 44.4 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –64.0 (с, 3 F, CF_3), –118.5 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 7.9$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 3.0$ Гц, 1 F, F^6), –130.1 (дм, $J(\text{F}^8, \text{H}^7) = 10.0$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{F}^6) = 3.0$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{H}^5) = 2.0$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 328.0522 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 328.0517.

(E)-6,8-Дифтор-3-(3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (16cg)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 194 мг (80%); $R_f = 0.83$ (EtOAc/гексан, 1:10; 2 раза); т. пл. 121.3–122.9 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3467, 3099, 1684, 1624, 1487, 1437, 1354, 1327, 1244, 1192, 1167, 1120, 1070, 1001, 902, 868, 808, 700, 658, 536. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.17 (с, 1 H, H^{15}), 7.73–7.47 (м, 7 H, H^{17} , H^{21} , H^{19} , H^{10} , H^{12} , H^{14} , H^{20}), 7.39–7.36 (м, 2 H, H^5 , H^{13}), 7.02 (м, $J(\text{H}^7, \text{F}^8) \approx J(\text{H}^7, \text{F}^6) = 7.9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.0$ Гц, 1 H, H^7), 6.64 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.0 (м, C^4), 156.3 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 245.8$ Гц, $^3J(\text{C}^6, \text{F}^8) = 9.7$ Гц, C^6), 151.9 (дд, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.0$ Гц, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 11.1$ Гц, C^8), 143.2 (дд, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 11.8$ Гц, C^{8a}), 139.7 (с, C^{15}), 137.8 (с, C^9), 133.9 (с, C^{16}), 132.2 (д, C^{21}), 132.1–131.1 (м, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{22}) \approx ^2J(\text{C}^{18}, \text{F}^{23}) = 31.8$ Гц, C^{11} , C^{18}), 131.9 (с, C^3), 129.3 (д, C^{14}), 129.7 (с, C^{20}), 129.6 (с, C^{13}), 126.7 (м, $^3J(\text{C}^{19}, \text{F}^{23}) \approx 7$ Гц, C^{19}), 126.6 (м, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{22}) \approx 7$ Гц, C^{12}), 126.2 (м, $^3J(\text{C}^{17}, \text{F}^{23}) \approx 7.3$ Гц, C^{17}), 126.4–120.0 (м, $^1J(\text{C}^{22}, \text{F}^{22}) \approx ^1J(\text{C}^{23}, \text{F}^{23}) = 272.7$ Гц, C^{22} , C^{23}), 123.5 (дд, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 7.9$ Гц, C^{4a}), 111.2 (дд, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 27.8$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 21.2$ Гц, C^7), 108.1 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 23.4$ Гц, C^5), 77.4 (с, C^2). ^{19}F Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –64.1 (с, 3 F, CF_3), –64.4 (с, 3 F, CF_3), –117.7 (тд, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 8.2$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 3.4$ Гц, 1 F, F^6), –131.2 (дм, $J(\text{F}^8, \text{H}^7) \approx 10$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 484.0699 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 484.0704.

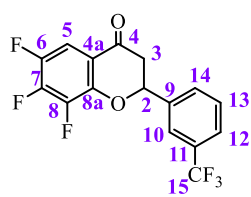
(E)-6,7,8-трифтор-3-(4-фторбензилиден)-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (16db)



Белое твердое вещество. Выход: 117 мг (58%); $R_f = 0.72$ (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 198.4–199.1 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}):

3080, 1680, 1632, 1603, 1508, 1483, 1379, 1333, 1236, 1161, 1124, 1057, 999, 868, 806. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.00 (с, 1 H, H^{13}), 7.51 (м, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 10.0$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 8.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.43 (дд $J(\text{H}^{15}, \text{F}^{17}) = 8.3$ Гц, $J(\text{H}^{15}, \text{H}^{16}) = 5.2$ Гц, 2 H, H^{15}), 7.25–7.20 (м, 2 H, H^{10}), 7.10–7.03 (м, 4 H, H^{11} , H^{16}), 6.65 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.7 (с, C^4), 163.5 (д, $^1J(\text{C}^{17}, \text{F}^{17}) = 253.2$ Гц, C^{17}), 163.0 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 249.6$ Гц, C^{12}), 146.0 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 247.7$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 11.2$ Гц, C^6), 145.0 (ддд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.3$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 17.3$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 12.5$ Гц, C^7), 144.4 (дм, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 6.5$ Гц, C^{8a}), 141.2 (дм, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.5$ Гц, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 12.0$ Гц, C^8), 140.1 (с, C^{13}), 132.3 (д, C^9), 132.0 (д, $^3J(\text{C}^{15}, \text{F}^{17}) = 8.7$ Гц, C^{15}), 130.2 (с, C^3), 129.3 (д, C^{14}), 129.2 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.5$ Гц, C^{10}), 117.6 (м, $J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 5.8$ Гц, C^{4a}), 116.4–116.1 (м, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{12}) \approx ^2J(\text{C}^{16}, \text{F}^{17}) = 21.9$ Гц, C^{11} , C^{16}), 108.7 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.2$ Гц, C^5), 78.2 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –109.4 (м, $J(\text{F}^{17}, \text{H}^{15}) = 8.4$ Гц, 1 F, F^{17}), –112.7 (м, 1 F, F^{12}), –142.6 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.2$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.8$ Гц, 1 F, F^6), –148.1 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.2$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^8) = 18.8$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.1$ Гц, 1 F, F^7), –154.7 (д, $J(\text{F}^8, \text{F}^7) = 18.7$ Гц, 1 F, F^8). Найдено, m/z : 402.0668 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 402.0674.

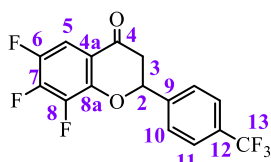
6,7,8-трифтор-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1dg)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 12 мг (7%); $R_f = 0.78$ (EtOAc/гексан, 1:10, 2 раза); т. пл. 65.9 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3062, 2926, 1703, 1637, 1522, 1487, 1420, 1371, 1331, 1275, 1205, 1167, 1122, 1076, 1026, 897, 806, 740, 700, 665, 605.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.73–7.49 (м, 5 H, H^{10} , H^{12} , H^{14} , H^{13} , H^5), 5.60 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.8$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 3.4$ Гц, 1 H, H^2), 3.15–2.94 (м, $J(\text{H}^3, \text{H}^{3'}) = 17.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 12.8$ Гц, $J(\text{H}^{3'}, \text{H}^2) = 3.5$ Гц, 2 H, H^3 , $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 188.1 (с, C^4), 147.2 (дм, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 9.0$ Гц, C^{8a}), 146.0 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 248.2$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 11.1$ Гц, C^6), 145.1 (ддд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.6$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 17.3$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 12.6$ Гц, C^7), 141.0 (дм, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 255.1$ Гц, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 12.1$ Гц, C^8), 138.3 (с, C^9), 131.2 (кв, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{15}) = 32.6$ Гц, C^{11}), 129.5 (с, C^{14}), 129.3 (м, C^{13}), 125.9 (кв, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{15}) = 3.7$ Гц, C^{12}), 123.5 (кв, $^1J(\text{C}^{15}, \text{F}^{15}) = 272.5$ Гц, C^{15}), 122.7 (кв, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{15}) = 3.8$ Гц, C^{10}), 116.3 (м, C^{4a}), 108.1 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 18.8$ Гц, C^5), 80.1 (с, C^2), 44.2 (д, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –63.7 (с, 3 F, CF_3), –142.1 (дддд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.5$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 2.0$ Гц, 1 F, F^6), –147.3 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.3$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^8) = 18.6$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.2$ Гц, 1 F, F^7), –153.1 (дт, $J(\text{F}^8, \text{F}^7) = 18.5$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{F}^6) \approx J(\text{F}^8, \text{H}^5) = 2.1$ Гц 1 F, F^8). Найдено, m/z : 346.0418 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 346.0423.

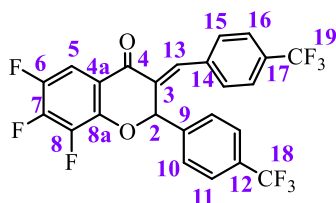
6,7,8-трифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1dc)



Твердое вещество желтоватого цвета. Выход: 45 мг (26%); $R_f = 0.24$ (EtOAc/гексан, 1:9); т. пл. 94.0 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3063, 2912, 1705, 1637, 1520, 1487, 1371, 1325, 1169, 1122, 1068, 1018, 908, 842, 825. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.72–

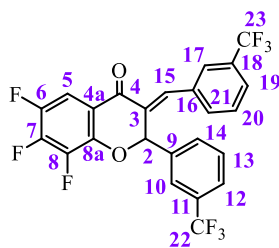
7.58 (м, 4 H, H^{10} , H^{11}), 7.54 (м, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 10.0$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 8.1$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^8) = 2.4$ Гц, 1 H, H^5), 5.62 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.2$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 3.8$ Гц, 1 H, H^2), 3.14–2.96 (м, $J(\text{H}^3, \text{H}^{3'}) = 17.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 12.0$ Гц, 2 H, H^3 , $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 188.1 (с, C^4), 147.2 (дм, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 8.9$ Гц, C^{8a}), 146.0 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 249.3$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 11.1$ Гц, C^6), 145.1 (ддд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.7$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 17.5$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 11.8$ Гц, C^7), 141.1 (с, C^9), 141.1 (дм, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 255.5$ Гц, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 12.2$ Гц, C^8), 131.2 (кв, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 33.3$ Гц, C^{12}), 126.2 (с, C^{10}), 125.9 (м, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{13}) = 7.5$ Гц, C^{11}), 123.6 (кв, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 272.3$ Гц, C^{13}), 121.0 (с, C^{4a}), 116.4 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.1$ Гц, C^5), 80.1 (с, C^2), 44.1 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –61.0 (с, 3 F, CF_3), –139.2 (дддд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.3$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.6$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 2.0$ Гц, 1 F, F^6), –144.4 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.4$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^8) = 18.6$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.2$ Гц, 1 F, F^7), –150.4 (дт, $J(\text{F}^8, \text{F}^7) = 18.6$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{F}^6) \approx J(\text{F}^8, \text{H}^5) = 2.2$ Гц 1 F, F^8). Найдено, m/z : 345.0344 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_6\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 345.0345.

(E)-6,7,8-трифтор-3-(4-(трифторметил)бензилиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)-хроман-4-он (16dc)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 12 мг (48%); $R_f = 0.55$ (EtOAc/гексан, 1:9); т. пл. 95.5 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 2929, 1682, 1614, 1518, 1483, 1385, 1323, 1173, 1132, 1070, 1059, 1003, 825. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.16 (с, 1 H, H^{13}), 7.64 (м, 4 H, H^{10} , H^{15}), 7.57 (м, 2 H, H^{11}), 7.51 (м, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 10.0$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 8.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.34 (м, 2 H, H^{16}), 6.68 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.2 (с, C^4), 146.3 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 249.2$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 10.7$ Гц, C^6), 145.2 (ддд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 262.0$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 17.3$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 11.9$ Гц, C^7), 144.6 (дм, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 9.0$ Гц, C^{8a}), 141.3 (дм, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 253.3$ Гц, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 12.1$ Гц, C^8), 140.3 (с, C^9), 139.8 (с, C^{13}), 136.5 (с, C^{14}), 132.4–131.2 (м, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{18}) \approx ^2J(\text{C}^{17}, \text{F}^{19}) = 33.6$ Гц, C^{12} , C^{17}), 132.0 (с, C^3), 129.8 (с, C^{15}), 127.6 (с, C^{10}), 126.3 (м, C^{11}), 126.0 (м, C^{16}), 123.3 (квд, $^1J(\text{C}^{18}, \text{F}^{18}) \approx ^1J(\text{C}^{19}, \text{F}^{19}) = 272.5$ Гц, C^{18} , C^{19}), 117.5 (м, $J(\text{C}^{4a}, \text{F}) = 5.6$ Гц, C^{4a}), 108.9 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.1$ Гц, C^5), 78.0 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –63.2 (с, 3 F, CF_3), –63.4 (с, 3 F, CF_3), –140.5 (дддд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.4$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.7$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 2.1$ Гц, 1 F, F^6), –146.1 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.4$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^8) = 18.7$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.1$ Гц, 1 F, F^7), –153.3 (дт, $J(\text{F}^8, \text{F}^7) = 18.7$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{F}^6) \approx J(\text{F}^8, \text{H}^5) = 2.1$ Гц 1 F, F^8). Найдено, m/z : 502.0612 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 502.0610.

(E)-6,7,8-трифтор-3-(3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)-

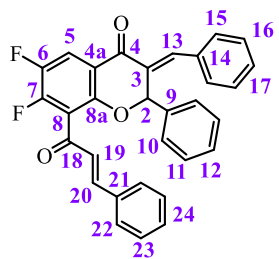


хроман-4-он (16dg)

Светло-желтое твердое вещество. Выход: 118 мг (75%); $R_f = 0.56$ (EtOAc/гексан, 1:10, 2 раза); т. пл. 114.5–115.7 °С. ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3435, 3093, 1731, 1680, 1633, 1610, 1520, 1485, 1435, 1382, 1333, 1298, 1225, 1194, 1167, 1124, 1076, 1057, 1009, 875, 860, 806,

789, 696, 573. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.17 (с, 1 H, H^{15}), 8.72 (м, 1 H, H^{17}), 7.67–7.61 (м, 3 H, H^5 , H^{21} , H^{19}), 7.55–7.51 (м, 4 H, H^{10} , H^{14} , H^{12} , H^{20}), 7.35 (м, 1 H, H^{13}), 6.67 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.1 (с, C^4), 146.4 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 249.1$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 11.2$ Гц, C^6), 145.2 (ддд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.9$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 17.2$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^8) = 12.4$ Гц, C^7), 144.5 (дм, $^2J(\text{C}^{8a}, \text{F}^8) = 9.1$ Гц, C^{8a}), 141.2 (дм, $^1J(\text{C}^8, \text{F}^8) = 254.6$ Гц, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 12.0$ Гц, C^8), 140.0 (с, C^{15}), 137.6 (с, C^9), 133.8 (с, C^{16}), 132.2 (с, C^{21}), 132.2–131.2 (м, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{22}) \approx ^2J(\text{C}^{18}, \text{F}^{23}) = 33.0$ Гц, C^{11} , C^{18}), 130.4 (с, C^{14}), 129.8 (м, C^{20}), 129.6 (м, C^{13}), 126.8 (м, $^3J(\text{C}^{19}, \text{F}^{23}) = 3.6$ Гц, C^{19}), 126.5 (м, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{22}) = 3.8$ Гц, C^{12}), 126.4 (м, $^3J(\text{C}^{17}, \text{F}^{23}) = 3.7$ Гц, C^{17}), 124.0 (м, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{22}) = 3.9$ Гц, C^{10}), 123.4 (м, $^1J(\text{C}^{22}, \text{F}^{22}) \approx ^1J(\text{C}^{23}, \text{F}^{23}) = 272.6$ Гц, C^{22} , C^{23}), 117.4 (м, C^{4a}), 108.8 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.1$ Гц, C^5), 78.1 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –61.1 (с, 3 F, CF_3), –61.4 (с, 3 F, CF_3), –138.5 (дддд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.4$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.6$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^8) = 2.0$ Гц, 1 F, F^6), –144.1 (м, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.3$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^8) = 18.7$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.1$ Гц, 1 F, F^7), –151.3 (дт, $J(\text{F}^8, \text{F}^7) = 18.6$ Гц, $J(\text{F}^8, \text{F}^6) \approx J(\text{F}^8, \text{H}^5) = 2.2$ Гц 1 F, F^8). Найдено, m/z : 502.0609 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 502.0610.

3-((E)-Бензилиден)-8-циннамоил-6,7-дифтор-2-фенилхроман-4-он (16ea)

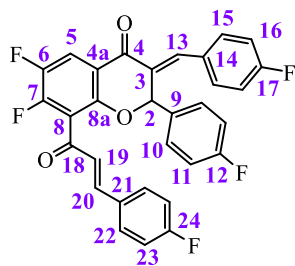


Светло-желтое твердое вещество. Выход: 136 мг (57%); $R_f = 0.30$ (EtOAc/гексан, 1:9); т. пл. 54.5 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3435, 3059, 2928, 1674, 1657, 1605, 1471, 1446, 1333, 1277, 1232, 1176, 1120, 972, 760, 696. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.11 (с, 1 H, H^{13}), 7.82 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 9.7$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 8.9$ Гц, 1 H, H^5), 7.47 (м, 2 H, H^{22}), 7.42–7.25 (м, 11 H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 7.25–7.15 (м, 3 H,

H^{20} , H^{15}), 6.97 (д, 1 H, H^{19}), 6.65 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 188.5 (с, C^{18}), 180.8 (с, C^4), 152.9 (дм, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 5.3$ Гц, C^{8a}), 152.1 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 260.7$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.7$ Гц, C^7), 148.1 (с, C^{20}), 145.8 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 248$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.7$ Гц, C^6), 141.3 (с, C^{13}), 137.1 (с, C^9), 134.0 (с, C^{21}), 133.7 (с, C^{14}), 131.6 (с, C^{24}), 130.9 (с, C^3), 130.4 (с, C^{17}), 130.2 (с, C^{15}), 129.4 (с, C^{12}), 129.3 (с, C^{11}), 129.2 (с, C^{16}), 129.1 (с, C^{22}), 129.1 (с, C^{23}), 128.0 (с, C^{10}), 127.3 (с, C^{19}), 120.5 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 18.0$ Гц, C^8), 119.0 (м, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 3.2$ Гц, C^{4a}), 116.2 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.0$ Гц, C^5), 79.2 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –127.9 (дд, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 23.0$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.6$ Гц, 1 F, F^6), –144.5 (дд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7)$

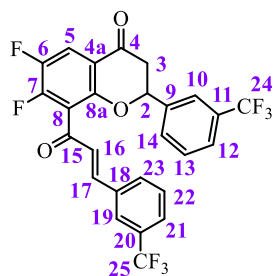
= 23.0 Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.6$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 478.1379 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 478.1375.

6,7-Дифторо-3-((E)-4-фторбензилиден)-2-(4-фторфенил)-8-(3-(4-фторфенил)акрилоил)хроман-4-он (16eb)



Светло-коричневое масло. Выход: 178 мг (67%); $R_f = 0.54$ (EtOAc/гексан, 1:10, 2 раза). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 3070, 1711, 1676, 1658, 1601, 1508, 1471, 1448, 1415, 1334, 1277, 1234, 1196, 1176, 1159, 1118, 1097, 997, 974, 862, 833, 808, 771, 727, 636, 569, 507. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.06 (с, 1 H, H^{13}), 7.82 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.44 (м, 2 H, H^{22}), 7.34 (м, 2 H, H^{10}), 7.17–6.84 (м, 10 H, H^{15} , H^{20} , H^{11} , H^{16} , H^{23} , H^{19}), 6.55 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 187.8 (с, C^{18}), 180.0 (с, C^4), 164.5 (д, $^1J(\text{C}^{24}, \text{F}^{24}) = 253.9$ Гц, C^{25}), 163.4 (д, $^1J(\text{C}^{17}, \text{F}^{17}) = 253.2$ Гц, C^{17}), 163.0 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 249.7$ Гц, C^{12}), 152.2 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 7.2$ Гц, C^{8a}), 151.9 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.2$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.7$ Гц, C^7), 146.4 (с, C^{20}), 145.8 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 248.6$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.7$ Гц, C^6), 139.9 (с, C^{13}), 132.4 (д, C^9), 132.0 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.7$ Гц, C^{10}), 130.7 (д, $^3J(\text{C}^{22}, \text{F}^{24}) = 8.7$ Гц, C^{22}), 130.0 (с, C^3), 129.8 (д, C^{21}), 129.6 (д, $^3J(\text{C}^{15}, \text{F}^{17}) = 8.5$ Гц, C^{15}), 129.4 (д, C^{14}), 126.7 (д, C^{19}), 120.2 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 17.8$ Гц, C^8), 118.6 (м, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 3.1$ Гц, C^{4a}), 116.3 (д, $^2J(\text{C}^{16}, \text{F}^{17}) = 21.8$ Гц, C^{16}), 116.2 (д, $^2J(\text{C}^{23}, \text{F}^{24}) = 21.9$ Гц, C^{23}), 116.1 (д, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{12}) = 21.5$ Гц, C^{11}), 115.9 (м, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 20.0$ Гц, C^5), 78.2 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –108.4 (м, 1 F, F^{24}), –109.5 (м, 1 F, F^{12}), –112.6 (м, 1 F, F^{17}), –127.5 (дд, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 23.0$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 8.8$ Гц, 1 F, F^7), –143.9 (дд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 23.0$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.7$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 532.1095 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 532.1092.

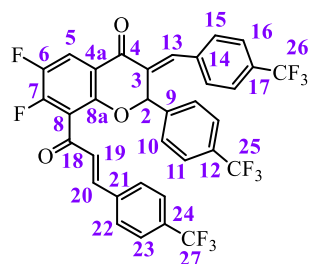
(E)-6,7-Дифторо-2-(3-(трифторметил)фенил)-8-(3-(3-(трифторметил)фенил)-акрилоил)хроман-4-он (1eg)



Масло желтоватого цвета. Выход: 79 мг (30%); $R_f = 0.47$ (EtOAc/гексан, 1:10, 4 раза). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 3068, 2927, 1699, 1660, 1604, 1471, 1448, 1331, 1275, 1199, 1169, 1126, 1074, 999, 908, 804, 739, 700, 659, 563. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.84 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.73–7.65 (м, 3 H, H^{19} , H^{23} , H^{21}), 7.58–7.44 (м, 6 H, H^{10} , H^{12} , H^{14} , H^{22} , H^{17} , H^{13}), 7.07 (д, 1 H, H^{16}), 5.62 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.1$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 4.0$ Гц, 1 H, H^2), 3.11–2.94 (м, 2 H, H^3 , $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 188.3 (с, C^4), 186.8 (с, C^{15}), 154.9 (дм, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 7.0$ Гц, C^{8a}), 152.2 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 263.3$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.7$ Гц, C^7), 146.0 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 249.0$ Гц,

$^2J(C^6, F^7) = 13.7$ Гц, C^6), 144.9 (с, C^{17}), 138.3 (с, C^9), 134.3 (д, C^{18}), 131.9–130.8 (м, $^2J(C^{11}, F^{24}) \approx ^2J(C^{20}, F^{25}) = 33.0$ Гц, C^{11} , C^{20}), 131.4 (с, C^{23}), 129.6 (с, C^{22}), 129.4 (с, C^{13}), 128.9 (с, C^{14}), 128.1 (с, C^{16}), 127.5 (м, $^3J(C^{21}, F^{25}) = 3.6$ Гц, C^{21}), 126.7–120.2 (м, $^1J(C^{24}, F^{24}) \approx ^1J(C^{25}, F^{25}) \approx 272.0$ Гц, C^{24} , C^{25}), 125.7 (м, $^3J(C^{12}, F^{24}) = 3.7$ Гц, C^{12}), 125.0 (м, $^3J(C^{19}, F^{25}) = 3.8$ Гц, C^{19}), 122.4 (м, $^3J(C^{10}, F^{24}) = 3.7$ Гц, C^{10}), 119.7 (д, $^2J(C^8, F^7) = 17.3$ Гц, C^8), 117.4 (м, $^3J(C^{4a}, F^6) = 3.7$ Гц, C^{4a}), 115.9 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 18.9$ Гц, $^3J(C^5, F^7) = 2.8$ Гц, C^5), 79.6 (с, C^2), 43.6 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): –64.2 (с, 3 F, CF_3), –64.2 (с, 3 F, CF_3), –126.5 (дд, $J(F^7, F^6) = 22.8$ Гц, $J(F^7, H^5) = 8.7$ Гц, 1 F, F^7), –143.5 (дд, $J(F^6, F^7) = 22.8$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.5$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 526.0808 $[M]^+$ $C_{26}H_{14}F_8O_3$. Вычислено, m/z : 526.0810.

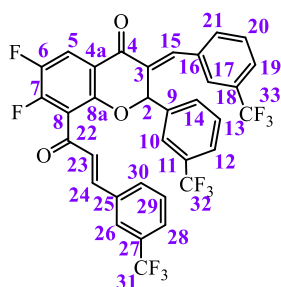
6,7-Дифтор-3-((E)-4-(трифторметил)бензилиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)акрилоил)хроман-4-он (16ес)



Твердое светло-желтое вещество. Выход: 205 мг (60%); $R_f = 0.44$ (EtOAc/гексан, 1:10, 2 раза); т. пл. 153.4 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2927, 2854, 1680, 1660, 1610, 1477, 1452, 1415, 1327, 1279, 1242, 1172, 1128, 1068, 1016, 978, 829, 725, 596.

Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.16 (с, 1 H, H^{13}), 7.84 (т, $J(H^5, F^6) \approx J(H^5, F^7) = 9.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.67–7.59 (с, 6 H, H^{22} , H^{16} , H^{23}), 7.52 (с, 4 H, H^{10} , H^{11}), 7.29–7.20 (м, 3 H, H^{15} , H^{20}), 7.02 (д, 1 H, H^{19}), 6.59 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 188.6 (с, C^{18}), 180.0 (с, C^4), 153.4 (д, $^3J(C^{8a}, F^7) = 8.6$ Гц, C^{8a}), 152.7 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 258.5$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 16.0$ Гц, C^7), 147.4 (с, C^{20}), 146.9 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 246.3$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 13.9$ Гц, C^6), 142.1 (с, C^9), 140.4 (д, C^{13}), 138.8 (с, C^{21}), 138.0 (с, C^{14}), 132.5 (кв, $^2J(C^{24}, F^{27}) = 32.4$ Гц, C^{24}), 131.9 (с, C^3), 131.8–131.0 (м, C^{17} , C^{12}), 131.4 (с, C^{15}), 130.3 (с, C^{19}), 130.3 (с, C^{22}), 129.4 (с, C^{10}), 126.8 (м, $^3J(C^{11}, F^{25}) = 3.8$ Гц, C^{11}), 126.7 (м, $^3J(C^{16}, F^{26}) \approx ^3J(C^{23}, F^{27}) = 3.8$ Гц, C^{16} , C^{23}), 125.0 (м, $^1J(C^{25}, F^{25}) \approx ^1J(C^{26}, F^{26}) \approx ^1J(C^{27}, F^{27}) = 272.0$ Гц, C^{25} , C^{26} , C^{27}), 122.2 (д, $^2J(C^8, F^7) = 19.7$ Гц, C^8), 119.5 (м, $^3J(C^{4a}, F^6) = 3.7$ Гц, C^{4a}), 116.3 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 19.2$ Гц, C^5), 78.8 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): –64.2 (с, 3 F, CF_3), –64.3 (с, 3 F, CF_3), –64.3 (с, 3 F, CF_3), –126.3 (дд, $J(F^7, F^6) = 23.0$ Гц, $J(F^7, H^5) = 8.7$ Гц, 1 F, F^7), –143.0 (дд, $J(F^6, F^7) = 23.0$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.6$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 682.0987 $[M]^+$ $C_{34}H_{17}F_{11}O_3$. Вычислено, m/z : 682.0997.

