



004614280

*Handwritten signature*

**Мошкин Владимир Сергеевич**

**3-ЗАМЕЩЕННЫЕ ХРОМОНЫ И ТИОХРОМОНЫ В РЕАКЦИЯХ С  
АМИНАМИ, ГИДРАЗИНАМИ И ГИДРОКСИЛАМИНОМ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

**25 НОЯ 2010**

Екатеринбург

2010

Работа выполнена на кафедре органической химии Уральского государственного университета им. А.М. Горького, г. Екатеринбург.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Сосновских Вячеслав Яковлевич**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Бакулев Василий Алексеевич**,  
Уральский федеральный университет,  
кафедра технологии органического синтеза,  
г. Екатеринбург  
доктор химических наук, профессор  
**Шкляев Юрий Владимирович**,  
Институт технической химии УрО РАН,  
г. Пермь

Ведущая организация: Пермский государственный университет,  
г. Пермь

Защита состоится «6» декабря 2010 г. в 15<sup>00</sup> ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского федерального университета.

Ваш отзыв в одном экземпляре, скрепленный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, Уральский федеральный университет, ученому секретарю совета университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35.

Автореферат разослан «2» ноября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Поспелова Т. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Хромоновая система благодаря флавоноидам является самой распространенной гетероциклической системой в растительном мире, и поэтому производным хромона, флавона и изофлавона со времен классических работ Костанецкого, Пехмана, Виттига, Бейкера и Венкатарамана уделяется большое внимание. Производные хромона проявляют противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую активности, имеют высокую аффинность к бензодиазепиновым рецепторам и используются как антиоксиданты. Кроме того, благодаря их фотохимическим свойствам, они могут применяться как флуоресцентные метки в биохимических экспериментах и клинической медицине.

Хромоны с электроноакцепторными заместителями в положении 3 являются ценными субстратами в синтезе разнообразных гетероциклических соединений (в том числе биологически активных хромонов и кумаринов) и интенсивно исследуются на протяжении последних 40 лет. Наличие трех электрофильных центров в их структуре (атомы С-2, С-4 и заместитель при С-3) обуславливает многообразие свойств 3-замещенных хромонов за счет целого ряда возможных направлений взаимодействия с динуклеофилами, что затрудняет установление региохимии продуктов реакции и может привести к неправильным выводам о строении полученных веществ. Мы обнаружили, что литературные данные по таким представителям хромоновой системы, как 3-циано- и 3-формилхромоны, не систематизированы и требуют дополнительного исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32388).

### Цели работы:

- изучение строения продуктов реакций 3-замещенных хромонов с ароматическими и алифатическими моно- и диаминами, гидразинами и гидроксилламином;
- синтез, строение и химические свойства новых производных хромонов и кумаринов, полученных при взаимодействии 3-замещенных хромонов с N-нуклеофилами;
- сравнение реакционной способности 3-замещенных хромонов и тиохромонов.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что *o*-фенилендиамин и этилендиамин реагируют с 3-цианохромоном с образованием 2-амино-3-(арил/алкилимино)метил-хромонов. Показано, что продуктами взаимодействия 3-циано- и 6-метил-3-цианохромонов с фенилгидразином в этаноле являются не 3-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолы, а 5-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолы. Установлено, что реакции 3-циано- и 3-формилхромонов с

гидроксиламином приводят к 2-амино-3-карбамоилхромонам и 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онам. Обнаружено новое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов в 3-(диаминотетилиден)хроман-2,4-дионы под действием гидроксиламина в щелочной среде.

Впервые изучены химические свойства 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов, из которых наиболее характерным оказалась изоксазол-оксазольная перегруппировка в 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-оны. Показано, что в отличие от 3-формилтиохромена, который реагирует с *N*-нуклеофилами только по альдегидной группе, реакции 3-цианотиохромена с аминами и фенилгидразином протекают по типу 1,4-присоединения с образованием новых производных 2-аминотиохромена.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные методы синтеза неизвестных ранее 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов и 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-онов. Разработан одnoreакторный метод синтеза 3-(диаминотетилиден)хроман-2,4-дионов из доступных 3-формилхромонов. На основе 3-цианотиохромена предложен новый метод получения производных 2-аминотиохромена и 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нонана, представляющих интерес с точки зрения их биологической активности и хелатирующей способности.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты диссертации доложены на I и II Международных конференциях «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2008, 2010), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), XI Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008), XVIII и XX Российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2008, 2010). По материалам работы опубликовано 8 статей в российских и международных журналах и 6 тезисов докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа общим объемом 120 страниц состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, выводов, списка литературы, содержащего 115 ссылок, и приложения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