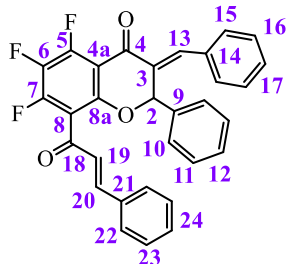
6,7-Дифтор-3-((E)-3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)-8-((E)-3-(3-(трифторметил)фенил)акрилоил)хроман-4-он (16ег)



Желтое масло. Выход: 208 мг (61%); $R_f = 0.75$ (EtOAc/гексан, 1:10, 4 раза). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 3068, 2920, 1678, 1664, 1608, 1473, 1448, 1333, 1277, 1230, 1169, 1126, 1076, 1001, 976, 912, 806,

700, 658, 536. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.16 (с, 1 H, H^{15}), 7.84 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.68–7.40 (м, 11 H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 7.31 (м, 1 H, H^{21}), 7.22 (д, 1 H, H^{24}), 7.00 (д, 1 H, H^{23}), 6.58 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 187.2 (с, C^{22}), 179.3 (с, C^4), 152.1 (дм, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 8.0$ Гц, C^{8a}), 152.1 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.8$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.6$ Гц, C^7), 146.0 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 249.4$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.6$ Гц, C^6), 145.6 (с, C^{24}), 139.8 (с, C^{15}), 137.5 (с, C^9), 134.2 (с, C^{25}), 133.7 (с, C^{16}), 132.3 (с, C^{21}), 132.0–131.1 (м, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{32}) \approx ^2J(\text{C}^{27}, \text{F}^{31}) \approx ^2J(\text{C}^{18}, \text{F}^{33}) \approx 33.0$ Гц, C^{11} , C^{27} , C^{18}), 131.2 (с, C^{30}), 131.1 (с, C^3), 130.7 (с, C^{14}), 129.7 (с, C^{13}), 129.5 (с, C^{29}), 129.5 (с, C^{20}), 128.1 (с, C^{23}), 127.5 (м, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{32}) = 3.6$ Гц, C^{12}), 127.0–120.0 (м, $^1J(\text{C}^{31}, \text{F}^{31}) \approx ^1J(\text{C}^{32}, \text{F}^{32}) \approx ^1J(\text{C}^{33}, \text{F}^{33}) = 272.5$ Гц, C^{31} , C^{32} , C^{33}), 126.7 (м, $^3J(\text{C}^{19}, \text{F}^{33}) = 3.6$ Гц, C^{19}), 126.4 (м, $^3J(\text{C}^{28}, \text{F}^{31}) \approx ^3J(\text{C}^{17}, \text{F}^{33}) = 3.6$ Гц, C^{28} , C^{17}), 125.4 (м, $^3J(\text{C}^{26}, \text{F}^{31}) = 3.7$ Гц, C^{26}), 124.2 (м, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{32}) = 3.7$ Гц, C^{10}), 120.0 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 20.0$ Гц, C^8), 118.4 (м, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 3.9$ Гц, C^{4a}), 116.3 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 17.0$ Гц, C^5), 78.0 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –61.1 (с, 3 F, CF_3), –61.3 (с, 3 F, CF_3), –61.4 (с, 3 F, CF_3), –123.5 (дд, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 23.1$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) = 9.2$ Гц, 1 F, F^7), –140.2 (дд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 23.0$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.5$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 682.1002 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{17}\text{F}_{11}\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 682.0997.

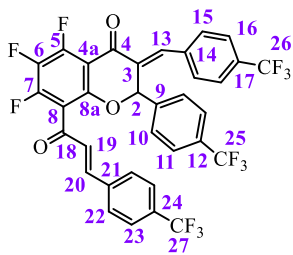
3-((E)-Бензилиден)-8-циннамоил-5,6,7-трифтор-2-фенилхроман-4-он (16fa)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 97 мг (39%); $R_f = 0.24$ (EtOAc/гексан, 1:9, 2 раза); т. пл. 57.9 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3061, 1680, 1624, 1605, 1473, 1450, 1333, 1234, 1198, 1174, 1147, 1126, 976, 752, 698. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.13 (с, 1 H, H^{13}), 7.51–7.45 (м, 2 H, H^{22}), 7.45–7.18 (м, 14 H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 6.96 (д, $J(\text{H}^{19}, \text{H}^{20}) = 16.1$ Гц, 1 H, H^{19}), 6.62 (с, 1 H, H^2). Спектр

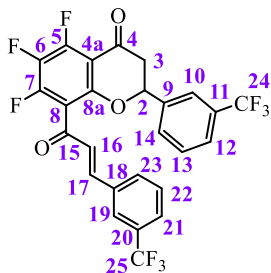
ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 187.2 (с, C^{18}), 178.6 (с, C^4), 152.0 (дм, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 260$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 12.0$ Гц, C^7), 151.9 (дм, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 6.0$ Гц, C^{8a}), 151.4 (дм, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 271.2$ Гц, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 11.0$ Гц, C^5), 147.7 (с, C^{20}), 143.5 (с, C^{13}), 141.2 (с, C^9), 136.2 (с, C^{21}), 135.4 (дт, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 250.3$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) \approx ^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 15.2$ Гц, C^6), 133.6 (с, C^{14}), 133.2 (с, C^{24}), 131.4 (с, C^{17}), 130.2 (с, C^3), 129.9 (с, C^{15}), 129.3 (с, C^{12}), 129.0 (с, C^{11}), 128.9 (с, C^{16}), 128.8 (с, C^{22}), 128.8 (с, C^{23}), 127.7 (с, C^{10}), 126.9 (с, C^{19}), 115.4 (дм, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 17.9$ Гц, C^8), 109.8 (м, C^{4a}), 78.8 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –126.1 (дд, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 23.2$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^5) = 15.4$ Гц, 1 F, F^7), –131.5 (дд, $J(\text{F}^5, \text{F}^6) = 20.3$ Гц, $J(\text{F}^5, \text{F}^7) = 15.4$ Гц, 1 F, F^5), –167.6 (дд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 23.1$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^5) = 20.4$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 496.1278 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 496.1281.

5,6,7-Трифтор-3-((E)-4-(трифторметил)бензилиден)-2-(4-(трифторметил)фенил)-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)акрилоил)хроман (16fc)



Светло-желтое твердое вещество. Выход: 217 мг (62%); $R_f = 0.44$ (EtOAc/гексан, 1:9, 2 раза); т. пл. 176.1 °C (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1686, 1662, 1614, 1475, 1325, 1167, 1130, 1068, 1018, 831. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.17 (с, 1 H, H^{13}), 7.66–7.55 (м, 11 H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.29–7.24 (м, 2 H, H^{15} , H^{20}), 7.02 (д, $J(\text{H}^{19}, \text{H}^{20}) = 16.1$ Гц, 1 H, H^{19}), 6.57 (с, 1 H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 186.4 (с, C^{18}), 177.6 (с, C^4), 152.3 (дм, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 261.1$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 11.4$ Гц, C^7), 151.6 (дм, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 9.0$ Гц, C^{8a}), 151.5 (дм, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 272.7$ Гц, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 10.7$ Гц, C^5), 145.6 (с, C^{20}), 140.0 (с, C^{13}), 139.7 (с, C^9), 136.7 (с, C^{21}), 136.2 (с, C^{14}), 135.8 (дт, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 251.9$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) \approx ^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 15.1$ Гц, C^6), 132.6 (кв, $^2J(\text{C}^{24}, \text{F}^{27}) = 32.7$ Гц, C^{24}), 132.3–131.3 (м, $^2J(\text{C}^{17}, \text{F}^{26}) \approx ^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{25}) = 32.8$ Гц, C^{17} , C^{12}), 131.3 (с, C^3), 129.8 (с, C^{15}), 128.8 (с, C^{19}), 128.7 (с, C^{22}), 128.0 (с, C^{10}), 126.7–120.0 (квм, $^1J(\text{C}^{25}, \text{F}^{25}) \approx ^1J(\text{C}^{26}, \text{F}^{26}) \approx ^1J(\text{C}^{27}, \text{F}^{27}) = 272.4$ Гц, C^{25} , C^{26} , C^{27}), 126.2 (м, $^3J(\text{C}^{16}, \text{F}^{26}) = 3.6$ Гц, C^{16}), 126.0–125.7 (м, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{25}) \approx ^3J(\text{C}^{23}, \text{F}^{27}) = 3.7$ Гц, C^{11} , C^{23}), 115.2 (дм, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 17.1$ Гц, C^8), 109.7 (м, C^{4a}), 77.9 (с, C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –64.2 (с, 3 F, CF_3), –64.3 (с, 3 F, CF_3), –64.4 (с, 3 F, CF_3), –124.5 (дд, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 23.1$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{F}^5) = 16.2$ Гц, 1 F, F^7), –129.7 (дд, $J(\text{F}^5, \text{F}^6) = 20.2$ Гц, $J(\text{F}^5, \text{F}^7) = 16.3$ Гц, 1 F, F^5), –166.1 (дд, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 23.0$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{F}^5) = 20.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 700.0894 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{16}\text{F}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 700.0902.

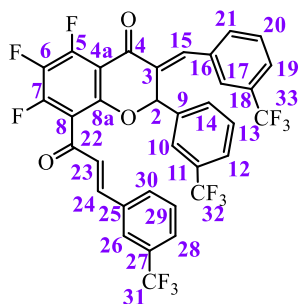
5,6,7-Трифтор-2-(3-(трифторметил)фенил)-8-(3-(3-(трифторметил)фенил)акрилоил)-хроман-4-он (1fg)



Светло-желтое масло. Выход: 46 мг (17%); $R_f = 0.86$ (EtOAc/гексан, 1:5, 3 раза). ИК спектр (т. слой, ν , cm^{-1}): 3454, 3078, 2931, 1707, 1630, 1610, 1477, 1452, 1331, 1169, 1126, 1097, 1074, 980, 902, 804, 700, 659, 555. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.72–7.66 (м, 3 H, H^{19} , H^{23} , H^{21}), 7.58–7.49 (м, 5 H, H^{10} , H^{12} , H^{14} , H^{17} , H^{22}), 7.45 (м, 1 H, H^{13}), 7.04 (д, $J(\text{H}^{16}, \text{H}^{17}) = 16.0$ Гц, 1 H, H^{16}), 5.60 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 12.1$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^{3'}) = 4.0$ Гц, 1 H, H^2), 3.11–2.97 (м, 2 H, H^3 , $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 186.3 (с, C^{18}), 185.7 (с, C^4), 154.1 (дм, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 9.2$ Гц, C^{8a}), 152.6 (дм, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 262.7$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 12.0$ Гц, C^7), 151.1 (дм, $^1J(\text{C}^5, \text{F}^5) = 273.3$ Гц, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, C^5), 144.6 (с, C^{17}), 137.8 (с, C^9), 135.6 (дт, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 251.5$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) \approx ^2J(\text{C}^6, \text{F}^5) = 15.0$ Гц, C^6), 134.4 (с, C^{18}), 132.0–130.9 (м, C^{11} , C^{20}), 131.2 (с, C^{23}), 129.5 (с, C^{22}), 129.4 (с, C^{13}), 128.8 (с, C^{14}), 128.0 (с, C^{16}), 127.5 (м, C^{21}), 126.6–120.1 (квд, $^1J(\text{C}^{24}, \text{F}^{24}) \approx ^1J(\text{C}^{25}, \text{F}^{25}) = 272.7$ Гц, C^{24} , C^{25}), 125.7 (м, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{24}) = 3.6$ Гц, C^{12}), 124.9 (м, $^3J(\text{C}^{19}, \text{F}^{25}) = 3.8$ Гц, C^{19}), 122.3 (м, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{24}) =$

3.8 Гц, C¹⁰), 114.8 (дм, $^2J(C^8, F^7) = 17.2$ Гц, C⁸), 108.5 (м, C^{4a}), 79.4 (с, C²), 44.4 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –64.2 (с, 3 F, CF₃), –64.3 (с, 3 F, CF₃), –124.7 (дд, $J(F^7, F^6) = 22.8$ Гц, $J(F^7, F^5) = 16.5$ Гц, 1 F, F⁷), –130.5 (дд, $J(F^5, F^6) = 20.4$ Гц, $J(F^5, F^7) = 16.5$ Гц, 1 F, F⁵), –167.0 (дд, $J(F^6, F^7) = 22.8$ Гц, $J(F^6, F^5) = 20.4$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 544.0725 [M]⁺ C₂₆H₁₃F₉O₃. Вычислено, m/z: 544.0716.

5,6,7-Трифтор-3-((E)-3-(трифторметил)бензилиден)-2-(3-(трифторметил)фенил)-8-(3-(3-(трифторметил)фенил)акрилоил)хроман (16fg)



Светло-желтое масло. Выход: 126 мг (36%); $R_f = 0.63$ (EtOAc/гексан, 1:7, 5 раз). ИК спектр (т. слой, ν, см^{–1}): 3072, 2929, 2858, 1684, 1666, 1612, 1477, 1441, 1333, 1230, 1194, 1169, 1128, 1097, 1074, 978, 906, 808, 698, 659. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.17 (с, 1 H, H¹⁵), 7.69–7.63 (м, 5 H, H³⁰, H¹⁰, H¹², H²⁶, H¹⁹), 7.60–7.54 (м, 3 H, H¹⁴, H²⁸, H²⁰), 7.49–7.44 (м, 3 H, H²⁹,

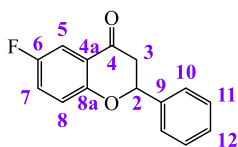
H¹⁷, H¹³), 7.31–7.25 (м, 2 H, H²¹, H²⁴), 6.98 (д, $J(H^{23}, H^{24}) = 16.2$ Гц, 1 H, H²³), 6.55 (с, 1 H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 186.1 (с, C¹⁸), 177.5 (с, C⁴), 152.1 (дм, $^1J(C^7, F^7) = 262.1$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 12.4$ Гц, C⁷), 151.5 (дм, $^3J(C^{8a}, F^7) = 9.6$ Гц, C^{8a}), 151.4 (дм, $^1J(C^5, F^5) = 273.3$ Гц, $^2J(C^5, F^6) = 11.0$ Гц, C⁵), 145.6 (с, C²⁴), 140.1 (с, C¹⁵), 137.0 (с, C⁹), 135.6 (дт, $^1J(C^6, F^6) = 252.0$ Гц, $^2J(C^6, F^7) \approx ^2J(C^6, F^5) = 14.9$ Гц, C⁶), 134.2 (с, C¹⁶), 133.6 (с, C²⁵), 132.3 (с, C²¹), 132.0–131.1 (м, C¹¹, C¹⁸, C²⁷), 131.3 (с, C³⁰), 130.9 (с, C³), 130.7 (с, C¹⁴), 129.8 (с, C¹³), 129.6 (с, C²⁹), 129.5 (с, C²⁰), 128.0 (с, C²³), 127.0–120.0 (квм, $^1J(C^{31}, F^{31}) \approx ^1J(C^{32}, F^{32}) \approx ^1J(C^{33}, F^{33}) = 272.6$ Гц, C³¹, C³², C³³), 127.6 (м, $^3J(C^{12}, F^{32}) = 3.6$ Гц, C¹²), 126.8 (м, $^3J(C^{19}, F^{33}) = 3.4$ Гц, C¹⁹), 126.6–126.4 (м, $^3J(C^{28}, F^{31}) \approx ^3J(C^{17}, F^{33}) = 3.7$ Гц, C²⁸, C¹⁷), 125.4 (м, $^3J(C^{26}, F^{31}) = 3.6$ Гц, C²⁶), 124.3 (м, C¹⁰), 115.2 (дм, $^2J(C^8, F^7) = 19.9$ Гц, C⁸), 109.7 (м, C^{4a}), 78.0 (с, C²). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –64.1 (с, 3 F, CF₃), –64.3 (с, 3 F, CF₃), –64.4 (с, 3 F, CF₃), –124.5 (дд, $J(F^7, F^6) = 23.2$ Гц, $J(F^7, F^5) = 16.2$ Гц, 1 F, F⁷), –130.0 (дд, $J(F^5, F^6) = 20.2$ Гц, $J(F^5, F^7) = 16.2$ Гц, 1 F, F⁵), –166.2 (дд, $J(F^6, F^7) = 23.1$ Гц, $J(F^6, F^5) = 20.3$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 700.0899 [M]⁺ C₃₄H₁₆F₁₂O₃. Вычислено, m/z: 700.0900.

Общая методика циклизации 2'-гидроксиалконов в присутствии *p*-TSA·H₂O (Метод С получения флаванонов 1)

К смеси 2'-гидроксиалкона (0.3 ммоль) в MeCN (5 мл) в толстостенной колбе Шленка в среде аргона добавляли *p*-TSA·H₂O (114 мг, 0.6 ммоль), MgSO₄ (36 мг, 0.3 ммоль), после чего колбу герметично закрывали завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 150 °С в течение 72 ч, затем давали остыть до к. т.,

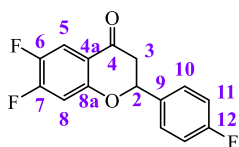
разбавляли ацетоном (3 мл) и наносили на хроматографические пластины с силикагелем. Целевые продукты выделяли методом ТСХ с использованием смеси гексана и EtOAc в качестве элюента.

6-Фтор-2-фенилхроман-4-он (1аа)



Был получен ранее [221]. Твердое желтоватое вещество. Выход: 54 мг (75%); $R_f = 0.52$ (EtOAc/гексан, 1:10, 3 раза); т. пл. 68.8–72.0 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3037, 2893, 1691, 1620, 1481, 1433, 1373, 1348, 1315, 1271, 1240, 1186, 1163, 1117, 1061, 989, 901, 881, 862, 189, 764, 698, 588, 542, 515, 476. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.56 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 8.2$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.1$ Гц, 1 H, H^5), 7.47–7.36 (м, 5 H, H^{10} , H^{11} , H^{12}), 7.21 (м, $J(\text{H}^7, \text{H}^8) = 9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.1$ Гц, 1 H, H^7), 7.02 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 5.44 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 13.4$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 2.5$ Гц, 1 H, H^2), 3.05 (дд, $J(\text{H}^3, \text{H}^3') = 17.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 13.6$ Гц, 1 H, H^3), 2.88 (дд, $J(\text{H}^3', \text{H}^3) = 16.9$ Гц, $J(\text{H}^3', \text{H}^2) = 2.6$ Гц, 1 H, H^3'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 191.1 (д, C^4), 157.6 (д, C^{8a}), 157.1 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 242.2$ Гц, C^6), 157.1 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 242.2$ Гц, C^6), 138.2 (с, C^9), 128.8 (с, C^{12}), 128.8 (с, C^{11}), 126.0 (с, C^{10}), 123.6 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 24.5$ Гц, C^5), 121.2 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 6.5$ Гц, C^{4a}), 119.7 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 7.4$ Гц, C^8), 111.9 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.3$ Гц, C^7), 79.7 (с, C^2), 44.2 (д, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –122.3 (м, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 241.0659 $[\text{M}-\text{H}]^+$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FO}_2$; Вычислено, m/z : 241.0657.

6,7-Дифтор-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (1bb)



Твердое желтоватое вещество. Выход: 64 мг (77%); $R_f = 0.68$ (EtOAc/гексан, 1:10, 4 раза); т. пл. 111.0–115.6 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3064, 1689, 1631, 1603, 1500, 1450, 1421, 1371, 1352, 1302, 1277, 1226, 1190, 1147, 1061, 1022, 995, 906, 837, 800, 744, 683, 569, 523, 503, 430. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.74 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 9.9$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.0$ Гц, 1 H, H^5), 7.47 (м, 2 H, H^{10}), 7.16 (м, 2 H, H^{11}), 6.89 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 10.7$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H^8), 5.50 (дд, $J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 13.2$ Гц, $J(\text{H}^2, \text{H}^3') = 3.0$ Гц, 1 H, H^2), 3.07 (дд, $J(\text{H}^3, \text{H}^3') = 17.1$ Гц, $J(\text{H}^3, \text{H}^2) = 13.2$ Гц, 1 H, H^3), 2.91 (дд, $J(\text{H}^3', \text{H}^3) = 17.0$ Гц, $J(\text{H}^3', \text{H}^2) = 3.0$ Гц, 1 H, H^3'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 189.6 (с, C^4), 162.8 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 248.3$ Гц, C^{12}), 158.1 (дд, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 155.2 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 259.6$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.0$ Гц, C^7), 146.0 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 246.2$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.6$ Гц, C^6), 133.7 (д, C^9), 127.9 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.4$ Гц, C^{10}), 117.0 (м, C^{4a}), 115.8 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 21.7$ Гц, C^5), 114.4 (дм, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{12}) = 18.7$ Гц, C^{11}), 107.0 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 20.4$ Гц, C^8), 79.6 (с, C^2), 43.9 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):

–115.5 (м, 1 F, F¹²), –124.4 (м, 1 F, F⁷), –145.6 (м, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 277.0470 [M–H]⁺ C₁₅H₈F₃O₂. Вычислено, m/z: 277.0471.

Общая методика циклизации 2'-гидроксиалконов в присутствии FeCl₃·6H₂O (Метод D получения флаванонов 1)

К суспензии 2'-гидроксиалкона **3** (0.3 ммоль) в EtOH (10 мл) в толстостенной колбе Шленка добавляли FeCl₃·6H₂O (0.30 г, 1.05 ммоль), после чего колбу герметично закрывали завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 100 ч, затем остужали до к. т., разбавляли ацетоном (3 мл) и наносили на хроматографические пластины с силикагелем. Целевые продукты выделяли методом ТСХ с использованием смеси гексана и EtOAc в качестве элюента.

6-Фтор-2-фенилхроман-4-он (1aа)

Белое твердое вещество. Выход: 64 мг (88%); *R_f* = 0.40 (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 70.5–72.5 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод C получения флаванонов 1).

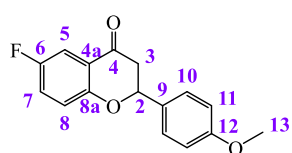
6-Фтор-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (1aб)

Белое твердое вещество. Выход: 66 мг (84%); *R_f* = 0.47 (EtOAc/гексан, 1:20, 3 прогона); т. пл. 75.4–78.4 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод А получения флаванонов 1).

6-Фтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1aс)

Белое твердое вещество. Выход: 68 мг (73%); *R_f* = 0.63 (EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 81.0–81.6 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод А получения флаванонов 1).

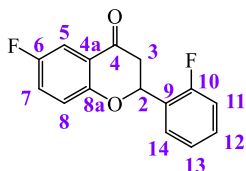
6-Фтор-2-(4-метоксифенил)хроман-4-он (1aд)



Белое твердое вещество. Выход: 68 мг (83%); *R_f* = 0.37 (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 72.3–75.8 °С. ИК спектр (KBr, ν, см^{–1}): 3431, 3072, 2968, 2843, 1691, 1616, 1520, 1479, 1437, 1317, 1275, 1259, 1236, 1184, 1159, 1059, 1030, 982, 910, 899, 827, 762, 704, 575, 546, 526. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.55 (дд, *J*(H⁵,F⁶) = 8.2 Гц, *J*(H⁵,H⁷) = 3.1 Гц, 1 H, H⁵), 7.38 (м, 2 H, H¹⁰), 7.21 (м, *J*(H⁷,H⁸) = 9.0 Гц, *J*(H⁷,H⁵) = 3.1 Гц, 1 H, H⁷), 7.00 (дд, *J*(H⁸,H⁷) = 9.0 Гц, *J*(H⁸,F⁶) = 4.2 Гц, 1 H, H⁸), 6.94 (м, 2 H, H¹¹), 5.39 (дд, *J*(H²,H³) = 13.4 Гц, *J*(H²,H^{3'}) = 2.4 Гц, 1 H, H²), 3.08 (дд, *J*(H³,H^{3'}) = 16.9 Гц, *J*(H³,H²) = 13.5 Гц, 1 H, H³), 2.85 (дд, *J*(H^{3'},H³) = 16.9 Гц, *J*(H^{3'},H²) = 2.5 Гц, 1 H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 191.4 (д, C⁴), 159.9 (с, C¹²), 157.7 (д, C^{8a}), 157.0 (д, ¹*J*(C⁶,F⁶) = 242.0 Гц, C⁶), 130.2 (с, C⁹), 127.6 (с, C¹⁰),

123.6 (д, $^2J(C^5, F^6) = 24.5$ Гц, C^5), 121.2 (д, $^3J(C^{4a}, F^6) = 6.4$ Гц, C^{4a}), 119.7 (д, $^3J(C^8, F^6) = 7.4$ Гц, C^8), 114.1 (с, C^{11}), 111.9 (д, $^2J(C^7, F^6) = 23.3$ Гц, C^7), 79.5 (с, C^2), 55.2 (с, C^{13}), 44.0 (д, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -122.5 (м, $J(F^6, H^7) \approx J(F^6, H^5) = 7.9$ Гц, $J(F^6, H^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 272.0839 $[M]^+$ $C_{16}H_{13}FO_3$. Вычислено, m/z : 272.0843.

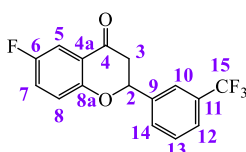
6-Фтор-2-(2-фторфенил)хроман-4-он (1ae)



Белое твердое вещество. Выход: 54 мг (69%); $R_f = 0.36$ (EtOAc/гексан, 1:10, 2 прогона); т. пл. 91.1–93.4 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3080, 3045, 2891, 1693, 1618, 1589, 1489, 1460, 1441, 1363, 1277, 1232, 1188, 1167, 1130, 1063, 1003, 904, 887, 825, 773, 760, 704, 548, 528, 461.

Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.61 (т, 1 H, H^{12}), 7.57 (дд, $J(H^5, F^6) = 8.2$ Гц, $J(H^5, H^7) = 3.1$ Гц, 1 H, H^5), 7.36 (м, 1 H, H^{14}), 7.25–7.21 (м, 2 H, H^7 , H^{11}), 7.10 (т, 1 H, H^{13}), 7.04 (дд, $J(H^8, H^7) = 9.0$ Гц, $J(H^8, F^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 5.74 (дд, $J(H^2, H^3) = 13.4$ Гц, $J(H^2, H^{3'}) = 2.8$ Гц, 1 H, H^2), 3.03 (дд, $J(H^3, H^{3'}) = 16.9$ Гц, $J(H^3, H^2) = 13.5$ Гц, 1 H, H^3), 2.92 (дд, $J(H^{3'}, H^3) = 17.0$ Гц, $J(H^{3'}, H^2) = 2.9$ Гц, 1 H, $H^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 190.8 (д, C^4), 159.3 (д, $^1J(C^{10}, F^{10}) = 247.9$ Гц, C^{10}), 157.6 (д, C^{8a}), 157.2 (д, $^1J(C^6, F^6) = 242.5$ Гц, C^6), 130.3 (д, $^3J(C^{12}, F^{10}) = 8.4$ Гц, C^{12}), 127.3 (д, C^{13}), 125.7 (д, $^2J(C^9, F^{10}) = 12.8$ Гц, C^9), 124.5 (д, $^3J(C^{14}, F^{10}) = 3.6$ Гц, C^{14}), 123.6 (д, $^2J(C^5, F^6) = 24.6$ Гц, C^5), 121.2 (д, $^3J(C^{4a}, F^6) = 6.4$ Гц, C^{4a}), 119.6 (д, $^3J(C^8, F^6) = 7.3$ Гц, C^8), 115.7 (д, $^2J(C^{11}, F^{10}) = 21.3$ Гц, C^{11}), 112.0 (д, $^2J(C^7, F^6) = 23.3$ Гц, C^7), 74.0 (д, C^2), 43.3 (д, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): -116.5 (м, 1 F, F^{10}), -119.0 (м, $J(F^6, H^7) \approx J(F^6, H^5) = 7.9$ Гц, $J(F^6, H^8) = 4.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 259.0569 $[M-H]^+$ $C_{15}H_9F_2O_2$. Вычислено, m/z : 259.0565.

6-Фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1af)



Белое твердое вещество. Выход: 82 мг (88%); $R_f = 0.57$ (EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 128.0–129.3 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3367, 3088, 2978, 1689, 1616, 1483, 1437, 1385, 1317, 1267, 1157, 1109, 1055, 1036, 997, 901, 883, 822, 800, 766, 754, 706, 656, 584, 544, 521, 471. Спектр ЯМР

1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.93 (д, $J(H^{11}, H^{12}) = 7.6$ Гц, 1 H, H^{11}), 7.71–7.67 (м, 2 H, H^{13} , H^{14}), 7.59 (дд, $J(H^5, F^6) = 8.2$ Гц, $J(H^5, H^7) = 3.2$ Гц, 1 H, H^5), 7.50 (т, $J(H^{12}, H^{11}) \approx J(H^{12}, H^{13}) = 7.6$ Гц, 1 H, H^{12}), 7.23 (м, $J(H^7, H^5) = 3.2$ Гц, 1 H, H^7), 7.01 (дд, $J(H^8, H^7) = 9.0$ Гц, $J(H^8, F^6) = 4.2$ Гц, 1 H, H^8), 5.82 (дд, $J(H^2, H^3) = 12.9$ Гц, $J(H^2, H^{3'}) = 3.4$ Гц, 1 H, H^2), 2.95 (дд, $J(H^3, H^{3'}) = 17.1$ Гц, $J(H^3, H^2) = 12.9$ Гц, 1 H, H^3), 2.87 (дд, $J(H^{3'}, H^3) = 17.1$ Гц, $J(H^{3'}, H^2) = 3.4$ Гц, 1 H, $H^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 190.1 (д, C^4), 157.2 (д, $^1J(C^6, F^6) = 242.8$ Гц, C^6), 157.3 (д, C^{8a}), 137.1 (кв, C^9), 132.3 (кв, C^{13}), 128.5 (с, C^{12}), 127.5 (с, C^{14}), 126.7 (кв, $^2J(C^{10}, F^{15}) = 30.6$ Гц, C^{10}), 125.6 (кв, $^3J(C^{11}, F^{15}) = 5.7$ Гц, C^{11}), 123.6 (кв, $^1J(C^{15}, F^{15}) = 273.8$

Гц, C¹⁵), 123.5 (д, ²J(C⁵,F⁶) = 24.6 Гц, C⁵), 120.9 (д, ³J(C^{4a},F⁶) = 6.5 Гц, C^{4a}), 119.6 (д, ³J(C⁸,F⁶) = 7.4 Гц, C⁸), 111.8 (д, ²J(C⁷,F⁶) = 23.4 Гц, C⁷), 75.7 (м, C²), 44.8 (д, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -59.7 (с, 3 F, F¹⁵), -121.8 (м, J(F⁶,H⁷) ≈ J(F⁶,H⁵) = 7.9 Гц, J(F⁶,H⁸) = 4.2 Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 310.0614 [M]⁺ C₁₆H₁₀F₄O₂. Вычислено, m/z: 310.0611.

6-Фтор-2-(3-трифторметил)фенил)хроман-4-он (1ag)

Белое твердое вещество. Выход: 82 мг (88%); R_f = 0.33 (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 98.5–100.2 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод А получения флаванонов 1).

6,7-Дифтор-2-фенилхроман-4-он (1ba)

Белое твердое вещество. Выход: 58 мг (74%); R_f = 0.33 (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 82.5–84.7 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод А получения флаванонов 1).

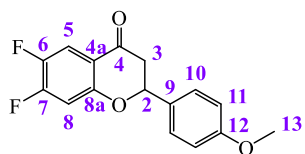
6,7-Дифтор-2-(4-фторфенил)хроман-4-он (1bb)

Белое твердое вещество. Выход: 61 мг (73%); R_f = 0.56 (EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 115.0–115.6 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод С получения флаванонов 1).

6,7-Дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1bc)

Белое твердое вещество. Выход: 84 мг (86%); R_f = 0.33 (EtOAc/гексан, 1:10); т. пл. 78.8–86.0 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод А получения флаванонов 1).

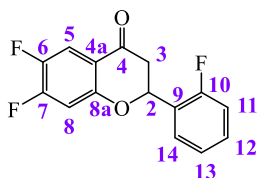
6,7-Дифтор-2-(4-метоксифенил)хроман-4-он (1bd)



Белое твердое вещество. Выход: 60 мг (69%); R_f = 0.40 (EtOAc/гексан, 1:20); т. пл. 128.5–128.7 °С. ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3367, 3059, 2980, 2939, 2906, 2845, 1691, 1628, 1502, 1450, 1352, 1282, 1250, 1188, 1147, 1066, 1026, 993, 897, 866, 825, 686, 580, 561, 523. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.69 (т, J(H⁵,F⁶) ≈ J(H⁵,F⁷) = 9.4 Гц, 1 H, H⁵), 7.37 (м, 2 H, H¹⁰), 6.94 (м, 2 H, H¹¹), 6.82 (дд, J(H⁸,F⁷) = 10.8 Гц, J(H⁸,F⁶) = 6.2 Гц, 1 H, H⁸), 5.41 (дд, J(H²,H³) = 13.3 Гц, J(H²,H^{3'}) = 2.8 Гц, 1 H, H²), 3.82 (с, 3 H, H¹³), 3.07 (дд, J(H³,H^{3'}) = 17.1 Гц, J(H³,H²) = 13.3 Гц, 1 H, H³), 2.85 (дд, J(H^{3'},H³) = 17.1 Гц, J(H^{3'},H²) = 2.9 Гц, 1 H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 189.8 (д, C⁴), 159.8 (с, C¹²), 158.1 (дд, ³J(C^{8a},F⁷) = 11.2 Гц, C^{8a}), 155.0 (дд, ¹J(C⁷,F⁷) = 259.3 Гц, ²J(C⁷,F⁶) = 14.9 Гц, C⁷), 145.7 (дд, ¹J(C⁶,F⁶) = 245.7 Гц, ²J(C⁶,F⁷) = 13.6 Гц, C⁶), 129.6 (д, C⁹), 127.4 (д, C¹⁰), 116.8 (дд, ³J(C^{4a},F⁶) = 4.4 Гц, C^{4a}), 114.1 (дд, ²J(C⁵,F⁶) = 18.6 Гц, C⁵), 113.9 (с, C¹¹), 106.7 (д, ²J(C⁸,F⁷) = 20.3 Гц, C⁸), 79.8 (с, C²), 55.0

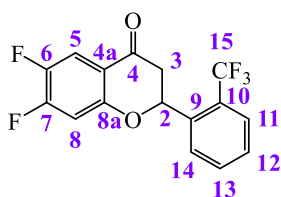
(с, C¹³), 43.4 (д, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): −124.7 (дт, $J(F^7, F^6) = 21.8$ Гц, $J(F^7, H^5) \approx J(F^7, H^8) = 9.4$ Гц, 1 F, F⁷), −146.0 (ддд, $J(F^6, F^7) = 21.8$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.9$ Гц, $J(F^6, H^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 289.0666 [M–H]⁺ C₁₆H₁₁F₂O₃. Вычислено, m/z: 289.0671.

6,7-Дифтор-2-(2-фторфенил)хроман-4-он (1be)



Белое твердое вещество. Выход: 73 мг (87%); $R_f = 0.70$ (EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 89.5–90.9 °С. ИК спектр (KBr, ν, см^{−1}): 3435, 3057, 1687, 1626, 1593, 1502, 1454, 1375, 1282, 1246, 1205, 1149, 1063, 995, 908, 897, 829, 804, 758, 683, 569, 532, 465. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.72 (т, $J(H^5, F^6) \approx J(H^5, F^7) = 9.5$ Гц, 1 H, H⁵), 7.57 (тд, 1 H, H¹²), 7.38 (м, 1 H, H¹¹), 7.23 (тд, 1 H, H¹⁴), 7.11 (м, 1 H, H¹³), 6.86 (дд, $J(H^8, F^7) = 10.5$ Гц, $J(H^8, F^6) = 6.3$ Гц, 1 H, H⁸), 5.76 (дд, $J(H^2, H^3) = 13.5$ Гц, $J(H^2, H^3') = 3.0$ Гц, 1 H, H²), 3.03 (дд, $J(H^3, H^3') = 17.1$ Гц, $J(H^3, H^2) = 13.5$ Гц, 1 H, H³), 2.92 (дд, $J(H^3', H^3) = 17.1$ Гц, $J(H^3', H^2) = 3.0$ Гц, 1 H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 189.4 (с, C⁴), 159.5 (д, $^1J(C^{10}, F^{10}) = 248.3$ Гц, C¹⁰), 158.1 (д, $^3J(C^{8a}, F^7) = 12.3$ Гц, C^{8a}), 155.2 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 259.9$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 15.0$ Гц, C⁷), 146.2 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 246.3$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 12.8$ Гц, C⁶), 130.5 (д, $^3J(C^{12}, F^{10}) = 8.1$ Гц, C¹²), 127.3 (д, C¹³), 125.3 (д, $^2J(C^9, F^{10}) = 12.8$ Гц, C⁹), 124.6 (д, C¹⁴), 117.1 (м, $^3J(C^{4a}, F^6) = 4$ Гц, C^{4a}), 115.8 (д, $^2J(C^{11}, F^{10}) = 20.8$ Гц, C¹¹), 114.5 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 18.4$ Гц, C⁵), 74.6 (д, C²), 43.0 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): −119.4 (м, 1 F, F¹⁰), −124.5 (ддд, $J(F^7, F^6) = 21.8$ Гц, $J(F^7, H^8) = 10.5$ Гц, $J(F^7, H^5) = 9.2$ Гц, 1 F, F⁷), −145.5 (ддд, $J(F^6, F^7) = 21.8$ Гц, $J(F^6, H^5) = 9.9$ Гц, $J(F^6, H^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 277.0469 [M–H]⁺ C₁₅H₈F₃O₃. Вычислено, m/z: 277.0471.

6,7-Дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1bf)



Белое твердое вещество. Выход: 69 мг (70%); $R_f = 0.41$ (EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 122.7–123.3 °С. ИК спектр (KBr, ν, см^{−1}): 3367, 3059, 1691, 1626, 1504, 1452, 1385, 1317, 1281, 1238, 1198, 1171, 1171, 1117, 1063, 1038, 995, 904, 820, 777, 685, 665, 648, 567, 509. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.89 (д, $J(H^{11}, H^{12}) = 7.8$ Гц, 1 H, H¹¹), 7.71–7.65 (м, $J(H^5, F^6) = 9.5$ Гц, 3 H, H⁵, H¹⁴, H¹³), 7.51 (т, $J(H^{12}, H^{11}) \approx J(H^{12}, H^{13}) = 7.7$ Гц, 1 H, H¹²), 6.85 (дд, $J(H^8, F^7) = 10.6$ Гц, $J(H^8, F^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H⁸), 5.83 (дд, $J(H^2, H^3) = 13.0$ Гц, $J(H^2, H^3') = 3.3$ Гц, 1 H, H²), 2.95 (дд, $J(H^3, H^3') = 17.2$ Гц, $J(H^3, H^2) = 13.0$ Гц, 1 H, H³), 2.86 (дд, $J(H^3', H^3) = 17.2$ Гц, $J(H^3', H^2) = 3.4$ Гц, 1 H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 188.7 (м, C⁴), 157.9 (дд, $^3J(C^{8a}, F^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 155.1 (дд, $^1J(C^7, F^7) = 259.8$ Гц, $^2J(C^7, F^6) = 14.9$ Гц, C⁷), 146.0 (дд, $^1J(C^6, F^6) = 246.4$ Гц, $^2J(C^6, F^7) = 13.6$

Гц, C⁶), 136.6 (кв, C⁹), 132.3 (д, C¹³), 128.7 (с, C¹²), 127.5 (с, C¹⁴), 126.8 (кв, $^2J(C^{10}, F^{15}) = 30.6$ Гц, C¹⁰), 125.6 (кв, $^3J(C^{11}, F^{15}) = 5.6$ Гц, C¹¹), 123.6 (кв, $^1J(C^{15}, F^{15}) = 273.8$ Гц, C¹⁵), 116.7 (дд, $^3J(C^{4a}, F^6) = 4.4$ Гц, C^{4a}), 114.3 (дд, $^2J(C^5, F^6) = 18.8$ Гц, C⁵), 106.8 (д, $^2J(C^8, F^7) = 20.6$ Гц, C⁸), 76.2 (м, C²), 44.5 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –56.6 (с, 3 F, F¹⁵), –121.3 (дт, $J(F^7, F^6) = 21.7$ Гц, $J(F^7, H^5) \approx J(F^7, H^8) = 9.5$ Гц, 1 F, F⁷), –142.3 (ддд, $J(F^6, F^7) = 21.7$ Гц, $J(F^6, H^5) = 10.2$ Гц, $J(F^6, H^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 328.0519 [M]⁺ C₁₆H₉F₅O₂. Вычислено, m/z: 328.0517.

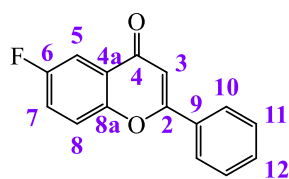
6,7-Дифтор-2-(3-(трифторметил)фенил)хроман-4-он (1bg)

Белое твердое вещество. Выход: 85 мг (86%); $R_f = 0.57$ (EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 73.0–74.8 °С. Спектральные характеристики соответствуют описанным выше (Метод А получения флаванонов 1).

Общая методика получения фторированных флавонов 2

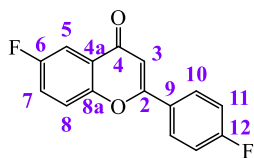
К раствору 2'-гидроксиалкона 3 (0.36 ммоль) в ДМСО (3 мл) при перемешивании добавляли I₂ (0.01 г, 0.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч в закрытой колбе Шленка. Конверсию реакции контролировали методом ТСХ (EtOAc/гексан, 1:7, $R_f \approx 0.5$ и 0.1 для субстрата и продукта соответственно). После завершения реакции в охлажденную до к. т. колбу медленно добавляли при перемешивании насыщенный раствор Na₂S₂O₃ в H₂O (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали H₂O, высушивали на воздухе и перекристаллизовывали из EtOH.

6-Фтор-2-фенил-4H-хромен-4-он (2aa)



Белое твердое вещество. Выход: 84 мг (97%); т. пл. 125.0–127.0 °С (131–133 °С [222]). ИК спектр (KBr, ν, см^{–1}): 3435, 3084, 3041, 2926, 1662, 1645, 1626, 1572, 1495, 1477, 1456, 1360, 1308, 1254, 1178, 1118, 1041, 1026, 930, 910, 839, 802, 769, 721, 681. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.89 (м, 2 H, H¹⁰), 7.86 (м, $J(H^5, F^6) = 8.1$ Гц, 1 H, H⁵), 7.59–7.51 (м, 4 H, H⁸, H¹¹, H¹²), 7.41 (м, 1 H, H⁷), 6.80 (с, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 177.5 (д, C⁴), 163.6 (с, C²), 159.5 (д, $^1J(C^6, F^6) = 246.9$ Гц, C⁶), 152.3 (д, C^{8a}), 131.7 (с, C¹²), 131.4 (с, C⁹), 129.0 (с, C¹⁰), 126.2 (с, C¹¹), 125.0 (д, $^3J(C^{4a}, F^6) = 7.4$ Гц, C^{4a}), 121.8 (д, $^2J(C^5, F^6) = 25.5$ Гц, C⁵), 120.0 (д, $^3J(C^8, F^6) = 8.1$ Гц, C⁸), 110.5 (д, $^2J(C^7, F^6) = 23.7$ Гц, C⁷), 106.8 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –115.3 (м, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 240.0579 [M]⁺ C₁₅H₉FO₂. Вычислено, m/z: 240.0581.

6-Фтор-2-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он (2ab)



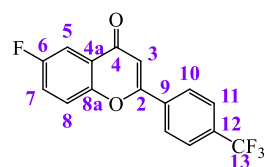
Белое твердое вещество. Выход: 81 мг (87%); т. пл. 175.2–175.6 °С.

ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3435, 3115, 3078, 1639, 1626, 1593, 1576, 1512, 1479, 1452, 1367, 1313, 1296, 1246, 1232, 1167, 1038, 931, 910,

838, 787, 721, 647. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.93 (м, 2

Н, H^{10}), 7.87 (м, 1 Н, H^5), 7.57 (м, 1 Н, H^8), 7.43 (м, 1 Н, H^7), 7.23 (м, 2 Н, H^{11}), 6.76 (с, 1 Н, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 177.4 (д, C^4), 164.8 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 253.7$ Гц, C^{12}), 162.6 (с, C^2), 159.5 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 247.1$ Гц, C^6), 152.3 (с, C^{8a}), 128.4 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.9$ Гц, C^{10}), 127.6 (м, C^9), 125.0 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 7.4$ Гц, C^{4a}), 121.9 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 25.4$ Гц, C^5), 120.0 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 8.1$ Гц, C^8), 116.3 (д, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{12}) = 22.1$ Гц, C^{11}), 110.6 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.7$ Гц, C^7), 106.6 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -108.4 (м, 1 F, F^{12}), -116.2 (м, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 7.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 258.0491 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 258.0487.

6-Фтор-2-(4-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-4-он (2ac)



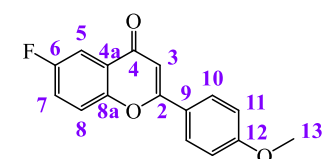
Белое твердое вещество. Выход: 108 мг (98%); т. пл. 166.8–168.4 °С.

ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3482, 3055, 2940, 1639, 1627, 1585, 1574, 1483, 1456, 1319, 1275, 1246, 1184, 1171, 1134, 1119, 1070, 1039, 1014,

910, 843, 831, 721, 681, 655. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д.): 8.04 (м, 2 Н, H^{10}), 7.87 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 8.0$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.0$ Гц, 1 Н, H^5), 7.80 (м, 2 Н, H^{11}), 7.61 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.0$ Гц, 1 Н, H^8), 7.46 (м, 1 Н, H^7), 6.86 (с, 1 Н, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 177.3 (д, C^4), 161.8 (с, C^2), 159.6 (д, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 247.8$ Гц, C^6), 152.3 (м, C^{8a}), 134.8 (с, C^9), 133.2 (кв, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 32.9$ Гц, C^{12}), 126.6 (с, C^{10}), 126.0 (кв, $^3J(\text{C}^{11}, \text{F}^{13}) = 3.8$ Гц, C^{11}), 125.1 (д, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 7.3$ Гц, C^{4a}), 123.4 (кв, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 272.3$ Гц, C^{13}), 122.2 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 25.5$ Гц, C^5), 120.1 (д, $^3J(\text{C}^8, \text{F}^6) = 8.0$ Гц, C^8), 110.6 (д, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 23.7$ Гц, C^7), 107.9 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -64.3 (с, 3 F, CF_3), -115.7 (м, $J(\text{F}^6, \text{H}^7) \approx J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 7.8$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 4.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 308.0451 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 308.0455.

6-Фтор-2-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-он (2ad)



Белое твердое вещество. Выход: 93 мг (96%); т. пл. 160.3–160.8 °С (160–162 °С [222]). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3475, 3049,

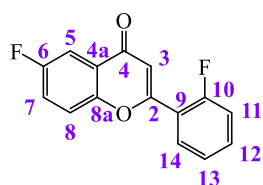
2926, 2850, 1648, 1581, 1516, 1454, 1365, 1313, 1272, 1122, 1014,

910, 827, 777, 721, 653, 619, 592. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д.): 7.88 (м, 2 Н, H^{10}), 7.87 (м, $J(\text{H}^5, \text{H}^7) = 3.1$ Гц, 1 Н, H^5), 7.56 (дд, $J(\text{H}^8, \text{H}^7) = 9.1$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 4.1$ Гц, 1 Н, H^8), 7.41 (м, $J(\text{H}^7, \text{H}^8) \approx 9$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{F}^6) \approx 8.0$ Гц, $J(\text{H}^7, \text{H}^5) = 3.1$ Гц, 1

H, H⁷), 7.03 (м, 2 H, H¹¹), 6.74 (с, 1 H, H³), 3.90 (с, 3 H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 177.5 (д, C⁴), 163.6 (с, C²), 162.4 (с, C¹²), 159.4 (д, ¹J(C⁶,F⁶) = 246.6 Гц, C⁶), 152.3 (д, C^{8a}), 128.0 (с, C¹⁰), 125.1 (д, ³J(C^{4a},F⁶) = 7.3 Гц, C^{4a}), 123.6 (с, C⁹), 121.5 (д, ²J(C⁵,F⁶) = 25.5 Гц, C⁵), 119.9 (д, ³J(C⁸,F⁶) = 8.1 Гц, C⁸), 114.4 (с, C¹¹), 110.5 (д, ²J(C⁷,F⁶) = 23.7 Гц, C⁷), 105.4 (д, C³), 55.4 (с, C¹³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -113.7 (м, J(F⁶,H⁷) ≈ J(F⁶,H⁸) = 7.9 Гц, J(F⁶,H⁸) = 4.2 Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 270.0683 [M]⁺ C₁₆H₁₁FO₃. Вычислено, m/z: 270.0687.

6-Фтор-2-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он (2ae)

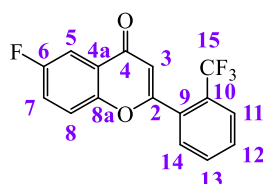


Белое твердое вещество. Выход: 88 мг (95%); т. пл. 164.9–169.3 °С.

ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3468, 3120, 3084, 2924, 1664, 1626, 1585, 1576, 1475, 1454, 1358, 1284, 1178, 1115, 1028, 914, 866, 829, 780, 756, 719, 600, 552. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.91

(тм, 1 H, H¹²), 7.88 (дд, J(H⁵,F⁶) = 8.1 Гц, J(H⁵,H⁷) = 3.1 Гц, 1 H, H⁵), 7.57 (дд, J(H⁸,H⁷) = 9.2 Гц, J(H⁸,F⁶) = 4.2 Гц, 1 H, H⁸), 7.53 (м, 1 H, H¹⁴), 7.43 (м, J(H⁷,H⁸) = 9.1 Гц, J(H⁷,F⁶) = 7.6 Гц, J(H⁷,H⁵) = 3.1 Гц, 1 H, H⁷), 7.33 (тм, 1 H, H¹³), 7.24 (м, 1 H, H¹¹), 6.93 (с, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 177.2 (д, C⁴), 160.2 (д, ¹J(C¹⁰,F¹⁰) = 256.0 Гц, C¹⁰), 159.3 (д, ¹J(C⁶,F⁶) = 247.1 Гц, C⁶), 158.7 (д, ³J(C²,F¹⁰) = 3.8 Гц, C²), 152.2 (д, C^{8a}), 132.7 (д, ³J(C¹²,F¹⁰) = 9.0 Гц, C¹²), 128.6 (д, C¹³), 124.6 (д, ³J(C^{4a},F⁶) = 7.5 Гц, C^{4a}), 124.3 (д, ³J(C¹⁴,F¹⁰) = 3.8 Гц, C¹⁴), 121.6 (д, ²J(C⁵,F⁶) = 25.5 Гц, C⁵), 119.8 (д, ³J(C⁸,F⁶) = 8.1 Гц, C⁸), 119.7 (д, ²J(C⁹,F¹⁰) = 10.1 Гц, C⁹), 119.7 (д, ²J(C⁹,F¹⁰) = 10.1 Гц, C⁹), 116.6 (д, ²J(C¹¹,F¹⁰) = 22.5 Гц, C¹¹), 111.2 (д, ⁴J(C³,F¹⁰) = 11.2 Гц, C³), 110.2 (д, ²J(C⁷,F⁶) = 23.7 Гц, C⁷). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -112.0 (м, 1 F, F¹⁰), -116.2 (м, J(F⁶,H⁷) ≈ J(F⁶,H⁸) = 7.9 Гц, J(F⁶,H⁸) = 4.3 Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 258.0485 [M]⁺ C₁₅H₈F₂O₂. Вычислено, m/z: 258.0487.