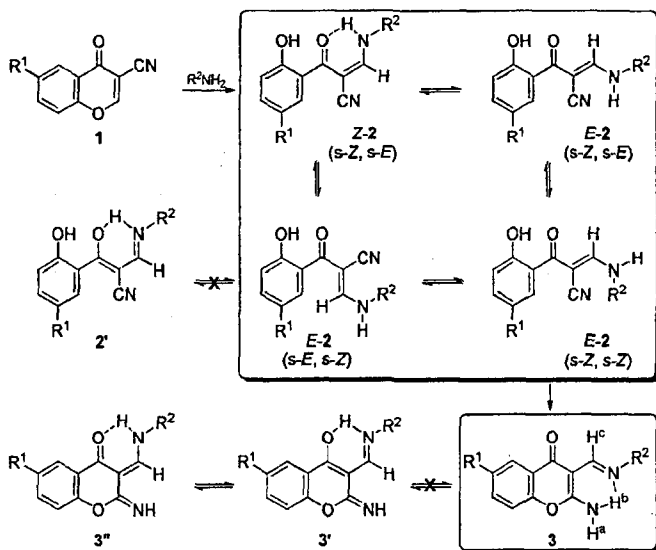
### Синтез и химические свойства 3-замещенных хромонов (литературный обзор)

В литературном обзоре приведены методы синтеза и взаимопревращения таких 3-замещенных хромонов, как 3-формил-, 3-циано-, 3-карбамоилхромон и

хромон-3-карбоновая кислота. Рассмотрены реакции 3-замещенных хромонов и тioxромонов с *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами, и указаны области применения полученных продуктов.

### 1. Взаимодействие 3-цианохромонов с первичными аминами

Мы установили, что при кипячении в бензоле в течение 4 ч (методика *A*) 3-цианохромоны **1** ( $R^1 = \text{H, Me, Cl}$ ) реагируют с анилином, *n*-толуидином и 2,4-ксилидином главным образом с образованием смесей *Z*- и *E*-акрилонитрилов **2** с хромонами **3**; только в случае хромона **1** ( $R^1 = \text{Me}$ ) и анилина *Z*- и *E*-изомеры **2b** были зафиксированы без примеси **3b**.



С *n*-метокси- и *n*-броманилинами и 2-аминопиридином в качестве единственных продуктов реакции были получены хромоны **3f, h-j**. Реакция алифатических аминов, таких как бензиламин, фенэтиламин и изопропиламин, с хромонами **1** ( $R^1 = \text{H, Me}$ ) в кипящем бензоле не останавливается на стадии акрилонитрилов **2** и с хорошими выходами (48–65%) дает хромоны **3m-p**.

При сокращении времени кипячения в бензоле с 4 ч до 5–30 мин (методика *B*) получить промежуточные акрилонитрилы **2** в индивидуальном виде не удалось, т. к. во всех случаях наряду с *Z*- и *E*-изомерами **2** ЯМР  $^1\text{H}$  анализ показывал присутствие примеси хромонов **1** и/или **3**. В то же время

соединения **3a-e,g,k,l** легко могут быть синтезированы при кипячении реактантов в бензоле в течение 4 ч в присутствии триэтиламина с выходами 64–98%.

Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Методика А	Методика В
			Z-2/E-2/3 (%)	1/Z-2/E-2/3 (%)
<b>2a+3a</b>	H	Ph	30:52:18 <sup>a</sup>	25:27:44:4 <sup>a</sup> (5) <sup>b</sup>
<b>2b</b>	Me	Ph	35:65:0 <sup>a</sup>	
<b>2b</b>	Me	Ph	77:23:0 <sup>c</sup>	
<b>2c+3c</b>	Cl	Ph	24:40:36 <sup>a</sup>	4:26:45:25 <sup>a</sup>
<b>2d+3d</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8:15:77 <sup>a</sup>	
<b>2d+3d</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25:0:75 <sup>c</sup>	
<b>2e+3e</b>	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35:60:5 <sup>a</sup>	
<b>2e+3e</b>	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84:10:6 <sup>c</sup>	
<b>3f</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>a</sup>	0:30:44:26 <sup>a</sup> (5) <sup>b</sup>
<b>3f</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>c</sup>	
<b>2g+3g</b>	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30:50:20 <sup>a</sup>	0:34:53:13 <sup>a</sup> (5) <sup>b</sup>
<b>2g+3g</b>	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76:7:17 <sup>c</sup>	
<b>3h</b>	Cl	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3i</b>	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3j</b>	H	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>2k+3k</b>	H	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	56:17:27 <sup>a</sup>	16:82:2:0 <sup>c</sup> (30) <sup>b</sup>
<b>2l+3l</b>	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	60:22:18 <sup>a</sup>	
<b>2l+3l</b>	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	87:4:9 <sup>c</sup>	
<b>3m</b>	H	CH <sub>2</sub> Ph	0:0:100 <sup>ac</sup>	
<b>3n</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3o</b>	H	<i>i</i> -Pr	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3p</b>	Me	CH <sub>2</sub> Ph	0:0:100 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> В ДМСО-d<sub>6</sub>; <sup>b</sup> время кипячения в мин; <sup>c</sup> в CDCl<sub>3</sub>.