6-Фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-4-он (2af)



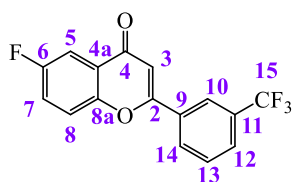
Белое твердое вещество. Выход: 68 мг (61%); ТСХ, R_f = 0.53

(EtOAc/гексан, 1:7); т. пл. 109.9–110.4 °С. ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3111, 3086, 3053, 1659, 1587, 1572, 1479, 1450, 1365, 1313, 1279, 1261, 1167, 1136, 1115, 1070, 1036, 914, 850, 806, 777, 719, 676.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.87 (дд, J(H⁵,F⁶) = 8.1 Гц, J(H⁵,H⁷) = 3.0 Гц, 1 H, H⁵), 7.84 (м, 1 H, H¹¹), 7.71–7.62 (м, 3 H, H¹², H¹³, H¹⁴), 7.47 (дд, J(H⁸,H⁷) = 9.2 Гц, J(H⁸,F⁶) = 4.3 Гц, 1 H, H⁸), 7.40 (м, J(H⁷,H⁸) = 9.2 Гц, J(H⁷,F⁶) = 7.5 Гц, J(H⁷,H⁵) = 3.1 Гц, 1 H, H⁷), 6.48 (с, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 176.9 (т, C⁴), 163.7 (с, C²), 159.3 (д, ¹J(C⁶,F⁶) = 247.3 Гц, C⁶), 152.3 (т, C^{8a}), 131.8 (д, C¹³), 130.9 (т, C⁹), 130.7 (с, C¹²), 130.6 (с,

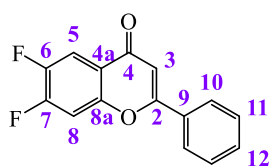
C¹⁴), 128.5 (кв, ²J(C¹⁰,F¹⁵) = 32.0 Гц, C¹⁰), 126.9 (кв, ³J(C¹¹,F¹⁵) = 5.2 Гц, C¹¹), 124.6 (д, ³J(C^{4a},F⁶) = 7.5 Гц, C^{4a}), 123.1 (кв, ¹J(C¹⁵,F¹⁵) = 273.8 Гц, C¹⁵), 121.9 (д, ²J(C⁵,F⁶) = 25.5 Гц, C⁵), 119.9 (д, ³J(C⁸,F⁶) = 8.2 Гц, C⁸), 111.0 (д, C³), 110.3 (д, ²J(C⁷,F⁶) = 23.7 Гц, C⁷). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –60.4 (с, 3 F, CF₃), –115.9 (м, J(F⁶,H⁷) ≈ J(F⁶,H⁸) = 7.7 Гц, J(F⁶,H⁸) = 4.2 Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 308.0450. [M]⁺ C₁₆H₈F₄O₂. Вычислено, m/z: 308.0455.

6-Фтор-2-(3-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-4-он (2ag)



Белое твердое вещество. Выход: 104 мг (94%); т. пл. 176.1 °С (с д. р.). ИК спектр (KBr, ν, см^{–1}): 3444, 3082, 3055, 2928, 2854, 1641, 1628, 1578, 1481, 1462, 1365, 1325, 1257, 1184, 1124, 1078, 1045, 1001, 926, 831, 806, 723, 692, 681, 652. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.19 (с, 1 H, H¹⁰), 8.08 (д, 1 H, H¹⁴), 7.88 (дд, J(H⁵,F⁶) = 8.1 Гц, J(H⁵,H⁷) = 3.1 Гц, 1 H, H⁵), 7.82 (д, 1 H, H¹²), 7.69 (т, 1 H, H¹³), 7.63 (дд, J(H⁸,H⁷) = 9.1 Гц, J(H⁸,F⁶) = 4.1 Гц, 1 H, H⁸), 7.46 (м, J(H⁷,H⁸) = 9.1 Гц, J(H⁷,F⁶) = 7.6 Гц, J(H⁷,H⁵) = 3.1 Гц, 1 H, H⁷), 6.86 (с, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 177.0 (м, C⁴), 161.5 (с, C²), 159.4 (д, ¹J(C⁶,F⁶) = 247.7 Гц, C⁶), 152.0 (с, C^{8a}), 132.1 (с, C⁹), 131.4 (кв, ²J(C¹¹,F¹⁵) = 33.0 Гц, C¹¹), 129.4 (с, C¹⁴), 129.1 (с, C¹³), 127.9 (кв, ³J(C¹²,F¹⁵) = 3.5 Гц, C¹²), 124.8 (д, ³J(C^{4a},F⁶) = 7.3 Гц, C^{4a}), 123.4 (кв, ¹J(C¹⁵,F¹⁵) = 272.6 Гц, C¹⁵), 122.8 (кв, ³J(C¹⁰,F¹⁵) = 3.8 Гц, C¹⁰), 121.9 (д, ²J(C⁵,F⁶) = 25.5 Гц, C⁵), 119.9 (д, ³J(C⁸,F⁶) = 8.0 Гц, C⁸), 110.4 (д, ²J(C⁷,F⁶) = 23.7 Гц, C⁷), 107.3 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –64.1 (с, 3 F, CF₃), –115.7 (м, J(F⁶,H⁷) ≈ J(F⁶,H⁸) = 7.8 Гц, J(F⁶,H⁸) = 4.2 Гц, 1 F, F⁶). Найдено, m/z: 308.0453 [M]⁺ C₁₆H₈F₄O₂. Вычислено, m/z: 308.0455.

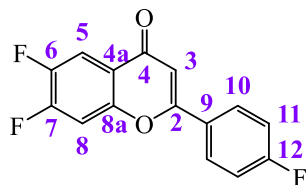
6,7-Дифтор-2-фенил-4H-хромен-4-он (2ba)



Белое твердое вещество. Выход: 78 мг (84%); т. пл. 176.7–177.4 °С (182–184 °С [222]). ИК спектр (KBr, ν, см^{–1}): 3064, 1647, 1632, 1587, 1574, 1508, 1460, 1363, 1288, 1263, 1205, 1151, 1057, 1022, 914, 895, 860, 825, 773, 688, 561. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.98 (т, J(H⁵,F⁶) ≈ J(H⁵,F⁷) = 9.2 Гц, 1 H, H⁵), 7.85 (м, 2 H, H¹⁰), 7.53–7.49 (м, 3 H, H¹¹, H¹²), 7.39 (дд, J(H⁸,F⁷) = 9.9 Гц, J(H⁸,F⁶) = 6.2 Гц, 1 H, H⁸), 6.78 (с, 1 H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 176.5 (с, C⁴), 163.9 (м, C²), 153.9 (дд, ¹J(C⁷,F⁷) = 258.4 Гц, ²J(C⁷,F⁶) = 15.3 Гц, C⁷), 152.3 (д, ³J(C^{8a},F⁷) = 11.0 Гц, C^{8a}), 148.3 (дд, ¹J(C⁶,F⁶) = 250.8 Гц, ²J(C⁶,F⁷) = 13.5 Гц, C⁶), 131.8 (с, C¹²), 131.0 (с, C⁹), 129.0 (с, C¹⁰), 126.1 (с, C¹¹), 120.8 (м, ³J(C^{4a},F⁶) = 5.2 Гц, C^{4a}), 112.9 (дд, ²J(C⁵,F⁶) = 19.1 Гц, ³J(C⁵,F⁷) = 2.4 Гц, C⁵), 107.1 (д, ²J(C⁸,F⁷) = 21.2 Гц, C⁸), 106.9 (с, C³). Спектр ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): –125.7 (дт, J(F⁷,F⁶) = 21.7

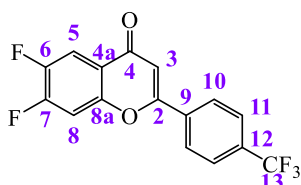
Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^8) = 9.3$ Гц, 1 F, F^7), -138.3 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.6$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.7$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 257.0405 $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 257.0409.

6,7-Дифтор-2-(4-фторметилфенил)-4H-хромен-4-он (2bb)



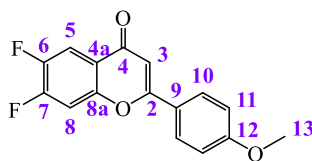
Светло-бежевое твердое вещество. Выход: 113 мг (96%); т. пл. 191.0–192.7 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3441, 3070, 1643, 1632, 1593, 1512, 1460, 1417, 1362, 1296, 1242, 1157, 1057, 914, 843, 812, 702, 563. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.00 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.1$ Гц, 1 H, H^5), 7.91 (м, 2 H, H^{10}), 7.41 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 9.9$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 7.24 (м, 2 H, H^{11}), 6.75 (с, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 176.4 (с, C^4), 164.8 (д, $^1J(\text{C}^{12}, \text{F}^{12}) = 254.0$ Гц, C^{12}), 162.9 (с, C^2), 153.8 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 258.7$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.5$ Гц, C^7), 152.1 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.0$ Гц, C^{8a}), 148.3 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 250.9$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.5$ Гц, C^6), 128.3 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{12}) = 8.9$ Гц, C^{10}), 127.2 (д, C^9), 120.7 (м, C^{4a}), 116.3 (д, $^2J(\text{C}^{11}, \text{F}^{12}) = 22.1$ Гц, C^{11}), 113.0 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.2$ Гц, C^5), 107.0 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 21.8$ Гц, C^8), 106.7 (с, C^3). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -107.9 (м, 1 F, F^{12}), -126.7 (м, 1 F, F^7), -139.4 (м, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 276.0388 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 276.0393.

6,7-Дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-4-он (2bc)



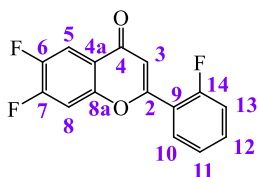
Светло-бежевое твердое вещество. Выход: 110 мг (94%); т. пл. 152.0–156.8 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3072, 3061, 1660, 1633, 1593, 1574, 1510, 1460, 1416, 1365, 1354, 1321, 1298, 1173, 1155, 1124, 1070, 1014, 914, 854, 833, 687, 563. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.03–7.98 (м, 3 H, H^5 , H^{10}), 7.79 (м, 2 H, H^{11}), 7.42 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 9.7$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.83 (с, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 176.3 (с, C^4), 162.1 (с, C^2), 154.0 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 259.3$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.4$ Гц, C^7), 152.3 (дд, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.1$ Гц, C^{8a}), 148.8 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 251.5$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.5$ Гц, C^6), 134.5 (с, C^9), 133.3 (кв, $^2J(\text{C}^{12}, \text{F}^{13}) = 32.9$ Гц, C^{12}), 126.5 (с, C^{10}), 126.1 (кв, C^{11}), 123.4 (кв, $^1J(\text{C}^{13}, \text{F}^{13}) = 272.5$ Гц, C^{13}), 120.8 (м, C^{4a}), 113.1 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.2$ Гц, C^5), 108.1 (с, C^3), 107.2 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 21.3$ Гц, C^8). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -61.3 (м, 3 F, CF_3), -123.1 (дт, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.6$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^8) = 9.2$ Гц, 1 F, F^7), -135.9 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.5$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.4$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 326.0357 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 326.0361.

6,7-Дифтор-2-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-он (2bd)



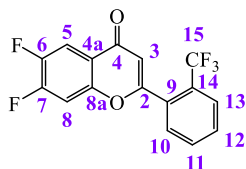
Белое твердое вещество. Выход: 87 мг (84%); т. пл. 196.4–197.9 °С (200–202 °С [229]). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3063, 3024, 1660, 1630, 1606, 1516, 1462, 1363, 1313, 1271, 1250, 1192, 1153, 1055, 1011, 914, 895, 858, 827, 701, 652, 563. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.02 (дд, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 9.6$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 8.9$ Гц, 1 H, H^5), 7.87 (м, 2 H, H^{10}), 7.41 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 10.0$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 7.06 2 (м, 2 H, H^{11}), 6.74 (с, 1 H, H^3), 3.92 (с, 3 H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 176.5 (с, C^4), 163.9 (с, C^2), 162.5 (с, C^{12}), 153.8 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 257.9$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.3$ Гц, C^7), 152.3 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.3$ Гц, C^{8a}), 148.3 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 250.4$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.6$ Гц, C^6), 127.9 (с, C^{10}), 123.3 (с, C^9), 120.8 (м, C^{4a}), 114.5 (с, C^{11}), 112.9 (д, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.1$ Гц, C^5), 107.0 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 21.2$ Гц, C^8), 105.5 (с, C^3), 55.4 (с, C^{13}). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –126.4 (дт, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.7$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^8) = 9.2$ Гц, 1 F, F^7), –138.9 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.6$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.7$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.2$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 288.0597 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 288.0593.

6,7-Дифтор-2-(2-фторметилфенил)-4H-хромен-4-он (2be)



Светло-бежевое твердое вещество. Выход: 96 мг (97%); т. пл. 169.1–170.9 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435, 3120, 3070, 3059, 1643, 1632, 1585, 1493, 1464, 1360, 1292, 1215, 1159, 1111, 1059, 1024, 916, 901, 850, 814, 766, 702, 569. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.97 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.1$ Гц, 1 H, H^5), 7.85 (т, 1 H, H^{12}), 7.45 (м, 1 H, H^8), 7.38–7.18 (м, 3 H, $\text{H}^{10}, \text{H}^{11}, \text{H}^{13}$), 6.88 (с, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 176.2 (м, C^4), 160.1 (д, $^1J(\text{C}^{14}, \text{F}^{14}) = 256.1$ Гц, C^{14}), 159.0 (м, $^3J(\text{C}^2, \text{F}^{14}) = 3.8$ Гц, C^2), 153.4 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 258.7$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.4$ Гц, C^7), 152.1 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.1$ Гц, C^{8a}), 148.2 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 250.9$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.5$ Гц, C^6), 132.8 (д, $^3J(\text{C}^{12}, \text{F}^{14}) = 9.1$ Гц, C^{12}), 128.5 (д, C^{11}), 124.3 (д, $^3J(\text{C}^{10}, \text{F}^{14}) = 3.8$ Гц, C^{10}), 120.4 (м, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 5.3$ Гц, C^{4a}), 119.5 (д, $^2J(\text{C}^9, \text{F}^{14}) = 10.0$ Гц, C^9), 116.7 (д, $^2J(\text{C}^{13}, \text{F}^{14}) = 22.5$ Гц, C^{13}), 112.7 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.1$ Гц, C^5), 111.4 (д, $^4J(\text{C}^3, \text{F}^{14}) = 11.3$ Гц, C^3), 106.8 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 21.3$ Гц, C^8). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –108.9 (м, 1 F, F^{14}), –123.7 (м, 1 F, F^7), –136.5 (м, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 276.0392 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 276.0393.

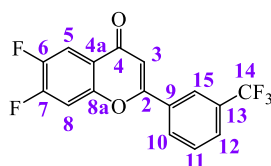
6,7-Дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-4-он (2bf)



Белое твердое вещество. Выход: 108 мг (92%); т. пл. 146.4–147.4 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3452, 3068, 3057, 1655, 1632, 1595, 1504, 1458, 1365, 1315, 1292, 1273, 1167, 1136, 1115, 1070, 1049, 1037, 920,

902, 854, 829, 779, 702, 687. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.00 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) = 9.4$ Гц, $J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 8.8$ Гц, 1 H, H^5), 7.84 (м, 1 H, H^{10}), 7.71–7.65 (м, 2 H, H^{11} , H^{12}), 7.29 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 9.8$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.47 (с, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 176.2 (с, C^4), 164.2 (с, C^2), 154.0 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 259.1$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.4$ Гц, C^7), 152.4 (дд, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.2$ Гц, C^{8a}), 148.4 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 251.2$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.6$ Гц, C^6), 132.1 (с, C^{12}), 131.1 (с, C^{11}), 130.8 (с, C^{10}), 130.7 (с, C^9), 128.7 (кв, $^2J(\text{C}^{14}, \text{F}^{15}) = 31.9$ Гц, C^{14}), 127.1 (кв, $^3J(\text{C}^{13}, \text{F}^{15}) = 5.2$ Гц, C^{13}), 123.2 (кв, $^1J(\text{C}^{15}, \text{F}^{15}) = 273.8$ Гц, C^{15}), 120.6 (м, $^3J(\text{C}^{4a}, \text{F}^6) = 5.4$ Гц, C^{4a}), 112.9 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.2$ Гц, C^5), 111.5 (с, C^3), 107.2 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 21.2$ Гц, C^8). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –60.4 (м, 3 F, CF_3), –126.3 (дт, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.6$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^8) = 9.1$ Гц, 1 F, F^7), –139.1 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.6$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.7$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.3$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 326.0360 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 326.0361.

6,7-Дифтор-2-(3-(трифторметил)фенил)-4H-хромен-4-он (2bg)



Белое твердое вещество. Выход: 102 мг (87%); т. пл. 202.3–204.0 °С. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3090, 3072, 1691, 1664, 1632, 1587, 1504, 1458, 1367, 1336, 1290, 1238, 1203, 1157, 1117, 1080, 1055, 1038, 933, 914, 874, 833, 820, 706, 696, 563. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.15 (с, 1 H, H^{14}), 8.04 (д, 1 H, H^{10}), 8.01 (т, $J(\text{H}^5, \text{F}^6) \approx J(\text{H}^5, \text{F}^7) = 9.1$ Гц, 1 H, H^5), 7.83 (д, 1 H, H^{12}), 7.69 (т, 1 H, H^{11}), 7.47 (дд, $J(\text{H}^8, \text{F}^7) = 9.8$ Гц, $J(\text{H}^8, \text{F}^6) = 6.2$ Гц, 1 H, H^8), 6.85 (с, 1 H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 176.3 (с, C^4), 162.1 (с, C^2), 154.1 (дд, $^1J(\text{C}^7, \text{F}^7) = 259.2$ Гц, $^2J(\text{C}^7, \text{F}^6) = 15.4$ Гц, C^7), 152.2 (д, $^3J(\text{C}^{8a}, \text{F}^7) = 11.0$ Гц, C^{8a}), 148.8 (дд, $^1J(\text{C}^6, \text{F}^6) = 251.5$ Гц, $^2J(\text{C}^6, \text{F}^7) = 13.5$ Гц, C^6), 132.0 (с, C^9), 131.7 (кв, $^2J(\text{C}^{13}, \text{F}^{14}) = 33.0$ Гц, C^{13}), 129.7 (с, C^{10}), 129.3 (с, C^{11}), 128.3 (м, C^{15}), 123.0 (м, C^{12}), 123.2 (кв, $^1J(\text{C}^{14}, \text{F}^{14}) = 272.6$ Гц, C^{14}), 120.8 (м, C^{4a}), 113.0 (дд, $^2J(\text{C}^5, \text{F}^6) = 19.2$ Гц, C^5), 107.8 (с, C^3), 107.2 (д, $^2J(\text{C}^8, \text{F}^7) = 21.3$ Гц, C^8). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): –63.0 (м, 3 F, F^{14}), –125.1 (дт, $J(\text{F}^7, \text{F}^6) = 21.7$ Гц, $J(\text{F}^7, \text{H}^5) \approx J(\text{F}^7, \text{H}^8) = 9.2$ Гц, 1 F, F^7), –137.8 (м, $J(\text{F}^6, \text{F}^7) = 21.6$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^5) = 9.5$ Гц, $J(\text{F}^6, \text{H}^8) = 6.1$ Гц, 1 F, F^6). Найдено, m/z : 326.0359 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 326.0361.

Результаты и выводы

1. Исследована трансформация фторсодержащих фенилацетатов в среде трифторметансульфоновой кислоты. Установлена эффективность данной реакционной системы для получения фторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса.

2. Впервые осуществлен синтез широкого ряда 2'-гидроксикалконов, содержащих 1 или 2 атома фтора в кольце А и заместители F, CF₃, OMe в кольце В реакцией 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами.

3. Изучено взаимодействие фторированных 2-гидроксиацетофенонов с серией бензальдегидов в реакционной системе *p*-TSA·H₂O / толуол / MgSO₄ / 150 °С, установлено, что основными продуктами превращения являются 3-бензилиденовые производные флаванона.

4. Показана возможность использования полифторированных силильных производных 2-гидроксиэтинилбензолов в качестве предшественников образующихся *in situ* 2-гидроксиацетофенонов в домино-реакциях с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O. Установлено, что данный подход открывает путь к синтезу полифторированных по кольцу А флаванонов, их 3-бензилиденовых производных, а также 8-циннамоилзамещенных хромонов (при наличии двух алкильных заместителей в исходных фенолах).

5. Исследована трансформация фторированных 2'-гидроксикалконов в присутствии FeCl₃·6H₂O в спиртовых средах при различных температурах. Впервые продемонстрирована возможность использования каталитической системы FeCl₃·6H₂O / EtOH / 100 °С для селективного синтеза фторированных флаванонов.

6. Показана эффективность реакционной системы I₂ / ДМСО для осуществления окислительной циклизации фторированных 2'-гидроксикалконов, ведущей к образованию флавонов.

7. С использованием разработанных методов впервые синтезированы представительные ряды структурно подобных фторированных производных флаванона и флавона для их дальнейшего исследования и выявления зависимостей «структура – активность». Установлено, что проявляемая производными хромона цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам MDCK в первую очередь определяется природой и расположением заместителя в кольце В, в то время как селективность обнаруженной ингибирующей активности гетероциклов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), по-видимому, связана с количеством атомов фтора в кольце А.

Список литературы

- [1] Martens S., Mithöfer A. Flavones and flavone synthases // *Phytochem.* – 2005. – V. 66. – №. 20. – P. 2399–2407.
- [2] Kshatriya R., Jejurkar V. P., Saha S. In memory of Prof. Venkataraman: Recent advances in the synthetic methodologies of flavones // *Tetrahedron.* – 2018. – V. 74. – №. 8. – P. 811–833.
- [3] Middleton Jr E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function // *Flavonoids in the living system.* – 1998. – P. 175–182.
- [4] Barreca D., Gattuso G., Bellocco E., Calderaro A., Trombetta D., Smeriglio A., Lagana G., Daglia M., Meneghini S., Nabavi S. M. Flavanones: citrus phytochemical with health-promoting properties // *BioFactors.* – 2017. – V. 43. – №. 4. – P. 495–506.
- [5] Ren W. Y., Qiao Zh. H., Wang H. W., Zhu L., Zhang L. Flavonoids: promising anticancer agents // *Med. Res. Rev.* – 2003. – V. 23. – №. 4. – P. 519–534.
- [6] Peterson J., Dwyer J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity // *J. Nutri. Res.* – 1998. – V. 18. – №. 12. – P. 1995–2018.
- [7] Middleton E. Jr, Kandaswami C. Effect of flavonoids on immune and inflammatory cell function // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. – V. 43. – №. 6. – P. 1167–1179.
- [8] Mulvihill E. E., Huff M. W. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health // *Can. J. Cardiol.* – 2010. – V. 26. – P. 17A–21A.
- [9] Boniface P. K., Elizabeth F. I. Flavones as a privileged scaffold in drug discovery: Current developments // *Curr. Org. Synth.* – 2019. – V. 16. – №. 7. – P. 968–1001.
- [10] Silakari O. Key heterocycle cores for designing multitargeting molecules. – Elsevier, 2018.
- [11] Hyun J., Woo Y., Hwang D. S., Jo G., Eom S., Lee Y., Park J. C., Lim Y. Relationships between structures of hydroxyflavones and their antioxidative effects // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – №. 18. – P. 5510–5513.
- [12] Mishra B., Priyadarsini K. I., Kumar M. S., Unnikrishnan M. K., Mohan H. Effect of O-glycosilation on the antioxidant activity and free radical reactions of a plant flavonoid, chrysoeriol // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11. – №. 13. – P. 2677–2685.
- [13] Dou J., Chen L. L., Xu G., Zhang L., Zhou H. M., Wang H., Su Zh. Zh., Ke M. Y., Guo Q. L., Zhou Ch. L. Effects of baicalein on Sendai virusin vivo are linked to serum baicalin and its inhibition of hemagglutinin-neuraminidase // *Arch. Virol.* – 2011. – V. 156. – №. 5. – P. 793–801.

- [14] Zeng J. J., Hu W. L., Li H., Liu J. G., Zhang P., Gu Y. X., Yu Y. Ch., Wang W. J., Wei Y. Purification of linarin and hesperidin from *Mentha haplocalyx* by aqueous two-phase flotation coupled with preparative HPLC and evaluation of the neuroprotective effect of linarin // *J. Sep. Sci.* – 2021. – V. 44. – №. 12. – P. 2496–2503.
- [15] Itoh K., Masuda M., Naruto S., Murata K., Matsuda H. Antiallergic activity of unripe *Citrus hassaku* fruits extract and its flavanone glycosides on chemical substance-induced dermatitis in mice // *J. Nat. Med.* – 2009. – V. 63. – P. 443–450.
- [16] Kanadaswami C., Lee L. T., Lee P. P. H., Hwang J. J., Ke F. C., Huang Y. T., Lee M. T. The antitumor activities of flavonoids // *In vivo*. – 2005. – V. 19. – №. 5. – P. 895–909.
- [17] Puranik N. V., Rani R., Singh V. A., Tomar S., Puntambekar H. M., Srivastava P. Evaluation of the antiviral potential of halogenated dihydrorugosaflavonoids and molecular modeling with nsP3 protein of Chikungunya virus (CHIKV) // *ACS Omega*. – 2019. – V. 4. – №. 23. – P. 20335–20345.
- [18] Srivarangkul P., Yuttithamnon W., Suroengrit A., Pankaew S., Hengphasatpom K., Rungrotmongkol T., Phuwapraisirisan P., Ruxrungtham K., Boonyasuppayakorn S. A novel flavanone derivative inhibits dengue virus fusion and infectivity // *Antiviral Res.* – 2018. – V. 151. – P. 27–38.
- [19] Patigo A., Hengphasatpom K., Cao V., Paunrat W., Vijara N., Chokmahasarn T., Maitarad P., Rungrotmongkol T., Shigeta Y., Boonyasuppayakorn S., Khotavivattana T. Design, synthesis, in vitro, in silico, and SAR studies of flavone analogs towards anti-dengue activity // *Sci. Rep.* – 2022. – V. 12. – №. 1. – P. 21646.
- [20] Shimizu J. F., Lima C. S., Pereira C. M., Bittar C., Batista M. N., Nazare A. C., Polaquini C. R., Zothner C., Harris M., Rahal P., Regasini L. O., Jardim A. C. G. Flavonoids from *Pterogyne nitens* inhibit hepatitis C virus entry // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7. – №. 1. – P. 16127.
- [21] Ma Y. C., Wang L., Lu A. D., Xue W. Synthesis and biological activity of novel oxazinyflavonoids as antiviral and anti-phytopathogenic fungus agents // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – №. 20. – P. 6875–6888.
- [22] Moorthy N. S. H. N., Singh R. J., Singh H. P., Gupta S. D. Synthesis, biological evaluation and in silico metabolic and toxicity prediction of some flavanone derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 2006. – V. 54. – №. 10. – P. 1384–1390.
- [23] Xu Q. H., Li J. Zh., He J. H., Zhao X., Hou Q. Sh. Synthesis of novel flavanone derivatives and their anti *Staphylococcus aureus* evaluation // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2013. – V. 29. – P. 695–698.

- [24] Bano S., Javed K., Ahmad S., Rathish I. G., Singh S., Chaitanya M., Arunasree K. M., Alam M. S. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 65. – P. 51–59.
- [25] Joseph L., George M., Kassaye G. One pot method for the synthesis of arylidene flavanones and some of its activities // *Afr. J. Clin. Exp. Microbio.* – 2008. – V. 9. – №. 3. – P. 147–151.
- [26] Huang S. F., Zhao Y. M., Zhou X. L., Wu Y. Zh., Wu P., Liu T., Yang B., Hu Y. Zh., Dong X. W. Design, synthesis and biological evaluation of 3-benzylidene flavanone derivatives as cytotoxic agents // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21. – P. 4150–4157.
- [27] Shen S. C., Ko C. H., Tseng S. W., Tsai S. H., Chen Y. C. Structurally related antitumor effects of flavanones *in vitro* and *in vivo*: involvement of caspase 3 activation, p21 gene expression, and reactive oxygen species production // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2004. – V. 197. – P. 84–95.
- [28] Hsiao Y. C., Hsieh Y. S., Kuo W. H., Chiou H. L., Yang S. F., Chiang W. L., Chu S. C. The tumor-growth inhibitory activity of flavanone and 2'-OH flavanone *in vitro* and *in vivo* through induction of cell cycle arrest and suppression of cyclins and CDKs // *J. Biomed. Sci.* – 2007. – V. 14. – P. 107–119.
- [29] Safavi M., Esmati N., Ardestani S. K., Emami S., Ajdari S., Davoodi J., Shafiee A., Foroumadi A. Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: synthesis and biological activity evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 58. – P. 573–580.
- [30] Kimura Y., Sumiyoshi M. Anti-tumor and anti-metastatic actions of wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis* roots through anti-lymphangiogenesis // *Phytomedicine.* – 2012. – V. 20. – P. 328–336.
- [31] Liu H. Ch., Dong A. J., Gao Ch. M., Tan Ch. Y., Xie Zh. H., Zu X. Y., Qu L., Jiang Y. Y. New synthetic flavone derivatives induce apoptosis of hepatocarcinoma cells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 18. – P. 6322–6328.
- [32] Vafeiadou K., Vauzour D., Lee H. Y., Rodriguez-Matros A., Williams R. J., Spencer J. P.E. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2009. – V. 484. – P. 100–109.
- [33] Kim D. H., Yun C. H., Kim M. H., Kumar Ch. N., Yun B. H., Shin J. S., An H. J., Lee Y. H., Yun Y. D., Rim H. K., Yoo M. S., Lee K. T., Lee Y. S. 4'-Bromo-5,6,7-trimethoxyflavone represses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expressions by suppressing the NF- κ B signaling pathway in RAW 264.7 macrophages // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 700–705.

- [34] Dao T. T., Chi Y. S., Kim J., Kim H. P., Kim S., Park H. Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – V. 14. – P. 1165–1167.
- [35] Kim N., Yoo H. S., Ju Y. J., Oh M. S., Lee K. T., Inn K. S., Kim N. J., Lee J. K. Synthetic 3',4'-dihydroxyflavone exerts anti-neuroinflammatory effects in BV2 microglia and a mouse model // *Biomol. Ther.* – 2018. – V. 26. – №. 2. – P. 210–217.
- [36] Zhang X. J., Liu Sh., Xing J. P., Liu Zh. Q., Song F. R. Effect of type 2 diabetes mellitus on flavonoid pharmacokinetics and tissue distribution after oral administration of *Radix Scutellaria* extract in rats // *Chin. J. Nat. Med.* – 2018. – V. 16. – №. 6. – P. 418–427.
- [37] Matin A., Gavande N., Kim M. S., Yang N. X., Salam N. K., Hanrahan J. R., Roubin R. H., Hibbs D. E. 7-Hydroxy-benzopyran-4-one derivatives: a novel pharmacophore of peroxisome proliferator-activated receptor α and γ (PPAR α and γ) dual agonists // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 6835–6850.
- [38] Jang S. W., Liu X., Yepes M., Shepherd K. R., Miller G. W., Liu Y., Wilson W. D., Xiao G., Blanchi B., Sun Y. E., Ye K. Q. A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – V. 107. – P. 2687–2692.
- [39] Liu X., Chan C. B., Jang S. W., Pardoldej S., Huang J. J., He K. Y., Phun L. H., France S., Xiao G., Jia Y. H., Luo H. B., Ye K. Q. A synthetic 7,8-Dihydroxyflavone derivative promotes neurogenesis and exhibits potent antidepressant effect // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 8274–8286.
- [40] Swallow S. Fluorine in medicinal chemistry // *Prog. Med. Chem.* – 2015. – V. 54. – P. 65–133.
- [41] Purser S., Moore P. R., Swallow S., Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – V. 37. – №. 2. – P. 320–330.
- [42] Gillis E. P., Eastman K. J., Hill M. D., Donnelly D. J., Meanwell N. A. Applications of fluorine in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – №. 21. – P. 8315–8359.
- [43] Johnson B. M., Shu Y. Zh., Zhou X. L., Meanwell N. A. Metabolic and pharmaceutical aspects of fluorinated compounds // *Journal of medicinal chemistry.* – 2020. – V. 63. – №. 12. – P. 6315–6386.
- [44] Bate-Smith E. C. Flavonoid compounds in foods // *Adv. Food. Res.* – 1954. – V.5. – P. 261–300.

- [45] Keri R. S., Budagumpi S., Pai R. K., Balakrishna R. G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 78. – P. 340–374.
- [46] Veitch N. C., Grayer R. J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins // *Nat. Prod. Rep.* – 2011. – V. 28. – №. 10. – P. 1626–1695.
- [47] Williams C. A., Grayer R. J. Anthocyanins and other flavonoids // *Nat. Prod. Rep.* – 2004. – V. 21. – №. 4. – P. 539–573.
- [48] Climent M. J., Corma A., Primo J. Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest // *J. Catal.* – 1995. – V. 151. – №. 1. – P. 60–66.
- [49] Harnly J. M., Doherty R. F., Beecher G. R., Holden J. M., Haytowitz D. B., Bhagwat S., Gebhardt S. Flavonoid content of US fruits, vegetables, and nuts // *J. Agric. Food. Chem.* – 2006. – V. 54. – №. 26. – P. 9966–9977.
- [50] Veitch N. C., Grayer R. J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins // *Nat. Prod. Rep.* – 2008. – V. 25. – №. 3. – P. 555–611.
- [51] Corradini E., Foglia P., Giansanti P., Gubbiotti R., Samoperi R., Lagana A. Flavonoids: chemical properties and analytical methodologies of identification and quantitation in foods and plants // *Nat. Prod. Res.* – 2011. – V. 25. – №. 5. – P. 469–495.
- [52] In L. J. A review of the syntheses of flavanones, thioflavanones, and azaflavanones from 2'-substituted chalcones // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2022. – V. 43. – №. 1. – P. 117–128.
- [53] Kostanecki St. V., Szabranski W. Synthese des flavanons // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1904. – V. 37. – №. 3. – P. 2634–2635.
- [54] Akcok I., Cagir A. Synthesis of stilbene-fused 2'-hydroxychalcones and flavanones // *Bioor. Chem.* – 2010. – V. 38. – №. 4. – P. 139–143.
- [55] Hsu K. K., Shi J. Y. Synthesis of 4'-Phenylflavones // *J. Ch. Chem. Soc.* – 1973. – V. 20. – №. 1. – P. 51–56.
- [56] Menezes J. C. J. M. D. S., Kirtany J. K., Kamat S. P. Synthesis of 7,8-methylenedioxy-4'-methoxyisoflavone from *Indigofera linnaei* and two new related flavonoids // *J. Chem. Res.* – 2010. – V. 34. – №. 1. – P. 28–29.
- [57] Kulkarni P., Wagh P., Zubaidha P. An improved and eco-friendly method for the synthesis of flavanone by the cyclization of 2'-hydroxy chalcone using methane sulphonic acid as catalyst // *Chem. J.* – 2012. – V. 2. – №. 3. – P. 106–110.
- [58] Ahmed N., Ansari W. H. An improved procedure for the isomerisation of 2'-hydroxysubstituted chalcones to flavanones using silica supported-BiCl₃ under dry conditions // *J. Chem. Res.* – 2003. – №. 9. – P. 572–573.

- [59] Ahmed N., Konduru N. K., Praveen, Kumar A., Kamaluddin. Silica supported double metal cyanides (DMCs): a green and highly efficient catalytic protocol for isomerisation of 2'-hydroxychalcones to flavanones // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2013. – V. 373. – P. 135–141.
- [60] Sakirolla R., Yaeghoobi M., Rahman N. A. Synthesis of flavanones, azaflavanones, and thioflavanones catalyzed by PMA-SiO₂ as a mild, efficient, and reusable catalyst // *Monatsh. Chem. Monthly.* – 2012. – V. 143. – №. 5. – P. 797–800.
- [61] Rostamizadeh S., Zekri N., Tahershamsi L. Nanosilica-supported dual acidic ionic liquid as a heterogeneous and reusable catalyst for the synthesis of flavanones under solvent-free conditions // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 51. – P. 526–530.
- [62] Rostamizadeh S., Zekri N., Tahershamsi L. Nanosilica supported dual acidic ionic liquid as a recyclable catalyst for the rapid and green synthesis of polycyclic phenolic compounds // *Polycyclic Aromat. Compd.* – 2014. – V. 34. – №. 5. – P. 542–560.
- [63] Poonia N. S., Chhabra K., Kumar C., Bhagwat V. M. Coordinative role of alkali cations in organic synthesis. 2. The chalcone-flavanone system // *J. Org. Chem.* – 1977. – V. 42. – №. 20. – P. 3311–3313.
- [64] Vashishtha M., Mishra M., Shah D. O. Study on catalytic property of NaOH cationic surfactant solutions for efficient, green and selective synthesis of flavanone // *J. Mol. Liq.* – 2015. – V. 210. – P. 151–159.
- [65] Matos I. L., Birolli W. G., Santos D. A., Nitschke M., Proto A. L. M. Stereoselective reduction of flavanones by marine-derived fungi // *Mol. Catal.* – 2021. – V. 513. – P. 111734.
- [66] Zheng X. X., Jiang H. Y., Xie J. J., Yin Zh. Y., Zhang H. D. Highly efficient and green synthesis of flavanones and tetrahydroquinolones // *Synth. Commun.* – 2013. – V. 43. – №. 7. – P. 1023–1029.
- [67] Chimenti F., Fioravanti R., Bolasco A., Chimenti P., Secci D., Rossi F., Yanez M., Orallo F., Ortuso F., Alcaro S., Cirilli R., Ferretti R., Sanna M. L. A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – №. 3. – P. 1273–1279.
- [68] Szappanos A., Mandi A., Gulacsi K., Lisztes E., Toth I. B., Biro T., Antus S., Kurtan T. Synthesis and antiproliferative activity of 6-naphthylpterocarpanes // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – №. 11. – P. 2148–2162.
- [69] Mondal R., Gupta A. D., Mallik A. K. Synthesis of flavanones by use of anhydrous potassium carbonate as an inexpensive, safe, and efficient basic catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – №. 39. – P. 5020–5024.

- [70] Rajesh U. C., Manohar S., Rawata D. S. Hydromagnesite as an efficient recyclable heterogeneous solid base catalyst for the synthesis of flavanones, flavonols and 1,4-dihydropyridines in water // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – №. 16. – P. 3170–3178.
- [71] Singh Om. V., Muthukrishnan M., Sunderavadivelu M. Synthesis of isoflavones containing naturally occurring substitution pattern by oxidative rearrangement of respective flavanones using thallium(III) *p*-tosylate // *Indian J. Chem.* – 2005. – V. 44B. – P. 2575–2581.
- [72] Liu G. X., Wan Y., Zhao L. L., Wang H. Y., Xu Zh., Qi J. L., Wu H. Synthesis of chiral flavanones from tricarbonyl (η^6 -arylbenzaldehyde) chromium(0) // *Asian J. Chem.* – 2013. – V. 25. – P. 7828–7830.
- [73] Wang P., Yang J. B., Cai J., Sun Ch. L., Li L. Sh., Ji M. An efficient and facile synthesis of flavanones catalyzed by *N*-methylimidazole // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2013. – V. 78. – №. 7. – P. 917–920.
- [74] Aitmambetov A., Dalimov D., Kubzheterova A. Synthetic analogs of natural flavolignans. XV. Isomerization of 2'-hydroxychalcones into flavonones using triethylamine // *Chem. Nat. Compd.* – 2001. – V. 37. – P. 421–423.
- [75] Zhang Y. L., Wang Y. Q. Enantioselective biomimetic cyclization of 2'-hydroxychalcones to flavanones // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – №. 21. – P. 3255–3258.
- [76] Miura M., Shigematsu K., Toriyama M., Motohashi S. Convenient synthesis of flavanone derivatives *via oxa*-Michael addition using catalytic amount of aqueous cesium fluoride // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V. 85. – P. 153480.
- [77] Tanaka K., Sugino T. Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols in a water suspension medium // *Green Chem.* – 2001. – V. 3. – №. 3. – P. 133–134.
- [78] Jiang H. Y., Zheng X. X., Yin Zh. Y., Xie J. J. An efficient catalytic synthesis of flavanones under green conditions // *J. Chem. Res.* – 2011. – V. 35. – №. 4. – P. 220–221.
- [79] Chandrasekhar S., Vijeender K., Reddy K. V. New synthesis of flavanones catalyzed by L-proline // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – №. 41. – P. 6991–6993.
- [80] Mukhtar S., Alsharif M. A., Alahmdi M. I., Parveen H., Khan A. U. Novel spiro-thiazolidin-4-one and thioether derivatives of benzylidene flavanones: new leads in cancer and microbial chemotherapy // *Arch. Pharm.* – 2018. – V. 351. – №. 5. – P. 1700397.

- [81] Albogami A. S., Karama U., Mousa A. A., Khan M., Al-Mazroa S. A., Alkhathlan H. Z. Simple and efficient one step synthesis of functionalized flavanones and chalcones // *Orient. J. Chem.* – 2012. – V. 28. – P. 619–626.
- [82] Santoso K. T., Brett M. W., Cheung Ch. Y., Cook G. M., Stocker B. L., Timmer M. S. M. Synthesis of functionalised chromonyl-pyrimidines and their potential as antimycobacterial agents // *Chem. Select.* – 2020. – V. 5. – №. 14. – P. 4347–4355.
- [83] Puranik N. V., Srivastava P., Swami S., Choudhari A., Sarkar D. Molecular modeling studies and *in vitro* screening of dihydrorugosaflavonoid and its derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8. – №. 19. – P. 10634–10643.
- [84] Dong X. W., Liu T., Gao Y. P., Chen J., Hu Y. Zh. One-pot synthesis of 3-benzylflavones // *Synth. Commun.* – 2009. – V. 39. – №. 20. – P. 3722–3730.
- [85] Chen P. Y., Wang T. P., Chiang M. Y., Huang K. S., Tzeng C. C., Chen Y. L., Wang E. C. Environmentally benign syntheses of flavanones // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – №. 23. – P. 4155–4160.
- [86] Choudary B. M., Ranganath K. V. S., Yadav J., Kantam M. L. Synthesis of flavanones using nanocrystalline MgO // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – №. 8. – P. 1369–1371.
- [87] Ahmady A.Z., Keshavarz M., Kardani M., Mohtasham N. CuO Nanoparticles as an efficient catalyst for the synthesis of flavanones // *Orient. J. Chem.* – 2015. – V. 31. – P. 1841–1846.
- [88] Yang L. Sh., Wang E. H., Fan Y. H., Yang J., Luo Zh. Sh., Wang Y., Peng M., Deng T. F., Yang X. Sh. One-pot synthesis of (*E*)-3-benzylidene flavanones from 2-hydroxyacetophenones and aromatic aldehydes // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – V. 61. – №. 15. – P. 151180.
- [89] Szell T., Unyl R.E.M. Condensation of hydroxynitroacetophenones with aromatic aldehydes in the presence of hydrogen chloride // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – №. 4. – P. 1146–1147.
- [90] Széll T., Zarandy M. Synthesis of benzylidene-flavanones // *Can. J. Chem.* – 1968. – V. 46. – №. 9. – P. 1571–1572.
- [91] Abello S., Medina F., Rodriguez X., Cesteros Y., Salagre P., Sueiras J. E., Tichit D., Coq B. Supported choline hydroxide (ionic liquid) as heterogeneous catalyst for aldol condensation reactions // *Chem. Commun.* – 2004. – №. 9. – P. 1096–1097.
- [92] Salama T. A., Ismail M. A., Khalil A. G. M., Elmorsy S. S. Silicon-assisted O-heterocyclic synthesis: mild and efficient one-pot syntheses of (*E*)-3-benzylidene flavanones, coumarin-3-carbonitriles / carboxamides, and benzannulated spiropyran derivatives // *Arch. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – P. 242–253.

- [93] Dubrovskiy A. V., Larock R. C. Intermolecular C–O addition of carboxylic acids to arynes: synthesis of o-hydroxyaryl ketones, xanthenes, 4-chromanones, and flavones // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69. – №. 13. – P. 2789–2798.
- [94] Yoo H. S., Son S. H., Cho Y. Y., Lee S. J., Jang H. J., Kim Y. M., Kim D. H., Kim N. Y., Park B. Y., Lee Y. S., Kim N. J. Synthesis of flavanones via palladium(II)-catalyzed one-pot β -arylation of chromanones with arylboronic acids // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – №. 16. – P. 10012–10023.
- [95] Huang S. H., Wu T. M., Tsai F. Y. pH-Dependent conjugate addition of arylboronic acids to α , β -unsaturated enones catalyzed by a reusable palladium(II)/cationic 2, 2'-bipyridyl system in water under air // *Appl. Organomet. Chem.* – 2010. – V. 24. – №. 9. – P. 619–624.
- [96] Sankara S. R., Balasubramanian K. K. Mercury(II) trifluoroacetate-mediated transformation of 3-bromo-1-phenylprop-2-ynyl aryl ethers; a novel synthesis of flavanones // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1990. – №. 21. – P. 1469–1470.
- [97] Dautonne D., Monneret C. A new synthesis of flavanones // *Synth. – J. Synth. Org. Chem.* – 1997. – №. 11. – P. 1305–1308.
- [98] He X. W., Xie M. Q., Li R. X., Choy P. Y., Tang Q., Shang Y. J., Kwong F. Y. Organocatalytic approach for assembling flavanones via a cascade 1,4-conjugate addition/oxa-michael addition between propargylamines with water // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – №. 11. – P. 4306–4310.
- [99] Gnyawali K., Kirinde Arachchige P. T., Yi C. S. Synthesis of flavanone and quinazolinone derivatives from the ruthenium-catalyzed deaminative coupling reaction of 2'-hydroxyaryl ketones and 2-aminobenzamides with simple amines // *Org. Lett.* – 2021. – V. 24. – №. 1. – P. 218–222.
- [100] Wang K., Ping Y. F., Chang T. W., Wang J. B. Palladium-Catalyzed [3+3] Annulation of Vinyl Chromium(0) Carbene Complexes through Carbene Migratory Insertion/Tsuji–Trost Reaction // *Angew. Chemie.* – 2017. – V. 129. – №. 42. – P. 13320–13324.
- [101] He Q. J., So C. M., Bian Zh. X., Hayashi T., Wang J. Rhodium/chiral diene-catalyzed asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to chromones: a highly enantioselective pathway for accessing chiral flavanones // *Chem. Asian J.* – 2015. – V. 10. – №. 3. – P. 540–543.
- [102] Han F. Zh., Chen G. H., Zhang X. Y., Liao J. Chiral heterodisulfoxide ligands in rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to chromenones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – P. 2928–2931.

- [103] Hodgetts K. J. Inter and intramolecular Mitsunobu reaction based approaches to 2-substituted chromans and chroman-4-ones // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – №. 28. – P. 6860–6870.
- [104] Wang L. J., Liu X. H., Dong Zh. H., Fu X., Feng X. M. Asymmetric intramolecular *oxa*-Michael addition of activated α,β -unsaturated ketones catalyzed by a chiral *N,N'*-dioxide nickel(II) complex: highly enantioselective synthesis of flavanones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – №. 45. – P. 8670–8673.
- [105] Wang H. F., Xiao H., Wang X. W., Zhao G. Tandem intramolecular *oxa*-Michael addition/decarboxylation reaction catalyzed by bifunctional cinchona alkaloids: facile synthesis of chiral flavanone derivatives // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – №. 30. – P. 5389–5394.
- [106] Biddle M. M., Lin M., Scheidt K. A. Catalytic enantioselective synthesis of flavanones and chromanones // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – №. 13. – P. 3830–3831.
- [107] Menezes M. J., Manjrekar S., Pai V., Patre R. E., Tilve S. G. A facile microwave assisted synthesis of flavones // *Indian J. Chem.* – 2009. – V. 48B. – P. 1311–1314.
- [108] Zhang N., Yang J., Li K., Luo J., Yang S., Song J. R., Chen Ch., Pan W. D. Synthesis of flavone derivatives via N-amination and evaluation of their anticancer activities // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – №. 15. – P. 2723.
- [109] Vongdeth K., Han P., Li W., Wang Q. A. Synthesis and antiproliferative activity of natural and non-natural polymethoxychalcones and polymethoxyflavones // *Chem. Nat. Compd.* – 2019. – V. 55. – №. 1. – P. 11–17.
- [110] Cabrera M., Simoens M., Falchi G., Lavaggi M. L., Piro O. E., Castellano E. E., Vidal A., Azqueta A., Monge A., Cerain A. L., Sagra G., Seoane G., Cerecetto H., Gonzalez M. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – №. 10. – P. 3356–3367.
- [111] Ahn M., Park S. E., Choi J., Choi J., Choi D., An D., Jeon H., Oh S., Lee K., Kim J., Jang J., Kim S., Byun Y. Synthesis and biological evaluation of flavonoid-based IP6K2 inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2023. – V. 38. – №. 1. – P. 2193866.
- [112] Munafò F., Nigro M., Birndani N., Manigrasso J., Geronimo I., Ottonello G., Armirotti A., Vivo M. D. Computer-aided identification, synthesis, and biological evaluation of DNA polymerase η inhibitors for the treatment of cancer // *Eur. J. Med. Chem.* – 2023. – V. 248. – P. 115044.

- [113] Islam R., Yan M. P., Yen K. P., Rasol N. E., Meng C. K., Wai L. K. Synthesis and biological evaluation of chromone derivatives against triple-negative breast cancer cells // *Med. Chem. Res.* – 2023. – V. 32. – №. 5. – P. 884–898.
- [114] Alsantali R. I., Mughal E. U., Naeem N., Alsharif M. A., Sadiq A., Ali A., Jassas R. S., Javed Q., Javid A., Sumrra S. H., Alsimaree A. A., Zafar M. N., Asghar B. H., Altass H. M., Moussa Z., Ahmed S. A. Flavone-based hydrazones as new tyrosinase inhibitors: Synthetic imines with emerging biological potential, SAR, molecular docking and drug-likeness studies // *J. Mol. Struct.* – 2022. – V. 1251. – P.131933.
- [115] Naik M. M., Tilve S. G., Kamat V. P. Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – №. 22. – P. 3340–3343.
- [116] Kulkarni P. S., Kondhare D. D., Varala R., Zubaidha P. Cyclization of 2'-hydroxychalcones to flavones using ammonium iodide as an iodine source: An eco-friendly approach // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2013. – V. 78. – №. 7. – P. 909–916.
- [117] Du Z. Y., Ng H. F., Zhang K., Zeng H. Q., Wang J. Ionic liquid mediated Cu-catalyzed cascade *oxa*-Michael-oxidation: efficient synthesis of flavones under mild reaction conditions // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – №. 20. – P. 6930–6933.
- [118] Vimal M., Pathak U., Halve A. K. Water-mediated phosphorylative cyclodehydrogenation: an efficient preparation of flavones and flavanones // *Synth. Commun.* – 2019. – V. 49. – №. 21. – P. 2805–2814.
- [119] Kumar K. H., Perumal P. T. A novel one-pot oxidative cyclization of 2'-amino and 2'-hydroxychalcones employing $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -methanol. Synthesis of 4-alkoxy-2-aryl-quinolines and flavones // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – №. 38. – P. 9531–9535.
- [120] Lamba M., Makrandi J. K. Sodium selenite-dimethylsulfoxide: A highly efficient reagent for dehydrogenation // *J. Chem. Res.* – 2008. – V. 2008. – №. 4. – P. 225–226.
- [121] Zambare A. S., Sangshetti J. N., Kokare N. D., Shinde D. B. Development of mild and efficient method for synthesis of substituted flavones using oxalic acid catalyst // *Chin. Chem. Lett.* – 2009. – V. 20. – №. 2. – P. 171–174.
- [122] Bai Y. T., Yang M. Q., Lin Sh. X., Borse R. A., Thoke M. B., Yuan D. Q. Metal-free, visible-light-induced C (sp^2)-H functionalization/CO bond formation for the synthesis of flavones using air as an oxidant // *Tetrahedron Lett.* – 2023. – V. 121. – P.154481.
- [123] Yatabe T., Jin X. J., Yamaguchi K., Mizuno N. Gold Nanoparticles Supported on a Layered Double Hydroxide as Efficient Catalysts for the One-Pot Synthesis of Flavones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – №. 45. – P. 13302–13306.

- [124] Varma R. S., Saini R. K., Kumar D. An expeditious synthesis of flavones on montmorillonite K 10 clay with microwaves // *J. Chem. Res. Synop.* – 1998. – V. 6. – P. 348–349.
- [125] Sarda S. R., Pathan M. Y., Paik V. V., Pachmase P. R., Jadhav W. N., Pawar R. P. A facile synthesis of flavones using recyclable ionic liquid under microwave irradiation // *Arkivoc.* – 2006. – V. 16. – №. 4. – P. 43–48.
- [126] Mughal E. U., Ayaz M., Hussain Z., Hasan A., Sadiq A., Riaz M., Malik A., Hussain S., Choudhary M. I. Synthesis and antibacterial activity of substituted flavones, 4-thioflavones and 4-iminoflavones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – №. 4. – P. 4704–4711.
- [127] Banerji A., Goomer N. C. A new synthesis of flavones // *Synthesis.* – 1980. – V. 1980. – №. 11. – P. 874–875.
- [128] Dekermendjian K., Kahnberg P., Witt M. R., Sterner O., Nielsen M., Liljefors T. Structure - activity relationships and molecular modeling analysis of flavonoids binding to the benzodiazepine site of the rat brain GABA_A receptor complex // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42. – №. 21. – P. 4343–4350.
- [129] Hirao I., Yamaguchi M., Hamada M. A convenient synthesis of 2- and 2,3-substituted 4H-chromen-4-ones // *Synthesis.* – 1984. – V. 1984. – №. 12. – P. 1076–1078.
- [130] Ares J. J., Outt P. E., Randall J. L., Johnston J. N., Murray P. D., O'Brien L. M., Weisshaar P. S., Ems B. L. Synthesis and biological evaluation of flavonoids and related compounds as gastroprotective agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – V. 6. – №. 8. – P. 995–998.
- [131] Lee J. I., Son H. S., Jung M. G. A novel synthesis of flavones from 2-methoxybenzoic acids // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2005. – V. 26. – №. 9. – P. 1461–1463.
- [132] Lee J. I., Jung M. G. A new route for the synthesis of flavanones from 2-methoxybenzoic acids // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2005. – V. 26. – №. 12. – P. 2044–2046.
- [133] Pal R., Sarkar T., Khasnobis S. Amberlyst-15 in organic synthesis // *Arkivoc.* – 2012. – V. 2012. – №. 1. – P. 570–609.
- [134] Hoshino Y., Takeno N. A facile preparation of flavones using nonaqueous cation-exchange resin // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1987. – V. 60. – №. 5. – P. 1919–1920.
- [135] Pérez M., Ruiz D., Autino J., Sathicq A., Romanelli G. A very simple solvent-free method for the synthesis of 2-arylchromones using KHSO₄ as a recyclable catalyst // *C. R. Chim.* – 2016. – V. 19. – №. 5. – P. 551–555.