Таким образом, взаимодействие 3-цианохромонов с аминами протскает по пути нуклеофильного 1,4-присоединения молекулы амина по атому С(2) хромона **1** с последующим раскрытием пиранового кольца в интермедиат **2**, который с разной скоростью, в зависимости от природы заместителей в хромоне и анилине, необратимо циклизуется в конечный продукт реакции **3** за счет присоединения фенольного гидроксила по цианогруппе.

Ранее о взаимодействии 3-цианохромонов **1** с первичными аминами в литературе имелась лишь одна работа, в которой продукты реакции 3-циано- и 6-метил-3-цианохромонов с *n*-толуидином были описаны в виде равновесной

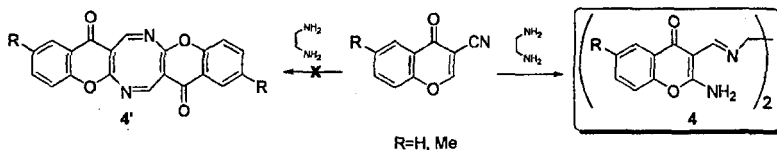
смеси открытой кетоенаминной формы **2** и двух циклических таутомерных форм **3** и **3''** (Ghosh S. K. et al. *Indian J. Chem.*, 1998, **37B**, 387).

Строение продуктов в растворах в  $\text{DMCO-d}_6$  и  $\text{CDCl}_3$  изучено нами методами 1D и 2D ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **3** протоны  $\text{H}^a$ ,  $\text{H}^b$  и  $\text{H}^c$  проявляются в виде трех слабопольных синглетов, что позволило исключить из рассмотрения ранее предложенную кетоенаминную структуру **3''**, в которой протоны  $\text{H}^b$  и  $\text{H}^c$  должны проявляться в виде дублетов с  $J = 13\text{--}15$  Гц. Выбор между иминоенаминной (**3**) и иминоенольной (**3'**) таутомерными формами был сделан в пользу первой на основании химических сдвигов атомов азота  $\delta 98.9$  ( $\text{NH}_2$ ) и  $287.4$  ( $\text{N}=\text{C}$ ) м.д. для 2-амино-3-(*l*-бромфенилимино)метилхромона **3i**, полученных из 2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМРС и НМВС экспериментов (в случае таутомера **3'** должны были наблюдаться два слабопольных иминных азота).

В ИК-спектрах хромонов **3a-p**, записанных в  $\text{KBr}$ , присутствуют полосы поглощения валентных колебаний  $\text{NH}_2$  группы ( $3200\text{--}3240\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{O}$  группы ( $1650\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ ) и  $\text{C}=\text{C}$  связи ( $1600\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ ), а о присутствии открытой формы **2** можно было судить по характерной полосе цианогруппы в области  $2200\text{--}2206\text{ см}^{-1}$ .

## 2. Взаимодействие 3-цианохромонов с диаминами

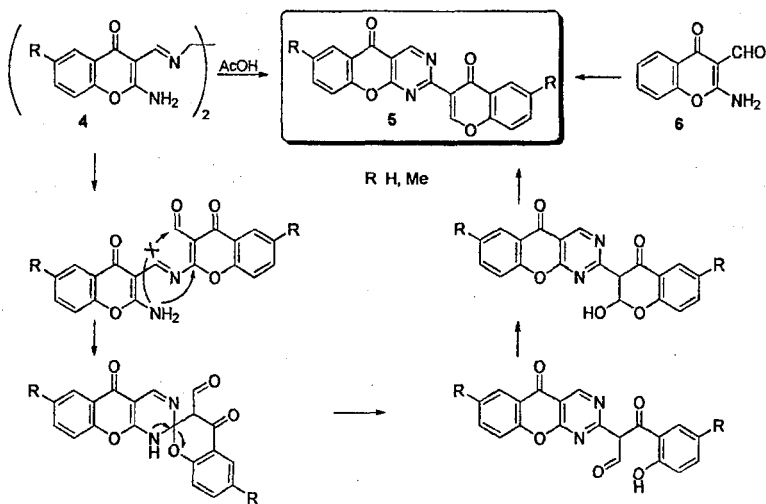
При нагревании 3-цианохромонов **1** (1 экв.) с этилендиамином (0.5 экв.) в этаноле в течение 10 мин с выходами 84–86% были получены продукты, которым на основании данных элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров мы приписали строение *N,N'*-этиленбис-(2-амино-3-иминометилхромонов) **4**.



Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах этих соединений в  $\text{DMCO-d}_6$  помимо сигналов ароматических протонов присутствуют синглеты  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}=\text{N}$  групп при  $\delta 3.8$  и  $8.7$  м.д. соответственно, а неэквивалентные из-за ВМВС протоны  $\text{NH}_2$  группы проявляются в виде немного уширенных синглетов при  $\delta 8.8$  и  $10.8$  м.д. Эти данные хорошо согласуются с данными для описанных нами в предыдущей главе 2-амино-3-иминометилхромонов **3**.

Литературный поиск показал, что ранее эта реакция уже изучалась, однако полученным продуктам была приписана 1,5-дiazоциновая структура **4'** на основании спектральных данных и того факта, что при кипячении в уксусной

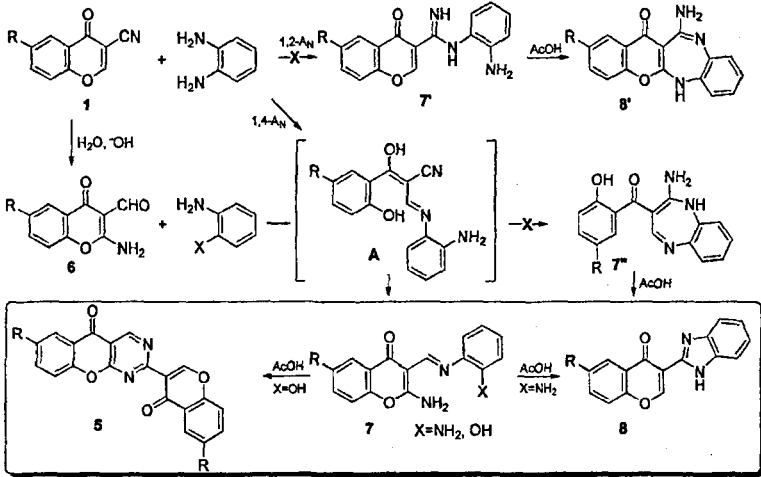
кислоте они гидролизуются до 2-амино-3-формилхромонов **6** (Ghosh C. K. et al. *Indian J. Chem.*, 1983, **22B**, 1200). Действительно, при кипячении бис-иминов **4** в уксусной кислоте в течение 0.5 ч они гидролизуются до 2-амино-3-формилхромонов **6**, однако если эту реакцию проводить в течение более длительного времени, то первоначально образующиеся хромоны **6** самоконденсируются в хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-оны **5**. Судя по данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, после 3.5 ч кипячения соединения **4** ( $\text{R}=\text{H}$ ) реакционная смесь имела состав  $6 : 5 = 3 : 2$ , а для полного превращения  $4 \rightarrow 5$  требовалось 12 ч. Вероятный механизм реакции можно представить следующим образом:



Далее мы предприняли повторное изучение реакции 3-цианохромона **1** с *o*-фенилендиамином, о которой в литературе имелись весьма противоречивые сведения. Так, авторы работы (Ghosh C. K., Tewari N. *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1964) полагали, что она идет по цианогруппе через аддукт **7'**, который далее циклизуется и окисляется кислородом воздуха в конденсированный бензодиазепин **8'**. Недавно эта реакция была повторно исследована (Risitano F. et al. *J. Heterocycl. Chem.*, 2001, **38**, 1083), и первоначальному аддукту было приписано строение **A**, из которого, как полагали авторы, при кипячении в этаноле образуется бензодиазепин **7''** за счет присоединения аминогруппы по цианогруппе. На основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров мы показали, что предложенные структуры **7'** и **7''** на самом деле имеют строение 2-аминохромоп-3-имина **7**, т. е. взаимодействие 3-цианохромона **1** с *o*-фенилендиамином протекает по пути 1,4-присоединения с последующей атакой



цианогруппы фенольным гидроксилем, как это имело место в случае с анилинами. При кипячении в AcOH в течение 3 ч соединение 7 превращается в известный ранее бензимидазол 8, а не в бензодиазепин 8'.

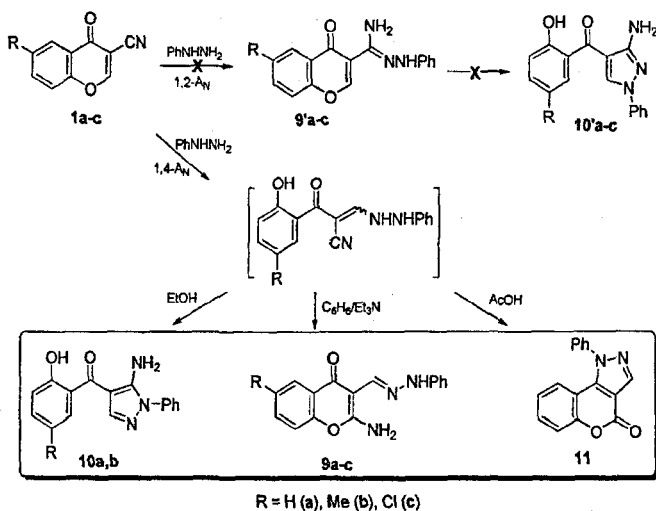


Анилин 7 (X=OH), полученный из 2-амино-3-формилхромона 6 и *o*-аминофенола, при кипячении в уксусной кислоте дал не ожидаемое производное 1,3-бензоксазола, а продукт самоконденсации хромона 6 – 2-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-5*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-он 5.