- [136] Su W. K., Zhu X. Y., Li Z. H. First Vilsmeier-Haack synthesis of flavones using *bis*-(trichloromethyl) carbonate/dimethylformamide // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2009. – V. 41. – №. 1. – P. 69–75.
- [137] Kabalka G. W., Mereddy A. R. Microwave-assisted synthesis of functionalized flavones and chromones // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – №. 37. – P. 6315–6317.
- [138] Vázquez P., Pizzio L., Romanelli G., Autino J., Caceres C., Blanco M. Mo and W heteropolyacid based catalysts applied to the preparation of flavones and substituted chromones by cyclocondensation of *o*-hydroxyphenyl aryl 1,3-propanediones // *Appl. Catal. A: Gen.* – 2002. – V. 235. – №. 1–2. – P. 233–240.
- [139] Sharma D., Makrandi J. K. A green synthesis of 2-phenyl/2-styrylchromones under solvent-free conditions using grinding technique // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2009. – V. 2. – №. 3. – P. 157–159.
- [140] Nishinaga A., Ando H., Maruyama K., Mashino T. A new metal complex promoted system for highly selective synthesis of 4*H*-chromen-4-ones (chromones) // *Synthesis.* – 1992. – V. 1992. – №. 9. – P. 839–841.
- [141] Bennardi D. O., Romanelli G. P., Autino J. C., Pizzio L. R. Supported trifluoromethanesulfonic acid as catalyst in the synthesis of flavone and chromone derivatives // *Appl. Catal. A: Gen.* – 2007. – V. 324. – P. 62–68.
- [142] Zhao J., Zhao Y. F., Fu H. Transition-Metal-Free Intramolecular Ullmann-Type *O*-Arylation: Synthesis of Chromone Derivatives // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – №. 16. – P. 3769–3773.
- [143] Yoshida M., Fujino Y., Saito K., Doi T. Regioselective synthesis of flavone derivatives via DMAP-catalyzed cyclization of *o*-alkynoylphenols // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – №. 51. – P. 9993–9997.
- [144] Yoshida M., Fujino Y., Doi T. Synthesis of γ -benzopyranone by TfOH-promoted regioselective cyclization of *o*-alkynoylphenols // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – №. 17. – P. 4526–4529.
- [145] Chuang D., W. El-Shazly M., Balaji D. B., Chung Y. M., Chang F. R., Wu Y. Ch. Synthesis of Flavones and γ -Benzopyranones Using Mild Sonogashira Coupling and 18-Crown-6 Ether Mediated 6-*endo* Cyclization // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – №. 24. – P. 4533–4540.
- [146] Yang D. D., Wang Zh. H., Wang X., Sun H. M., Xie Z. Y., Fan J., Zhang G. F., Zhang W. Q., Gao Z. W. Pd catalyzed couplings of “superactive esters” and terminal alkynes: Application to flavones and γ -benzopyranones construction // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2017. – V. 426. – P. 24–29.

- [147] Kalinin V. N., Shostakovsky M. V., Ponomaryov A. B. Palladium-catalyzed synthesis of flavones and chromones via carbonylative coupling of *o*-iodophenols with terminal acetylenes // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – №. 28. – P. 4073–4076.
- [148] Miao H., Yang Z. Regiospecific carbonylative annulation of iodophenol acetates and acetylenes to construct the flavones by a new catalyst of palladium-thiourea-dppp complex // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – №. 12. – P. 1765–1768.
- [149] Yang Q., Alper H. Synthesis of chromones via palladium-catalyzed ligand-free cyclocarbonylation of *o*-iodophenols with terminal acetylenes in phosphonium salt ionic liquids // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – №. 3. – P. 948–950.
- [150] Wu X. F., Neumann H., Beller M. Palladium-catalyzed carbonylation reaction of aryl bromides with 2-hydroxyacetophenones to form flavones // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – №. 40. – P. 12595–12598.
- [151] Xue L. Q., Shi L. J., Han Y., Xia Ch. G., Huynh H. V., Li F. W. Pd–carbene catalyzed carbonylation reactions of aryl iodides // *Dalton Trans.* – 2011. – V. 40. – №. 29. – P. 7632–7638.
- [152] Zhu F. X., Li Y. H., Wang Z. Ch., Wu X. F. Highly efficient synthesis of flavones via Pd/C-catalyzed cyclocarbonylation of 2-iodophenol with terminal acetylenes // *Catal. Sci. Technol.* – 2016. – V. 6. – №. 9. – P. 2905–2909.
- [153] Chavan S. P., Varadwaj G. B. B., Parida K. M., Bhanage B. M. Solvent-Switchable Regioselective Synthesis of Aurones and Flavones Using Palladium-Supported Amine-Functionalized Montmorillonite as a Heterogeneous Catalyst // *ChemCatChem.* – 2016. – V. 8. – №. 16. – P. 2649–2658.
- [154] Kim D., Ham K., Hong S. Synthetic approach to flavanones and flavones *via* ligand-free palladium(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to chromones // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – №. 36. – P. 7305–7312.
- [155] Khoobi M., Alipour M., Zarei S., Jafarpour F., Shafiee A. A facile route to flavone and neoflavone backbones *via* a regioselective palladium catalyzed oxidative Heck reaction // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – №. 24. – P. 2985–2987.
- [156] Lee J., Yu J., Son S. H., Heo J., Kim T., An J. Y., Inn K. S., Kim N. J. A versatile approach to flavones *via* a one-pot Pd(II)-catalyzed dehydrogenation/oxidative boron-Heck coupling sequence of chromanones // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – №. 2. – P. 777–784.
- [157] Golshani M., Khoobi M., Jalalimanesh N., Jafarpour F., Ariaifard A. A transition-metal-free fast track to flavones and 3-arylcoumarins // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53. – №. 77. – P. 10676–10679.

- [158] Elagamy A., Elghoneimy L. K., Arafa R. K., Pratap R. Synthesis of functionalized flavones from 3-halo-2-(methylthio)-4*H*-chromen-4-ones // *Tetrahedron Lett.* – 2022. – V. 100. – P.153882.
- [159] Ashihara Y., Nagata Y., Kurosawa K. A new synthesis of flavones by the reaction of 2-phenyl-2*H*-1-benzopyrans with potassium permanganate // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1977. – V. 50. – №. 12. – P. 3298–3301.
- [160] Hatam N. A. R., Nacy W. G. Oxythallation of flavenes. I; direct conversion of flavenes to flavones with thallium(III) nitrate // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – V. 24. – №. 41. – P. 4455–4456.
- [161] Banerjee D., Kayal U., Maiti G. An efficient oxidative conversion of 2-aryl-2*H*-chromenes to the corresponding flavones by tert-butylhydroperoxide and copper bromide // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – №. 15. – P. 1667–1671.
- [162] Takeno N., Fukushima T., Takeda S., Kishimoto K. Utilization of “2-Pyrrolidone Hydrotribromide” in the Synthesis of Flavones // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1985. – V. 58. – №. 5. – P. 1599–1600.
- [163] Singh O. V., Kapoor R. P. Dehydrogenation of flavanones to flavones using thallium(III) acetate(TTA) // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – №. 10. – P. 1459–1462.
- [164] Khanna M. S., Singh O. V., Garg C. P., Kapoor R. P. Oxidation of flavanones using thallium(III) salts: a new route for the synthesis of flavones and isoflavones // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1992. – №. 19. – P. 2565–2568.
- [165] Mal K., Kaur A., Haque F., Das I. PPh₃·HBr–DMSO: A reagent system for diverse chemoselective transformations // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – №. 12. – P. 6400–6410.
- [166] Takei D., Yatabe T., Jin X. J., Yabe T., Mizuno N., Yamaguchi K. CeO₂-Supported Pd(II)-on-Au Nanoparticle Catalyst for Aerobic Selective α,β -Desaturation of Carbonyl Compounds Applicable to Cyclohexanones // *ACS Catal.* – 2020. – V. 10. – №. 9. – P. 5057–5063.
- [167] Diao T., Stahl S. S. Synthesis of cyclic enones via direct palladium-catalyzed aerobic dehydrogenation of ketones // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – №. 37. – P. 14566–14569.
- [168] Pan G. F., Zhu X. Q., Guo R. L., Gao Y. R., Wang Y. Q. Synthesis of enones and enals via dehydrogenation of saturated ketones and aldehydes // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 360. – №. 24. – P. 4774–4783.

- [169] Moon Y., Kwon D., Hong S. Palladium-Catalyzed Dehydrogenation/Oxidative Cross-Coupling Sequence of β -Heteroatom-Substituted Ketones // *Angew. Chem.* – 2012. – V. 45. – №. 124. – P. 11495–11498.
- [170] Kim K. H., Lee H. S., Kim S. H., Kim J. N. Palladium-catalyzed oxidative arylation of chromones via a double C–H activation: an expedient approach to flavones // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – №. 22. – P. 2761–2764.
- [171] Klier L., Bresser T., Nigst T. A., Karaghiosoff K., Knochel P. Lewis acid-triggered selective zincation of chromones, quinolones, and thiochromones: application to the preparation of natural flavones and isoflavones // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – №. 33. – P. 13584–13587.
- [172] Kim H. Y., Song E., Oh K. Unified approach to (thio)chromenones via one-pot friedel–crafts acylation/cyclization: distinctive mechanistic pathways of β -chlorovinyl ketones // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – №. 2. – P. 312–315.
- [173] Maiti G., Karmakar R., Bhattacharya R. N., Kayal U. A novel one pot route to flavones under dual catalysis, an organo-and a Lewis acid catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – №. 43. – P. 5610–5612.
- [174] Yue Y. X., Peng J. S., Wang D. Q., Bian Y. Y., Sun P., Chen Ch. X. Synthesis of 4H-Chromen-4-one Derivatives by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Alkenyl Bromides with Aldehydes // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – №. 10. – P. 5481–5486.
- [175] Parveen I., Khan D., Ahmed N. Regioselective Hydrodehalogenation of Aromatic α - and β -Halo carbonyl Compounds by CuI in Isopropanol // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – №. 4. – P. 759–764.
- [176] Košmrlj B., Šket B. Photocyclization of 2-chloro-substituted 1,3-diarylpropan-1,3-diones to flavones // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – №. 20. – P. 3993–3996.
- [177] Чарушин В. Н., Вербицкий Е. В., Чупахин О. Н., Воробьева Д. В., Грибанов П. С., Осипов С. Н., Иванов А. В., Мартыновская С. В., Сагитова Е. Ф., Дяченко В. Д., Дяченко И. В., Кривоколыско С. Г., Доценко В. В., Аксенов А. В., Аксенов Д. А., Аксенов Н. А., Ларин А. А., Ферштат Л. Л., Музалевский В. М., Ненайденко В. Г., Гулевская А. В., Пожарский А. Ф., Филатова Е. А., Беляева К. В., Трофимов Б. А., Балова И. А., Данилкина Н. Ф., Говди А. И., Тихомиров А. С., Щекотихин А. Е., Новиков М. С., Ростовский Н. В., Хлебников А. Ф., Климочкин Ю. Н., Леонова М. В., Ткаченко И. М., Мамедов В. А., Мамедова В. Л., Жукова Н. А., Семёнов В. Э., Синяшин О. Г., Борщев О. В., Лупоносов Ю. Н., Пономаренко С. А., Фисюк А. С., Костюченко А. С., Илькин В. Г., Березкина Т. В., Бакулев В. А., Газизов А. С., Загидуллин А. А., Карасик А. А., Кукушкин М. Е., Белоглазкина Е. К., Голанцов Н.

- Е., Феста А. А., Воскресенский Л. Г., Мошкин В. С., Буев Е. М., Сосновских В. Я., Миронова И. А., Постников П. С., Жданкин В. С., Юсубов М. С., Ярёмченко И. А., Виль В. А., Крылов И. Б., Терентьев А. О., Горбунова Ю. Г., Мартынов А. Г., Цивадзе А. Ю., Стужин П. А., Иванова С. С., Койфман О. И., Буров О. Н., Клецкий М. Е., Курбатов С. В., Яровая О. И., Волчо К. П., Салахутдинов Н. Ф., Панова М. А., Бургарт Я. В., Салоутин В. И., Ситдикова А. Р., Щегравина Е. С., Федоров А. Ю. Успехи в химии гетероциклических соединений в 21 веке // Успехи химии. – 2024. – V. 93. – №. 7. – P. 1–366.
- [178] Shcherbakov K. V., Artemyeva M. A., Burgart Y. V., Evstigneeva N. P., Gerasimova N. A., Zilberberg N. V., Kungurov N. V., Saloutin V. I., Chupakhin O. N. Transformations of 3-acyl-4H-polyfluorochromen-4-ones under the action of amino acids and biogenic amines // J. Fluorine Chem. – 2019. – V. 226. – 109354.
- [179] Shcherbakov K. V., Panova M. A., Burgart Y. V., Zarubaev V. V., Gerasimova N. A., Evstigneeva N. P., Saloutin V. I. The synthesis and biological evaluation of A-and B-ring fluorinated flavones and their key intermediates // J. Fluorine Chem. – 2021. – V. 249. – 109857.
- [180] Kumar S., Pandey A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview // Sci. World J. – 2013. – V. 2013. – №. 1. – 162750.
- [181] Ku Y. S., Ng M. S., Cheng S. S., Lo A. W. Y., Xiao Zh. X., Shin T. S., Chung G., Lam H. M. Understanding the composition, biosynthesis, accumulation and transport of flavonoids in crops for the promotion of crops as healthy sources of flavonoids for human consumption // Nutrients. – 2020. – V. 12. – №. 6. – P. 1717–1740.
- [182] Di Carlo G., Mascolo N., Izzo A. A., Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs // Life Sci. – 1999. – V. 65. – №. 4. – P. 337–353.
- [183] Pasam V. R., Kiran S., Rohini P., Bhagyasree P. Flavonoid: A review on Naringenin // J. Pharmacogn. Phytochem. – 2017. – V. 6. – №. 5. – P. 2778–2783.
- [184] Lee I. G., Lee J., Hong S. H., Seo Y. J. Apigenin's Therapeutic Potential Against Viral Infection // Front. Biosci. Landmark. – 2023. – V. 28. – № 10.
- [185] Goyal A., Solanki K., Verma A. Luteolin: Nature's promising warrior against Alzheimer's and Parkinson's disease // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2024. – V. 38. – №. 1. – P. 23619.
- [186] Shooshtari M. K., Sarkaki A., Mansouri S. M. T., Badavi M., Khorsandi L., Dehcheshmeh M. G., Farbood Y. Protective effects of Chrysin against memory impairment, cerebral hyperemia and oxidative stress after cerebral hypoperfusion and reperfusion in rats // Metab. Brain Dis. – 2020. – V. 35. – P. 401–412.

- [187] Özcan Ö., Aldemir O., Karabulut B. Flavones (apigenin, luteolin, chrysin) and their importance for health // *Mellifera*. – 2020. – V. 20. – №. 1. – P. 16–27.
- [188] Naz S., Imran M., Rauf A., Orhan I. E., Shariati M. A., Haq I. U., Yasmin I., Shahbaz M., Qaisrani T. B., Shah Z. A., Plygun S., Heydari M. Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties // *Life Sci*. – 2019. – V. 235. – P. 116797.
- [189] Li S. Y., Jiang H. J., Han B., Kong T., Lv Y. Y., Yang Q. Y., Wu P. F., Lv Zh. J., Zhang Zh. G. Dietary luteolin protects against renal anemia in mice // *J. Funct. Foods*. – 2020. – V. 65. – 103740.
- [190] Zhang B. X., Wang J., Zhao G. D., Lin M., Lang Y., Zhang D. C., Feng D. Q., Tu C. X. Apigenin protects human melanocytes against oxidative damage by activation of the Nrf2 pathway // *Cell Stress and Chaperones*. – 2020. – V. 25. – №. 2. – P. 277–285.
- [191] Hwang J. M., Tseng T. H., Tsai Y. Y., Lee H. J., Chou F. P., Wang C. J., Chu C. Y. Protective effects of baicalein on *tert*-butyl hydroperoxide-induced hepatic toxicity in rat hepatocytes // *J. Biomed. Sci*. – 2005. – V. 12. – №. 2. – P. 389–397.
- [192] Lapchak P. A., Maher P., Schubert D., Zivin J. A. Baicalein, an antioxidant 12/15-lipoxygenase inhibitor improves clinical rating scores following multiple infarct embolic strokes // *Neuroscience*. – 2007. – V. 150. – №. 3. – P. 585–591.
- [193] Lu J., Wang J. S., Kong L. Y. Anti-inflammatory effects of HuangLian-Jie-Du Decoction, its two fractions and four typical compounds // *J. Ethnopharmacol*. – 2011. – V. 134. – №. 3. – P. 911–918.
- [194] Yun M. Y., Yang J. H., Kim D. K., Cheong K. J., Song H. H., Kim D. H., Cheong K. J., Kim Y. I., Shin S. C. Therapeutic effects of baicalein on atopic dermatitis-like skin lesions of NC/Nga mice induced by dermatophagoides pteronyssinus // *Int. Immunopharmacol*. – 2010. – V. 10. – №. 9. – P. 1142–1148.
- [195] Liu J. H., Wann H., Chen M. M., Pan W. H. T., Chen Y. C., Liu C. M., Yeh M. Y., Tsai S. K., Young M. S., Chuang H. Y., Chao F. P., Chao H. M. Baicalein significantly protects human retinal pigment epithelium cells against H₂O₂ -induced oxidative stress by scavenging reactive oxygen species and downregulating the expression of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor // *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. – 2010. – V. 26. – №. 5. – P. 421–429.
- [196] Troshkova N., Politanskaya L., Bagryanskaya I., Chuikov I., **Wang J.**, Ilyina P., Mikhalski M., Esaulkova Ia., Volobueva A., Zarubaev V. Fluorinated 2-arylchroman-4-ones and their derivatives: synthesis, structure and antiviral activity // *Mol. Divers*. – 2024. – V. 28. – P. 3635–3660.

- [197] Troshkova N., Politanskaya L., **Wang J.**, Niukalova M., Khasanov S., Esaulkova Ia., Zarubaev V., Boltneva N., Rudakova E., Kovaleva N., Serebryakova O., Makhaeva G., Valuiskey N., Ibragimova U., Litvinov R., Babkov D., Usenov K., Chertenkov M., Pokrovsky M., Cheresiz S., Pokrovsky A. Efficient synthesis and evaluation of therapeutic potential of fluorine containing 2-arylchromen-4-ones // *Mol. Divers.* – 2024. – DOI: 10.1007/s11030-024-10925-6.
- [198] Politanskaya L., Rybalova T., Zakharova O., Nevinsky G., Tretyakov E. *p*-Toluenesulfonic acid mediated one-pot cascade synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4-ones and their derivatives // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 211. – P. 129–140.
- [199] Adamus-Grabicka A. A., Markowicz-Piasecka M., Cieślak M., Królewska-Golińsk K., Hikisz P., Kusz J., Małecka M., Budzisz E. Biological evaluation of 3-benzylidenechromanones and their spiropyrazolines-based analogues // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – №. 7. – P. 1613–1638.
- [200] Fridén-Saxin M., Seifert T., Landergren M. R., Suuronen T., Lahtela-Kakkonen M., Jarho E. M., Luthman K. Synthesis and evaluation of substituted chroman-4-one and chromone derivatives as sirtuin 2-selective inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – №. 16. – P. 7104–7113.
- [201] Politanskaya L., Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated *o*-hydroxyacetophenones—convenient precursors of 3-benzylidene-2-phenylchroman-4-ones // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – V. 229. – P. 109435.
- [202] Politanskaya L., **Wang J.**, Troshkova N., Chuikov I., Bagryanskaya I. One-pot synthesis of fluorinated 2-arylchroman-4-one derivatives from 2-(triisopropylsilyl)ethynylphenols and aromatic aldehydes // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – V. 263. – P. 110045.
- [203] Christoffers J. Novel chemoselective and diastereoselective iron (III)-catalysed Michael reactions of 1, 3-dicarbonyl compounds and enones // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1997. – №. 21. – P. 3141–3150.
- [204] Ludwig J. R., Phan S., McAtee C. C., Zimmerman P. M., Devery J. J., Schindler C. S. Mechanistic investigations of the iron (III)-catalyzed carbonyl-olefin metathesis reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – №. 31. – P. 10832–10842.
- [205] **Wang J.**, Politanskaya L., Selivanov B., Esaulkova Ia., Volobueva A., Zarubaev V., FeCl₃·6H₂O-Mediated cyclization of fluorinated 2'-hydroxychalcones in alcohol medium into flavanones with antiviral activity // *J. Fluorine Chem.* – 2024. – V. 280. – P. 110371.

- [206] Eshghi H., Rahimizadeh M., Mousavi S. M. $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3/\text{SiO}_2$: an efficient and heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 2-aryl-chromene-4-ones (flavanones) // *Nat. Prod. Res.* – 2014. – V. 28. – №. 7. – P. 438–443.
- [207] Liu T., Ying H. Zh., Lin G., Hu Y. Zh. Efficient One-Pot Synthesis of Hydroxyflavanones by Cyclization and O-Demethylation of Methoxychalcones // *Synth. Commun.* – 2008. – V. 38. – №. 11. – P. 1815–1821.
- [208] Singh O. V., Muthukrishnan M., Raj G. Manganese (III) acetate mediated oxidation of flavanones: a facile synthesis of flavones // *Synth. Commun.* – 2005. – V. 35. – №. 20. – P. 2723–2728.
- [209] Turcas R., Kripli B., Attia A. A. A., Lakk-Bogath D., Speier G., Giorgi M., Silaghi-Dumitrescu R., Kaizer J. Catalytic and stoichiometric flavanone oxidation mediated by nonheme oxoiron (IV) complexes as flavone synthase mimics: Kinetic, mechanistic and computational studies // *Dalton Trans.* – 2018. – V. 47. – №. 41. – P. 14416–14420.
- [210] Patonay T., Cavaleiro J. A.S., Levai A., Silva A. M.S. Dehydrogenation by iodine/dimethylsulfoxide system: a general route to substituted chromones and thiochromones // *Heterocycl. Commun.* – 1997. – V. 3. – №. 3. – P. 223–230.
- [211] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *J. Immunol. Methods.* – 1983. – V. 65. – №. 1–2. – P. 55–63.
- [212] Zakharova O., Nevinsky G., Politanskaya L., Baev D., Ovchinnikova L., Treyakov E. Evaluation of antioxidant activity and cytotoxicity of polyfluorinated diarylacetylenes and indoles toward human cancer cells // *J. Fluorine Chem.* – 2019. – V. 226. – P. 109353.
- [213] Politanskaya L. V., Chuikov I. P., Treyakov E. V., Shteingarts V. D., Ovchinnikova L. P., Zakharova O. D., Nevinsky G. A. An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2,2-dimethyl-2,3-dihydro 1H-quinolin-4-ones // *J. Fluorine Chem.* – 2015. – V. 178. – P. 142–153.
- [214] Chintakrindi A. S., Gohil D. J., Chowdhary A. S., Kanyalkar M. A. Design, Synthesis and biological evaluation of substituted flavones and aurones as potential anti-influenza agents // *Bioorg. Med. Chem. J.* – 2020. – V. 28. – P. 115191.
- [215] Kashyap B., Phukan P. A new ferrocene-based bulky pyridine as an efficient reusable homogeneous catalyst // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – №. 35. – P. 15327–15336.
- [216] Gondo K., Oyamada J., Kitamura T. Palladium-catalyzed desilylative acyloxylation of silicon–carbon bonds on (trimethylsilyl) arenes: Synthesis of phenol derivatives from trimethylsilylarenes // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – №. 19. – P. 4778–4781.

- [217] Wang N. X., Yu A. G., Wang G. X., Zhang X. H., Li Q. Sh., Li Zh. Synthesis of (S, R, R, R)- α , α' -Iminobis (methylene) bis (6-fluoro-3*H*, 4*H*-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-methanol) // *Synth.* – 2007. – V. 2007. – №. 8. – P. 1154–1158.
- [218] Kashid B. B., Salunkhe P. H., Dongare B. B., More K. R., Khedkar V. M., Ghanwat A. A. Synthesis of novel of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives and their in vitro anti-inflammatory, anti-oxidant evaluation, and molecular docking study // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – V. 30. – №. 12. – P. 127136.
- [219] Lowes D. J., Guiguemde W. A., Connelly M. C., Zhu F. Y., Sigal M. S., Clark J. A., Lemoff A. S., Derisi J. L., Wilson E. B., Guy R. K. Optimization of Propafenone Analogues as Antimalarial Leads // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – №. 21. – P. 7477–7485.
- [220] Muller B. M., Mai J., Yocum R. A., Adle M. J. Impact of mono- and disubstitution on the colorimetric dynamic covalent switching chalcone/flavanone scaffold // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – №. 28. – P. 5108–5114.
- [221] Wang E. H., Yang L. Sh., Yang Q., Yang F. H., Luo J., Gan M. L., Wang X., Song S. M., Lei Y., Yang X. Sh. Polyphosphoric acid-promoted one-pot synthesis and neuroprotective effects of flavanones against NMDA-induced injury in PC12 cells // *RSA Adv.* – 2022. – V. 12. – №. 43. – P. 28098–28103.
- [222] Santoso K. T., Brett M. W., Cheung Ch. Y., Cook G. M., Stocker B. L., Timmer M. S. M. Synthesis of Functionalised Chromonyl-pyrimidines and Their Potential as Antimycobacterial Agents // *Chem. Sel.* – 2020. – V. 5. – №. 14. – P. 4347–4355.