### 3. Реакции 3-цианохромонов с фенил- и метилгидразинами

Ранее первоначальному продукту взаимодействия 3-цианохромонов 1 с фенилгидразином была приписана структура 9' (Ghosh C. K. et al. *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1979, 1964). Авторы полагали, что реакция протекает по механизму 1,2-нуклеофильного присоединения фенилгидразина по цианогруппе хромонов 1а–с с образованием аминокгидразонов 9'а–с, которые при более продолжительном кипячении в этаноле рециклизуются в 3-аминопиразолы 10'а–с. В то же время сообщалось, что в бензоле эта реакция идет по механизму 1,4-присоединения фенилгидразина с рециклизацией в фенилгидразоны 9 (Ghosh C. K. et al. *Indian J. Chem.*, 1983, 22В, 1200).

Мы повторно изучили реакции 3-цианохромонов 1 с PhNHNH<sub>2</sub> в описанных ранее условиях и подтвердили структуру соединений 9а–с, которые легко могут быть получены кипячением исходных реагентов в бензоле в течение 0.5 ч в присутствии Et<sub>3</sub>N.

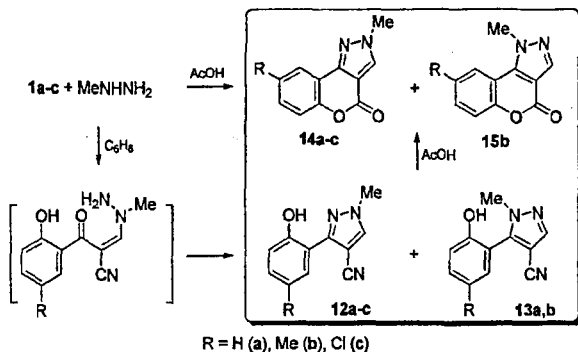


Однако нам не удалось воспроизвести описанный синтез 10'a-c; вместо этого были получены 5-аминопиразолы 10a,b в смеси с 9a,b (10a:9a=82:18 и 10b:9b=76:24). Обработка этих смесей 20%-ной серной кислотой в этаноле с последующей перекристаллизацией позволила получить чистые 5-аминопиразолы 10a,b с выходами 44–49%. Кипячение этанольного раствора 1c с PhNHNH<sub>2</sub> привело к гидразону 9c без следов 10c. Мы также обнаружили, что при кипячении в уксусной кислоте хромон 1a реагирует с PhNHNH<sub>2</sub> с образованием 1-фенилхромено[4,3-с]пиразол-4(1*H*)-она 11 (выход 55%).

На основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, используя 2D HSQC, HMBC и NOESY эксперименты, мы установили, что продукты взаимодействия хромонов 1a,b с PhNHNH<sub>2</sub> в этаноле являются 5-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолами 10a,b. Отнесение структуры этих соединений к 5-аминопиразолам основано на присутствии в NOESY спектре кросс-пика между NH<sub>2</sub> группой и орто-протонами фенила (δ 7.55–7.60 м.д., Н-2', Н-6') и отсутствии кросс-пика между пиразольным протоном Н-3 и *исо*-углеродом NPh в HMBC спектре (для 10a).

Реакция хромонов 1 с метилгидразином ранее не изучалась. Оказалось, что она идет по другому пути и приводит к 4-цианопиразолам 12a-c, которые были получены с выходами 40–46% при кипячении эквимольной смеси 1a-c с MeNHNH<sub>2</sub> в бензоле в течение 0.5 ч. В случае 1c единственным продуктом был пиразол 12c, в то время как пиразолы 12a,b содержали небольшое количество изомеров 13a,b (7 и 25% соответственно). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 12a-c в DMSO-d<sub>6</sub> наблюдались характерные синглеты фенольного

гидроксила в области  $\delta$  9.8–10.4 м.д., пиразольного протона и MeN-группы при  $\delta$  8.56–8.58 и 3.94 м.д. соответственно. ИК-спектры этих соединений содержат полосу поглощения цианогруппы ( $\nu_{\text{CN}} = 2230 \text{ см}^{-1}$ ).



Образование пиразолов **12** можно объяснить первоначальным 1,4-присоединением более нуклеофильного вторичного азота метилгидразина по C-2 атому 3-цианохромона **1**. При кипячении пиразолов **12a-c** в уксусной кислоте с высокими выходами (70–92%) образуются кумарины **14a-c**. Эти соединения были также получены непосредственно из **1a-c** и метилгидразина в уксусной кислоте, однако выходы в этом случае были ниже, чем при двухстадийном процессе. Региоизомерные кумаринопиразолы **15** не были обнаружены в продуктах реакции, за исключением **1b**, который дал смесь **14b:15b** = 25:75.

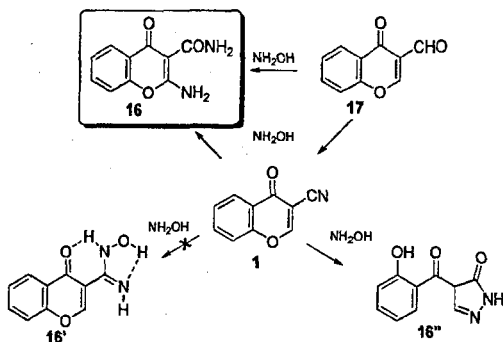
#### 4. Взаимодействие 3-замещенных хромонов с гидросиламином

В 1979 году продукту оксимирования 3-цианохромона **1** было приписано строение амидоксима **16'** (Ghosh C. K. et al. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1979, 1964; Gosh C. K., Karak S. K. *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, **42**, 1035), а вскоре польские химики для вещества состава  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ , выделенного ими из реакций 3-формил- и 3-цианохромонов с гидросиламином, предложили пиразолоновую структуру **16''** (Basiński W. et al. *Polish J. Chem.*, 1983, **57**, 471).

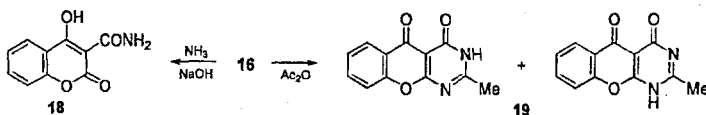
Мы изучили взаимодействие 3-цианохромона **1** и 3-формилхромона **17** с гидросиламином в описанных условиях и установили идентичность продуктов **16'** и **16''**, а на основании данных 1D и 2D ЯМР спектров показали, что они имеют строение 2-амино-3-карбамоилхромона **16**.

В частности, спектр HSQC однозначно показал наличие в **16** только четырех протонов, непосредственно связанных с углеродными атомами.

Следовательно, остальные протоны в молекуле связаны с гетероатомами N или O, что позволило исключить из рассмотрения ранее предложенные структуры 16' и 16''.

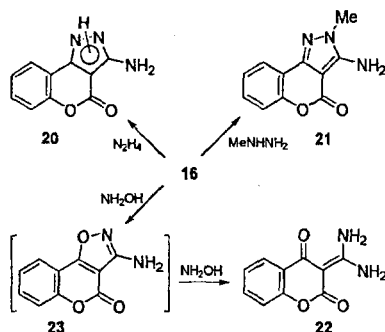


Хромон **16** избирательно гидролизуется до 4-гидрокси-3-карбамоилкумарина **18** при обработке аммиаком и NaOH в кипящем этаноле, а при кипячении в избытке уксусного ангидрида в течение 4 ч с выходом 78% дает 2-метил-4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-дион **19**, принятый ранее как моноацетильное производное пиразолона **16''**. Судя по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , это соединение образуется в виде смеси двух таутомеров в соотношении 88:12 (отнесение сигналов к 3*H*- и 1*H*-таутомерам не проводилось).



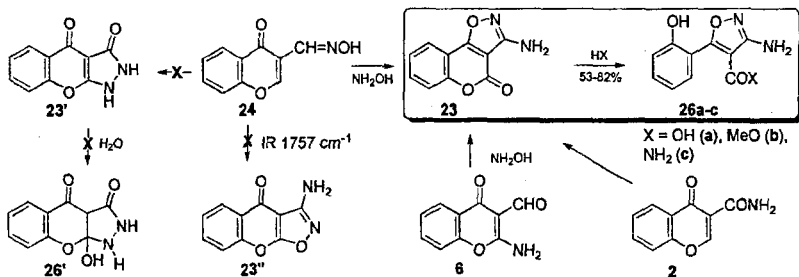
Реакция **16** с избытком гидразингидрата (4 экв.) в присутствии NaOH дает 3-аминохромено[4,3-*c*]пиразол-4-он **20** с выходом 55%. Несмотря на то, что аннулярная прототропия в NH азолах обычно является быстрым процессом в шкале времени ЯМР, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  кумаринопиразола **20** мы наблюдали два уширенных синглета  $\text{NH}_2$  групп при  $\delta$  6.60 и 5.62 м.д. и два синглета NH протонов в слабом поле ( $\delta$  12.35 и 13.19 м.д.), указывающих, что соединение **20** существует в ДМСО- $d_6$  в виде смеси двух таутомеров в соотношении 77 : 23 соответственно. Аналогичная реакция хромона **16** с избытком метилгидразина (8 экв.) привела к получению ранее неизвестного 3-амино-2-метилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(2*H*)-она **21** с выходом 35%. Подтверждение строения и отнесение сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  этого соединения сделано на основе анализа результатов 2D экспериментов HSQC, HMBC и NOESY. В частности, региоизомерное