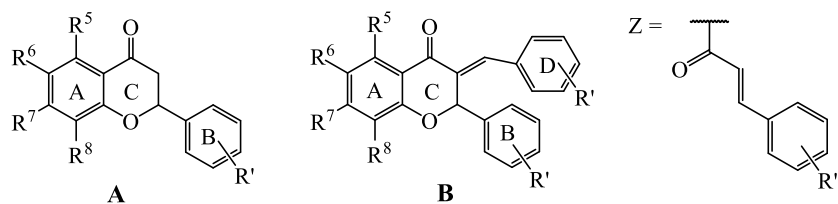
Приложение

Содержание

П.1 Цитотоксичность и ингибирующая активность фторированных производных флаванона в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в клетках MDCK ²	153
П.2 Цитотоксичность и ингибирующая активность фторированных производных флавола в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в клетках MDCK ²	154
П.3 Копии спектров ¹ H, ¹⁹ F, ¹³ C ЯМР соединений 1cd, 1dc, 2af, 3bf, 16eb	155

² Исследования проводились сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева

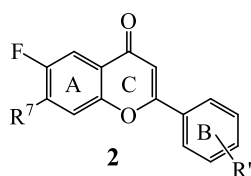
Таблица П.1. Цитотоксичность и ингибирующая активность фторированных производных флаванона **1 (A)** и **16 (B)** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в клетках MDCK [203,213]



№	Соединение							CC ₅₀ ± SD, μM	IC ₅₀ ± SD, μM	SI
	№	Тип	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R'			
1	1aa	A	H	F	H	H	H	50 ± 3	29 ± 3	2
2	1ab	A	H	F	H	H	<i>p</i> -F	965 ± 52	>385	3
3	1ac	A	H	F	H	H	<i>p</i> -CF ₃	>968	81 ± 10	12
4	1ad	A	H	F	H	H	<i>p</i> -OMe	44 ± 2	>40	1
5	1ae	A	H	F	H	H	<i>o</i> -F	965 ± 22	86 ± 9	11
6	1af	A	H	F	H	H	<i>o</i> -CF ₃	510 ± 32	278 ± 33	2
7	1ag	A	H	F	H	H	<i>m</i> -CF ₃	33.2 ± 2.6	>32.3	1
8	1ba	A	H	F	F	H	H	965 ± 51	118 ± 15	8
9	1bb	A	H	F	F	H	<i>p</i> -F	100 ± 6	16 ± 3	6
10	1bc	A	H	F	F	H	<i>p</i> -CF ₃	67 ± 4	15 ± 2	4
11	1bd	A	H	F	F	H	<i>p</i> -OMe	>1035	11 ± 2	91
12	1be	A	H	F	F	H	<i>o</i> -F	33 ± 1	>13	2
13	1bf	A	H	F	F	H	<i>o</i> -CF ₃	111 ± 8	110 ± 11	1
14	1bg	A	H	F	F	H	<i>m</i> -CF ₃	38 ± 2	7 ± 1	5
15	1ca	A	H	F	H	F	H	107 ± 6	10 ± 2	11
16	1cb	A	H	F	H	F	<i>p</i> -F	103 ± 5	18 ± 2	6
17	1cc	A	H	F	H	F	<i>p</i> -CF ₃	>915	6 ± 1	150
18	1cg	A	H	F	H	F	<i>m</i> -CF ₃	30 ± 2	>11	3
19	1dc	A	H	F	F	F	<i>p</i> -CF ₃	12 ± 1	>10	1
20	1dg	A	H	F	F	F	<i>m</i> -CF ₃	9 ± 1	>3	3
21	1eg	A	H	F	F	Z	<i>m</i> -CF ₃	60 ± 7	16 ± 3	4
22	16aa	B	H	F	H	H	H	35 ± 3	5 ± 1	7
23	16ab	B	H	F	H	H	<i>p</i> -F	62 ± 4	12 ± 2	5
24	16ac	B	H	F	H	H	<i>p</i> -CF ₃	577 ± 38	47 ± 6	12
25	16ag	B	H	F	H	H	<i>m</i> -CF ₃	28 ± 2	>24	1
26	16ba	B	H	F	F	H	H	242 ± 18	78 ± 11	3
27	16bb	B	H	F	F	H	<i>p</i> -F	37 ± 3	26 ± 4	1
28	16bc	B	H	F	F	H	<i>p</i> -CF ₃	260 ± 17	178 ± 22	1
29	16bg	B	H	F	F	H	<i>m</i> -CF ₃	16 ± 2	>7.6	2
30	16ca	B	H	F	H	F	H	33 ± 2	1.7 ± 0.3	19

31	16cb	B	H	F	H	F	<i>p</i> -F	9 ± 1	0.8 ± 0.2	11
32	16cc	B	H	F	H	F	<i>p</i> -CF ₃	291 ± 19	12 ± 3	24
33	16cg	B	H	F	H	F	<i>m</i> -CF ₃	16 ± 1	1.7 ± 0.2	10
34	16db	B	H	F	F	F	<i>p</i> -F	50 ± 5	15 ± 2	3
35	16dg	B	H	F	F	F	<i>m</i> -CF ₃	18 ± 2	>7.4	2
36	16ea	B	H	F	F	Z	H	9 ± 1	>8	1
37	16eb	B	H	F	F	Z	<i>p</i> -F	23 ± 2	>21	1
38	16ec	B	H	F	F	Z	<i>p</i> -CF ₃	147 ± 10	>147	1
39	16eg	B	H	F	F	Z	<i>m</i> -CF ₃	100 ± 8	>48	2
40	16fa	B	F	F	F	Z	H	3.0 ± 0.2	>2	1
41	16fc	B	F	F	F	Z	<i>p</i> -CF ₃	127 ± 8	>47	3
42	16fg	B	F	F	F	Z	<i>m</i> -CF ₃	15 ± 1	7±1	2
43	<i>Римантадин (контроль)</i>							310 ± 21	61 ± 8	5
44	<i>Осельтамивир (контроль)</i>							>100	0.18 ± 0.3	556

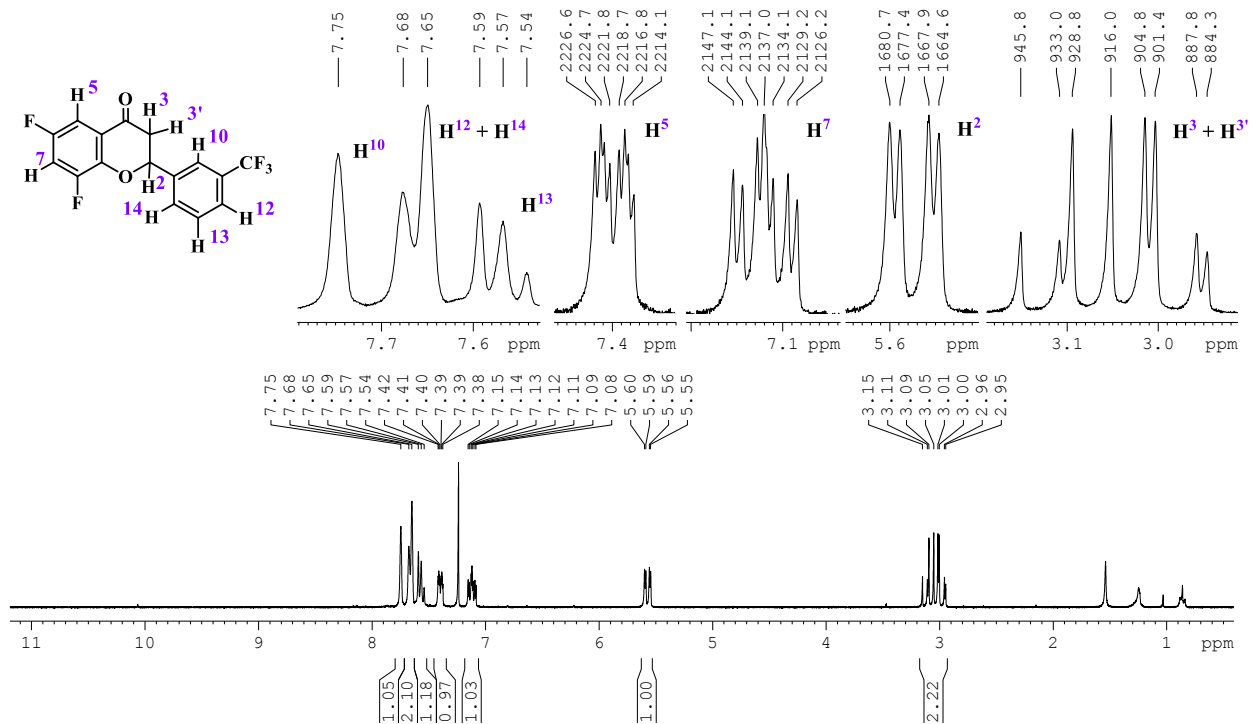
Таблица П.2. Цитотоксичность и ингибирующая активность фторированных флавона **2** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в клетках MDCK [204]



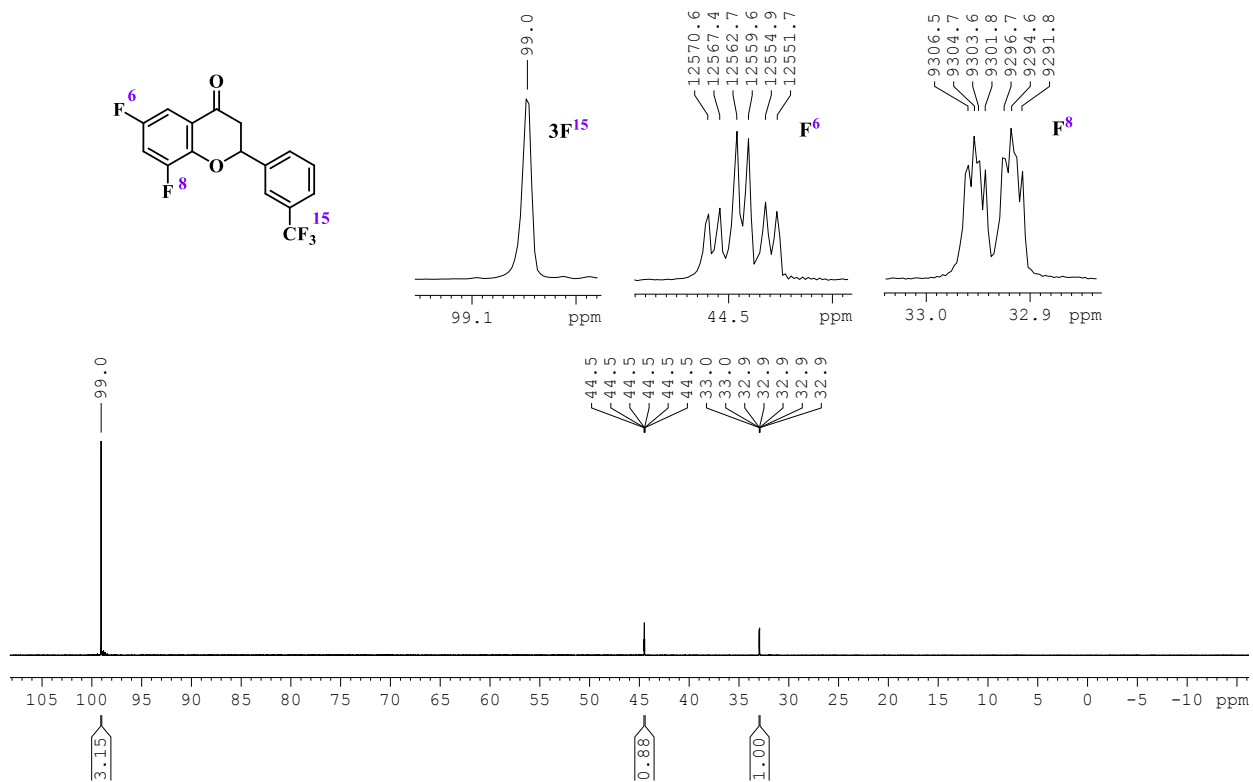
№	Соединение			CC ₅₀ ± SD, μM	IC ₅₀ ± SD, μM	SI
	№	R ⁷	R'			
1	2aa	H	H	132±8	>46	3
2	2ab	H	<i>p</i> -F	109±7	8±1	14
3	2ac	H	<i>p</i> -CF ₃	>974	328±41	3
4	2ad	H	<i>p</i> -OMe	>1111	187±21	6
5	2ae	H	<i>o</i> -F	>1163	488±36	2
6	2af	H	<i>o</i> -CF ₃	205±14	107±12	2
7	2ag	H	<i>m</i> -CF ₃	5±0.3	2±0.3	3
8	2ba	F	H	89±7	2±4	38
9	2bb	F	<i>p</i> -F	>1087	114±13	10
10	2bc	F	<i>p</i> -CF ₃	610±32	>307	2
11	2bd	F	<i>p</i> -OMe	>1042	18±2	57
12	2be	F	<i>o</i> -F	115±6	77±9	1
13	2bf	F	<i>o</i> -CF ₃	>920	>920	1
14	2bg	F	<i>m</i> -CF ₃	>920	52±6	18
15	<i>Римантадин (контроль)</i>			336±29	58±6	6
16	<i>Осельтамивир (контроль)</i>			>200	0.36 ± 0.05	>556

П.3. Копии спектров ^1H , ^{19}F , ^{13}C ЯМР

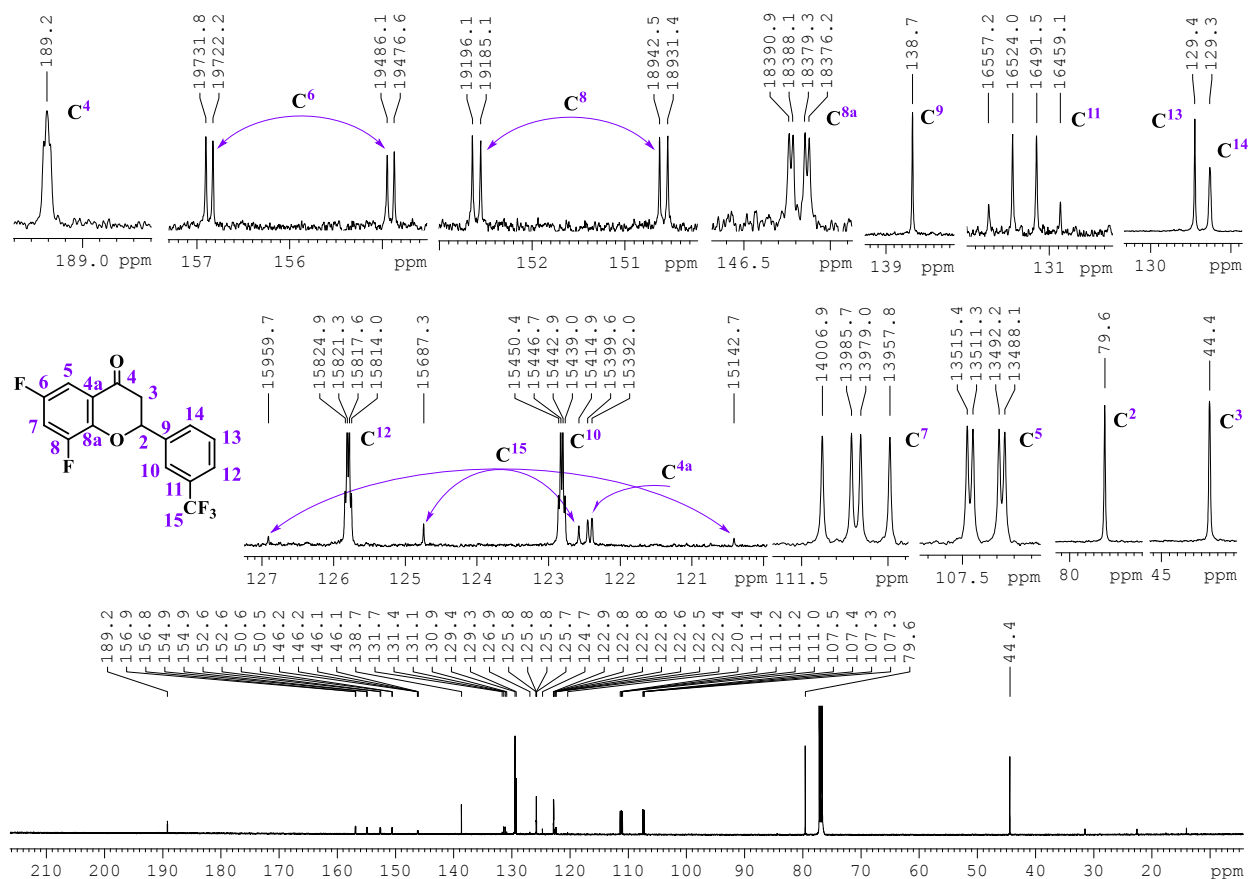
¹H NMR spectr (CDCl₃, residual CHCl₃, δ_H = 7.26 ppm) Bruker Avance-300 (300.13 MHz) of **1cd**



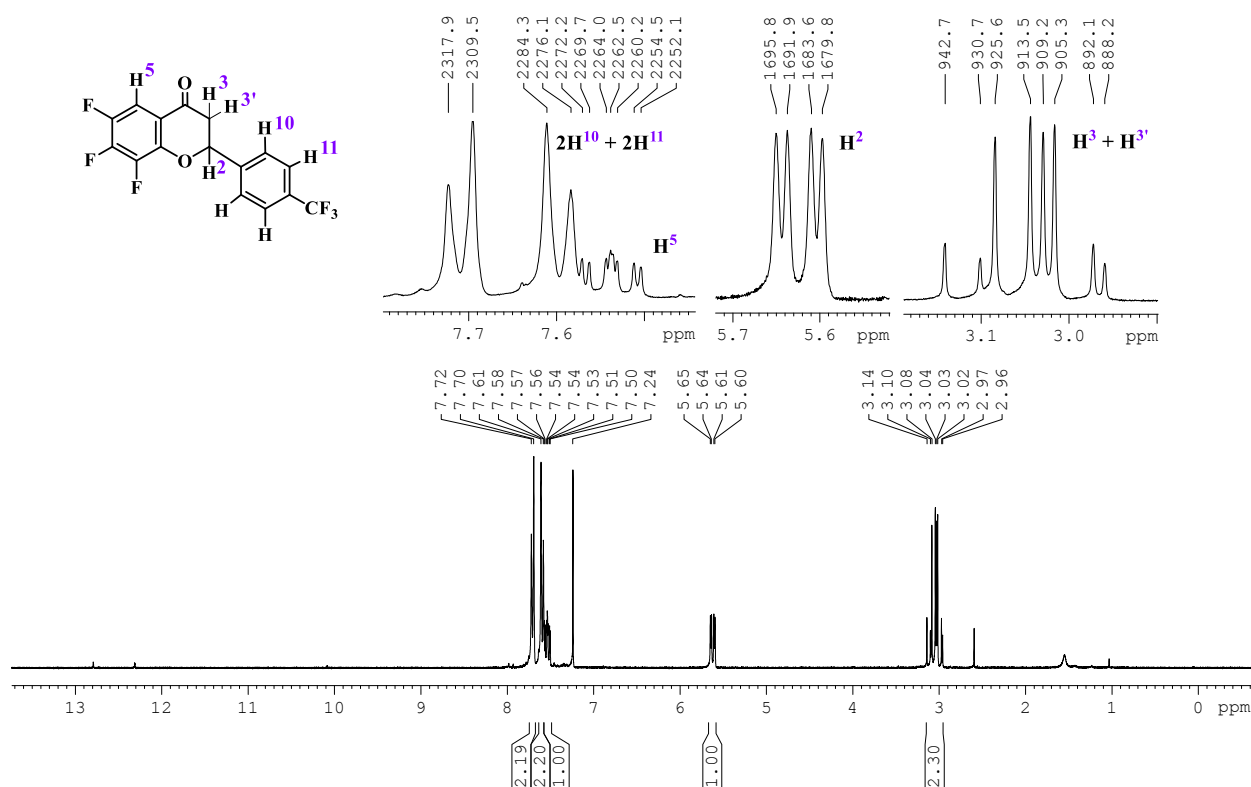
¹⁹F NMR spectr (CDCl₃, C₆F₆, δ_F = -163.0 ppm) Bruker Avance-300 (282.37 MHz) of **1cd**



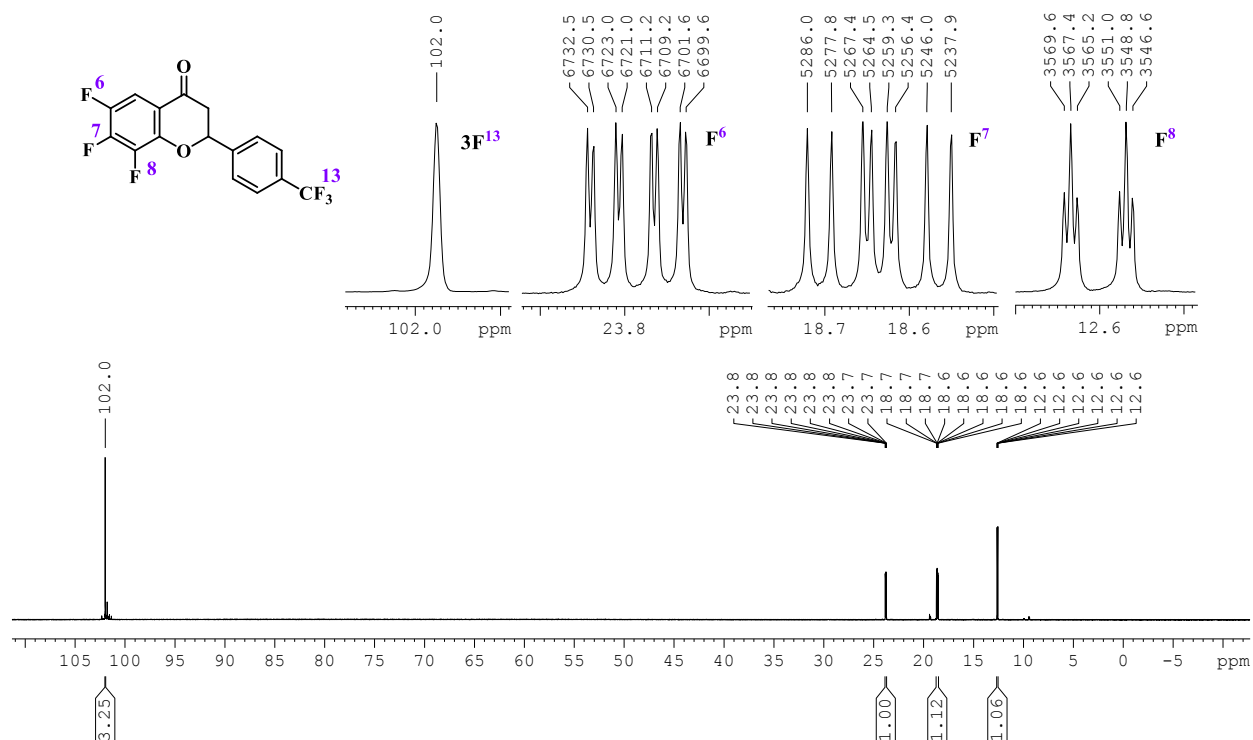
^{13}C NMR spectr (CDCl_3 , $\delta_{\text{C}} = 77.1$ ppm) Bruker DRX-500 (125.13 MHz) of **1cd**



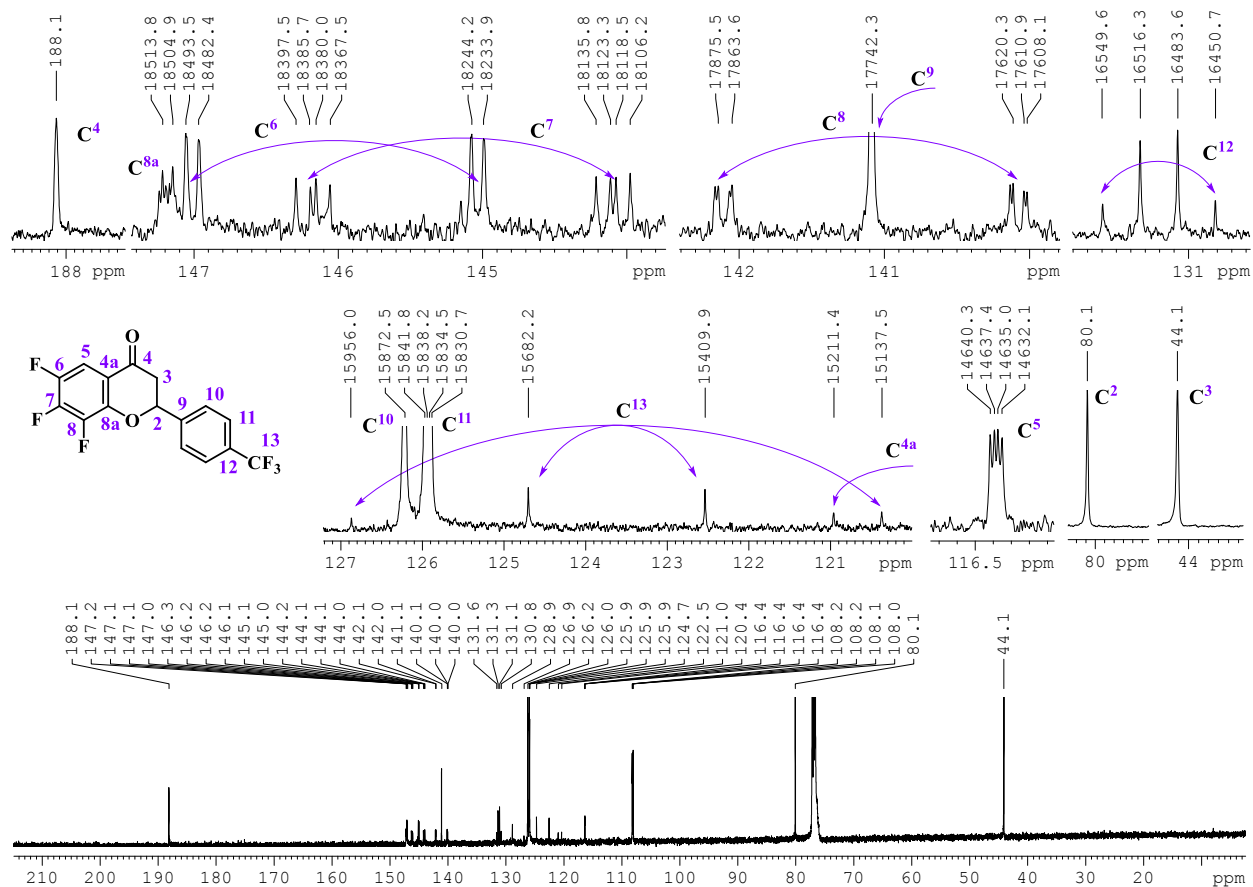
^1H NMR spectr (CDCl_3 , residual CHCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm) Bruker Avance-300 (300.13 MHz) of **1dc**