строение пиразола **21** подтверждается данными эксперимента 2D NOESY, в котором проявляется четкий кросс-пик между протонами Me и NH<sub>2</sub> групп. На основании ХС синглетов аминогрупп при δ 6.60 и 5.62 м.д. в таутомерах пиразола **20**, первый из которых близок к сигналу NH<sub>2</sub> группы в пиразоле **21** (δ 6.84 м.д.), можно предположить, что основной набор сигналов в **20** принадлежит 2H-таутомеру, а минорный набор – 1H-таутомеру.



При взаимодействии хромона **16** с гидроксилмином в щелочной среде образуется 3-(диаминометил)хроман-2,4-дион **22**. Эта необычная изомеризация протекает через первоначальное образование 3-амино-4H-хромено[3,4-d]изоксазол-4-она **23** с последующим восстановительным расщеплением изоксазольного цикла. Хроман-2,4-дион **22** можно синтезировать и из 3-формилхромона **17** и гидроксилмином в присутствии гидроксида натрия, минуя стадию выделения промежуточных продуктов.

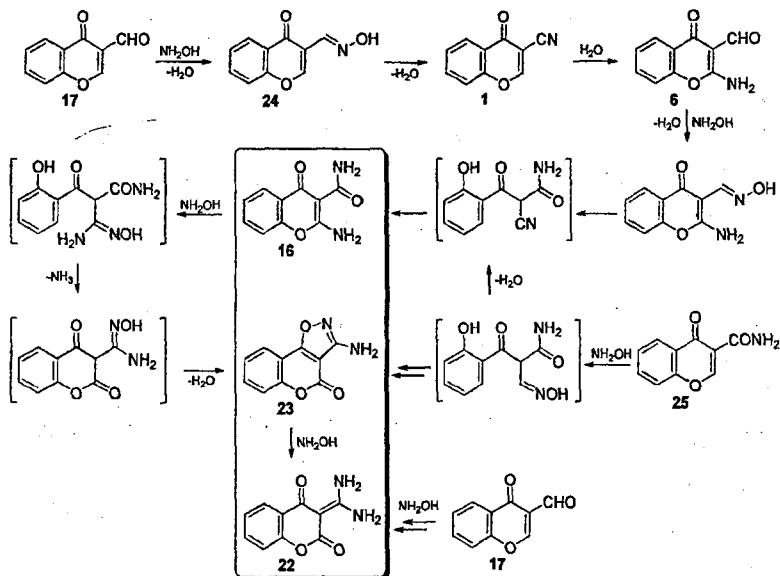
Повторно изучив реакцию оксима 3-формилхромона **24** с гидроксилмином, продукту которой было приписано строение **23'** (Basiński W. et al. *Polish J. Chem.*, 1983, **57**, 471), на основании данных 1D и 2D ЯМР спектроскопии мы установили, что **23'** имеет строение 3-амино-4H-хромено[4,3-d]изоксазол-4-она **23**.



Этот же продукт был получен нами с хорошими выходами при оксимировании 2-амино-3-формилхромона **6** и 3-карбамоилхромона **25** в водноспиртовой среде в присутствии избытка NaOH. Продукт присоединения воды в щелочной среде к **23**, которому польские авторы приписали строение **26'**, в действительности является 3-амино-5-(2-гидроксифенил)изоксазол-4-карбоновой кислотой **26а**. При нагревании в метиловом спирте кумарин **23** раскрывается в эфир **26b**, а в водном растворе аммиака – в амид **26с**.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектр в ДМСО- $d_6$  соединения **23** состоит из синглета протонов аминогруппы при 6.45 м.д. и ароматических протонов кумаринового кольца в области от 7.49–7.99 м.д. В спектре ЯМР  $^{15}\text{N}$  наблюдались два сигнала: слабополярный изоксазольный азот при 341.3 м.д. и азот  $\text{NH}_2$ -группы при 50 м.д. Выбор между структурами **23** и **23''** в пользу **23** был сделан на основании типичной для кумаринового карбонила полосы поглощения в ИК-спектре при  $1757\text{ см}^{-1}$  (хромоновый карбонил поглощает около  $1660\text{ см}^{-1}$ ). В сравнении с кумарином **23** ароматические протоны кислоты **26а** смещены в сильное поле, что характерно для фенольного фрагмента. ИК-спектр **26а** содержит характерные полосы поглощения в области  $1683\text{--}1712\text{ см}^{-1}$ .