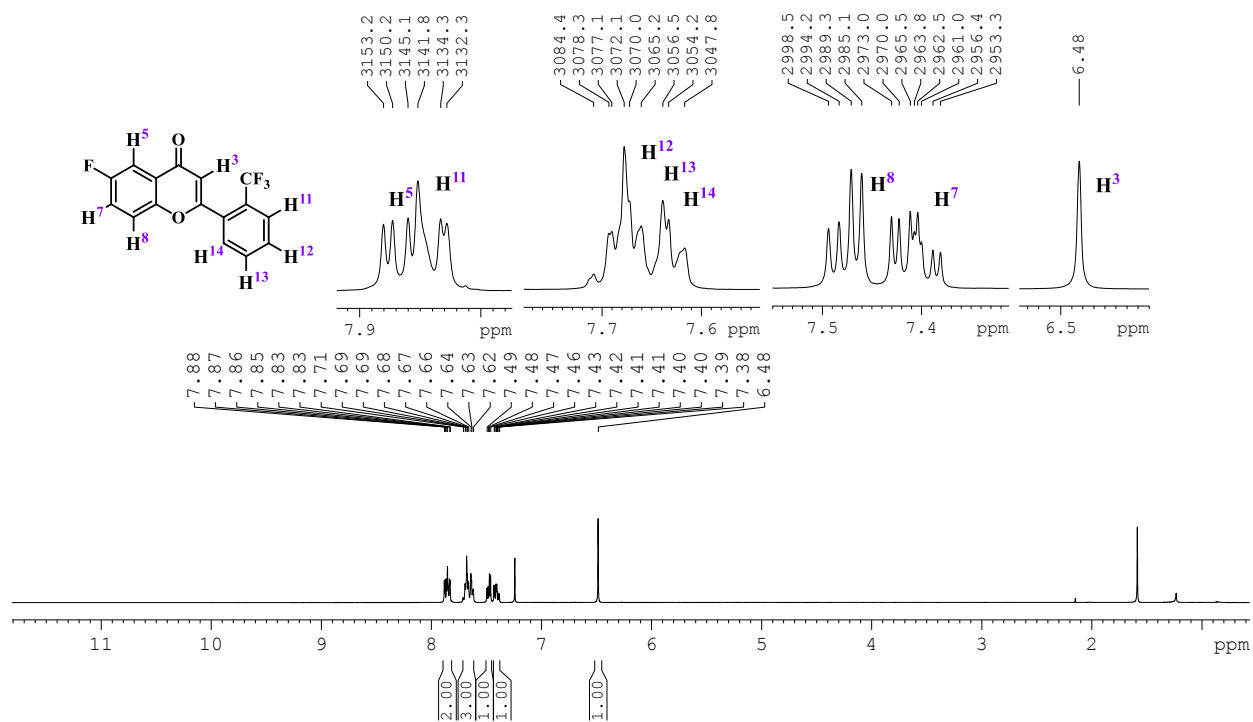
^{19}F NMR spectr (CDCl_3 , C_6F_6 , $\delta_{\text{F}} = -163.0$ ppm) Bruker Avance-300 (282.37 MHz) of **1dc**



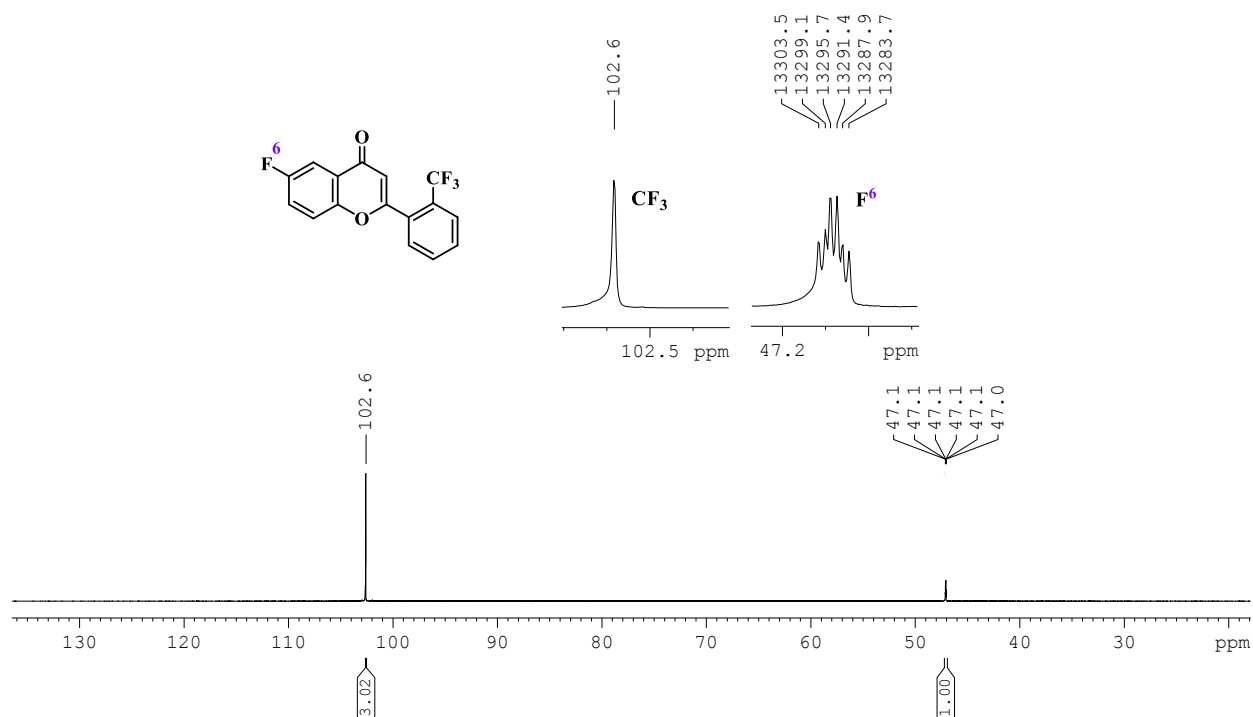
^{13}C NMR spectr (CDCl_3 , $\delta_{\text{C}} = 77.1$ ppm) Bruker DRX-500 (125.77 MHz) of **1dc**



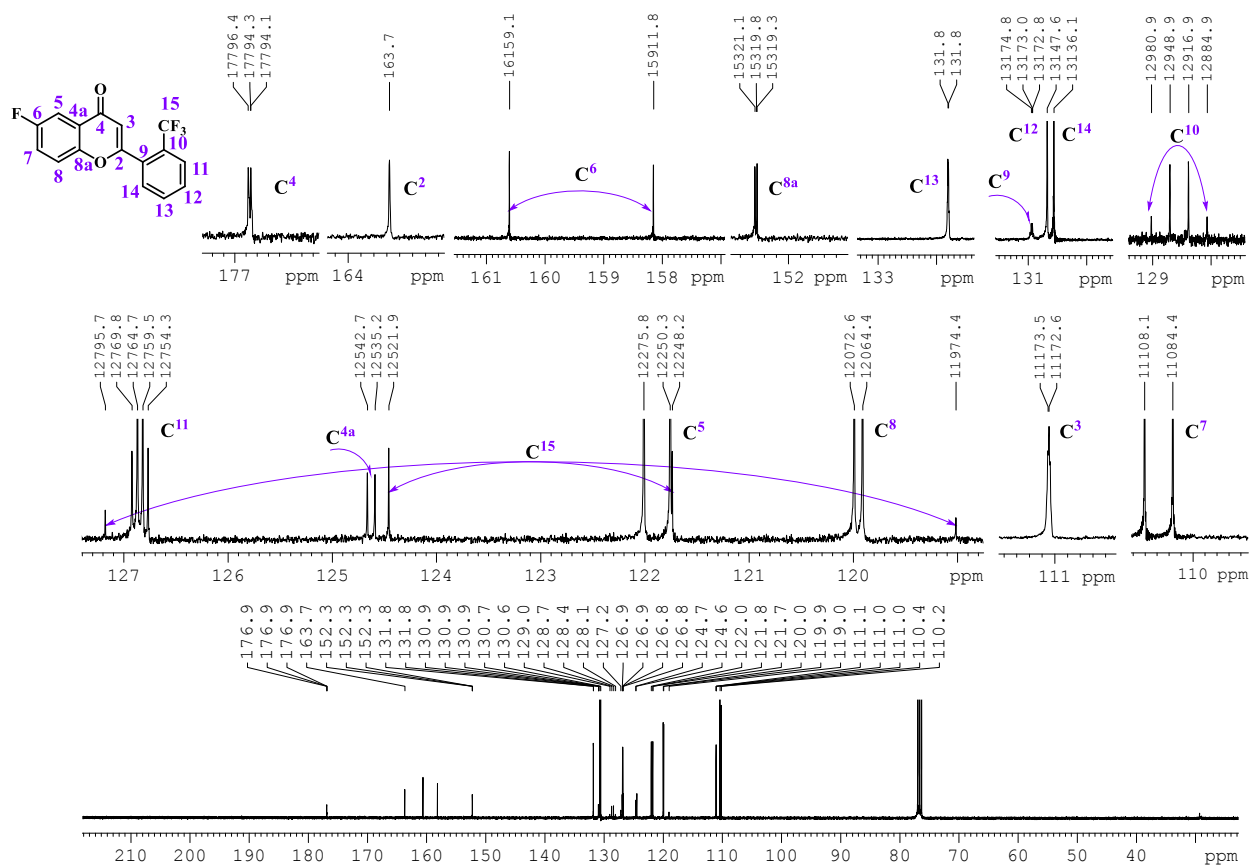
^1H NMR spectr (CDCl_3 , residual CHCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm) Bruker Avance-400 (400.13 MHz) of **2af**



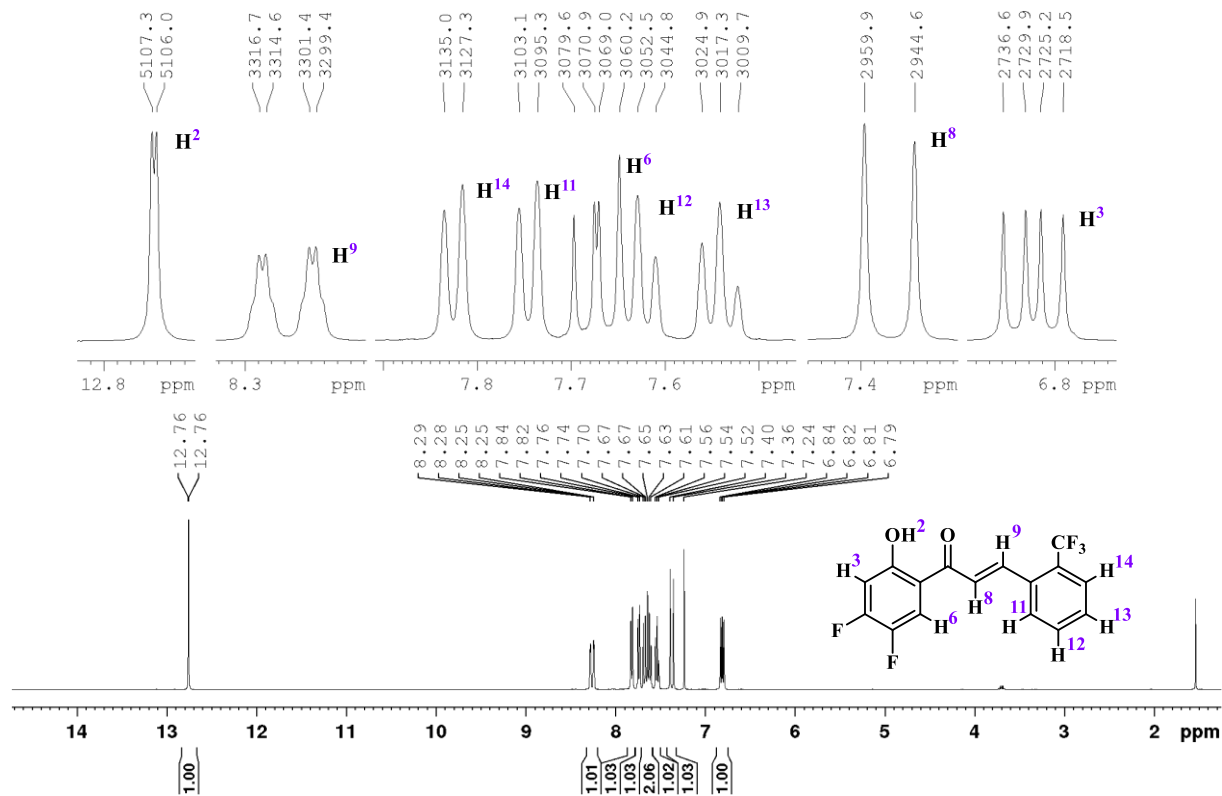
^{19}F NMR spectr (CDCl_3 , C_6F_6 , $\delta_{\text{F}} = -163.0$ ppm) Bruker Avance-300 (282.37 MHz) of **2af**



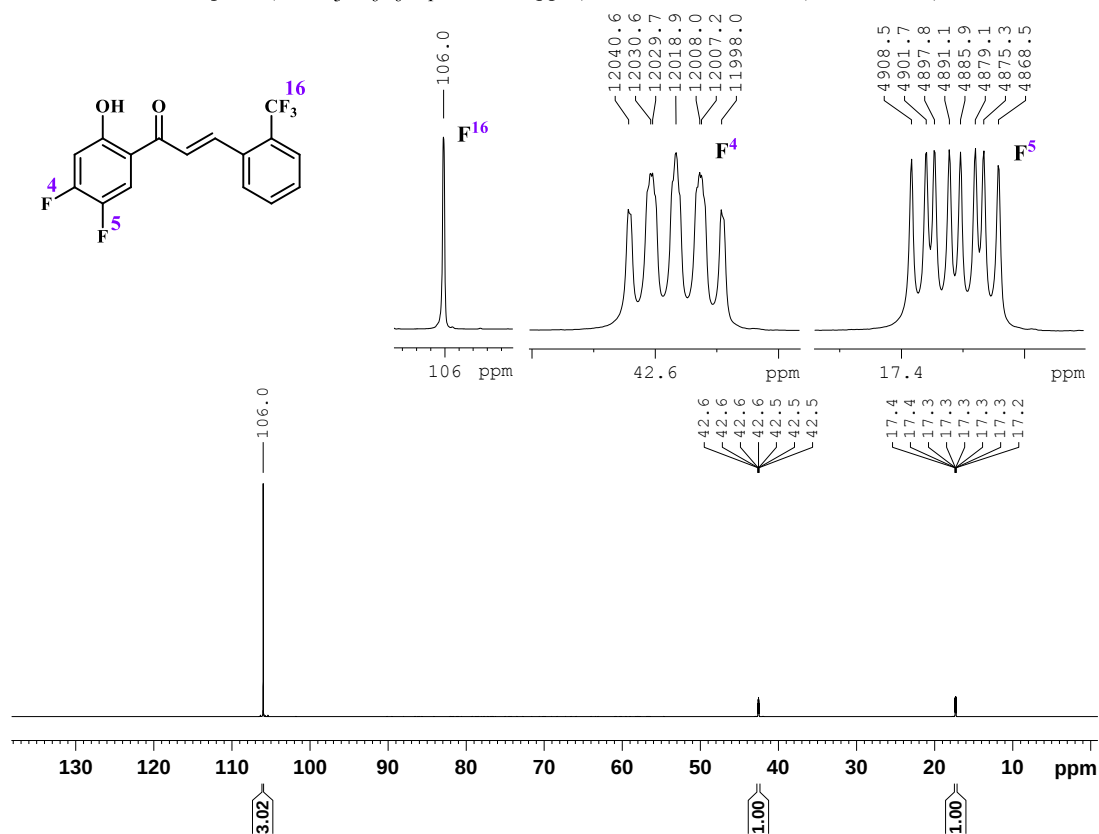
^{13}C NMR spectr (CDCl_3 , $\delta_{\text{C}} = 77.1$ ppm) Bruker AV-400 (100.62 MHz) of **2af**



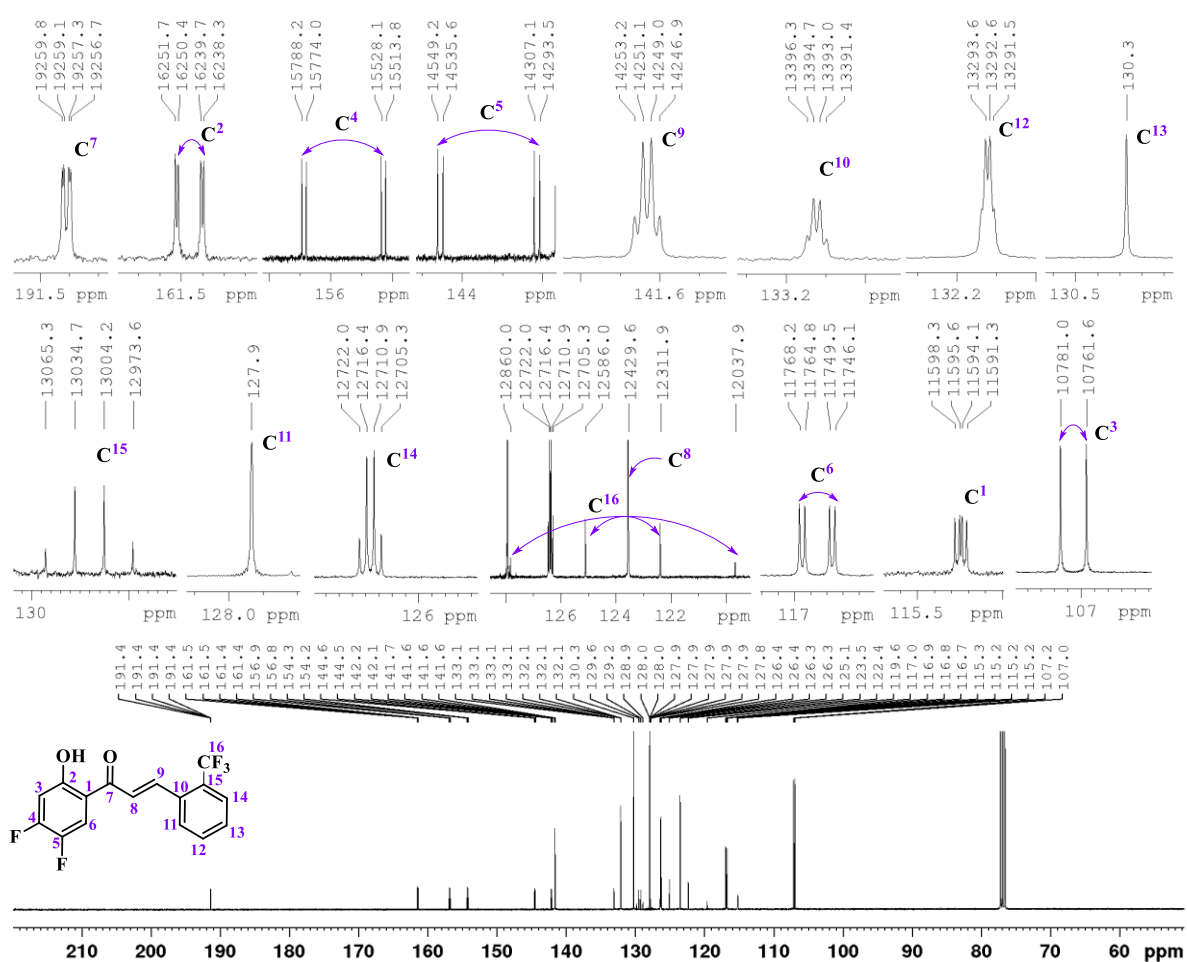
^1H NMR spectr (CDCl_3 , residual CHCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm) Bruker AV-400 (400.13 MHz) of **3bf**



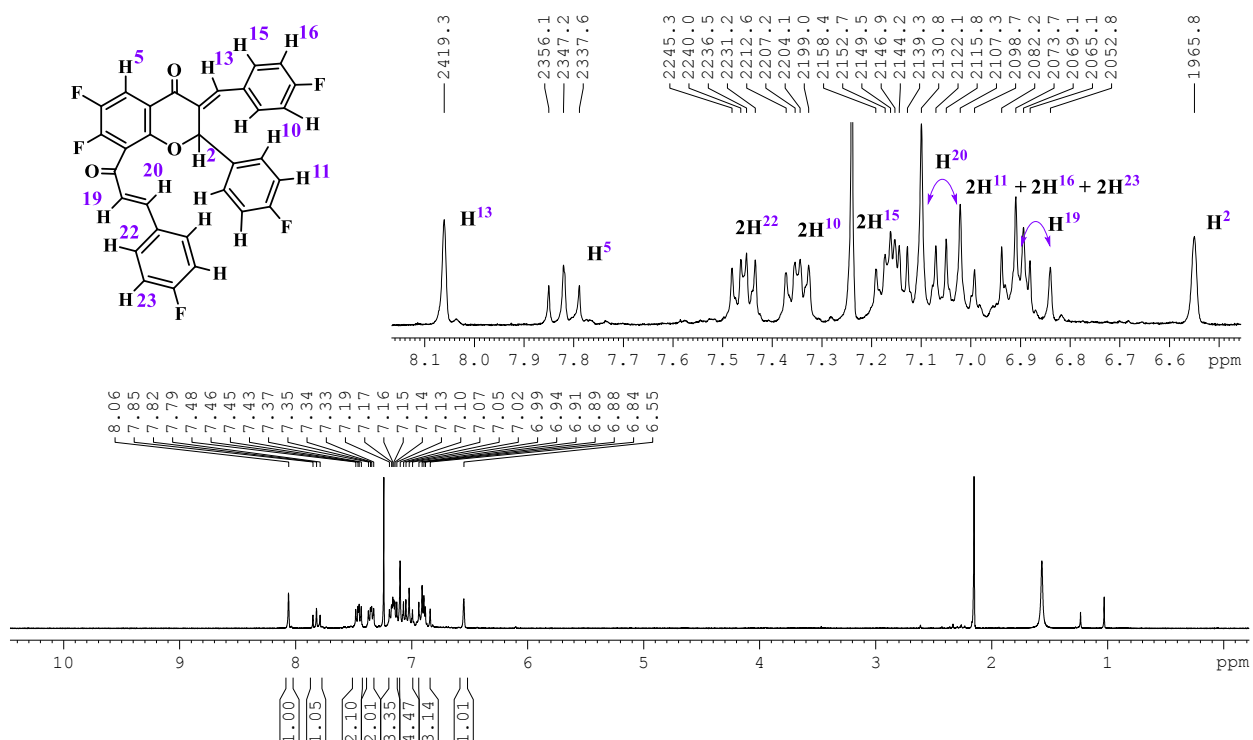
^{19}F NMR spectr (CDCl_3 , C_6F_6 , $\delta_{\text{F}} = -163.0$ ppm) Bruker Avance-300 (282.37 MHz) of **3bf**



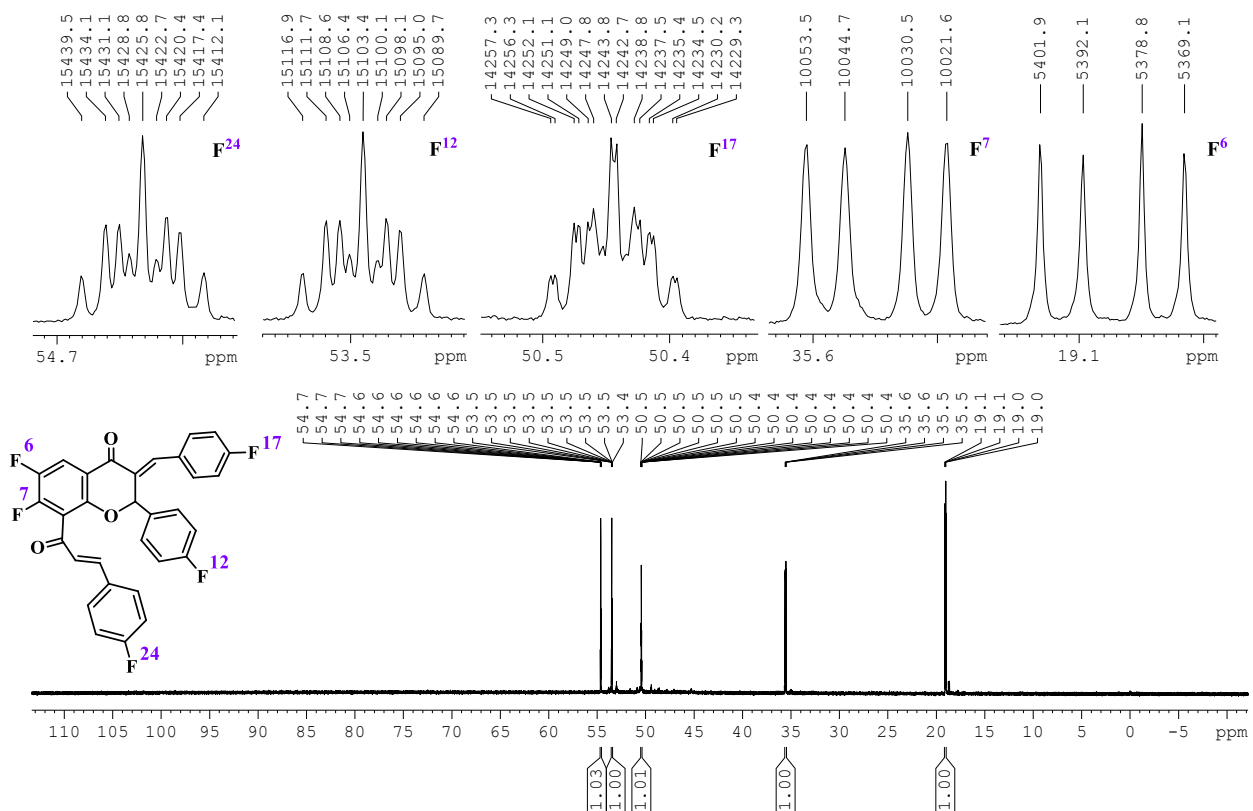
^{13}C NMR spectr (CDCl_3 , $\delta_{\text{C}} = 77.1$ ppm) Bruker AV-400 (100.62 MHz) of **3bf**



^1H NMR spectr (CDCl_3 , residual CHCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm) Bruker Avance-300 (300.13 MHz) of **16eb**



^{19}F NMR spectr (CDCl_3 , C_6F_6 , $\delta_{\text{F}} = -163.0$ ppm) Bruker Avance-300 (282.37 MHz) of **16eb**



^{13}C NMR spectr (CDCl_3 , $\delta_{\text{C}} = 77.1$ ppm) Bruker Drx-500 (125.77 MHz) of **16eb**