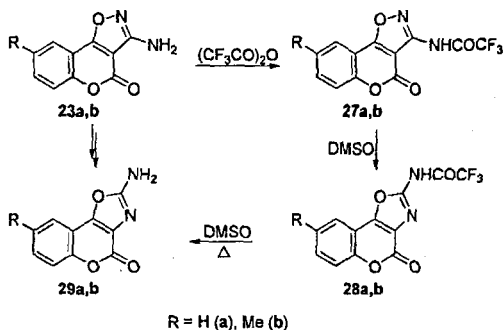
На основании наших работ по реакциям 3-замещенных хромонов с гидроксиламином можно предложить следующую схему, обобщающую полученные результаты:



Вероятный механизм реакции состоит из ряда последовательных нуклеофильных атак молекул гидроксилamina или воды по С-2 атому хромоновой системы (в основной среде) или по формильной группе в положении 3 (в кислой среде). В зависимости от структуры исходного хромона, избытка гидроксилamina и условий проведения реакции процесс удается остановить на стадии образования продуктов **16**, **23** и **22** или их смесей.

### 5. Изоксазол-оксазольная перегруппировка 3-амино-4*H*-хромено[4,3-*d*]изоксазол-4-она

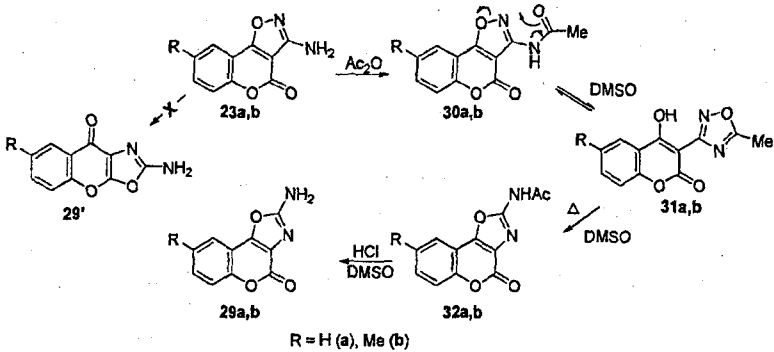
Мы обнаружили, что 3-амино-4*H*-хромено[4,3-*d*]изоксазол-4-оны **23a,b** легко реагируют с избытком трифторуксусного ангидрида (3 экв.) в бензоле, образуя трифторацетильные производные **27a,b** с выходами 81–87%, которые при стоянии в ДМСО-*d*<sub>6</sub> при комнатной температуре самопроизвольно перегруппировываются в оксазоло[4,5-*c*]кумарины **28a,b**.



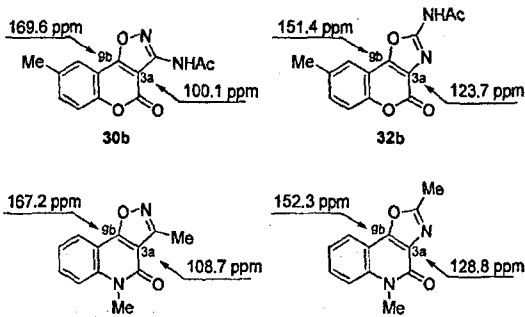
При нагревании в ДМСО при 90 °С в течение 5 ч соединения **27a,b** дали ранее неизвестные 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-оны **29a,b** с высокими выходами, которые являются продуктами изоксазол-оксазольной перегруппировки с сопутствующим детрифторацетилированием.

Реакции **23a,b** с уксусным ангидридом идут при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты и дают ацетильные производные **30a,b** (выходы 75–98%). В растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> эти соединения существуют в смеси с 5-метил-1,2,4-оксадиазолами **31a,b** (перегруппировка Боултона-Кагрицкого). При нагревании этих смесей в ДМСО при 90–95 °С в течение 1.5–2 ч с хорошими выходами (56–67%) были получены 2-ацетидамидооксазоло[4,5-*c*]кумарины **32a,b**, которые могут быть гидрализваны до **29a,b** в присутствии HCl в ДМСО. Возможность образования оксазоло[5,4-*b*]хромона **29'** была

нами отвергнута ввиду наличия в ИК-спектре полосы поглощения при 1730–1760  $\text{см}^{-1}$ , типичной для кумаринового карбонила.



Все сигналы в ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрах соединений **29–32** были отнесены на основании 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC и HMBC экспериментов. Характерные ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы для атомов C-3a и C-9b, позволяющие достоверно различить региохимию **30b** и **32b**, представлены ниже в сравнении с уже известными для родственных систем.

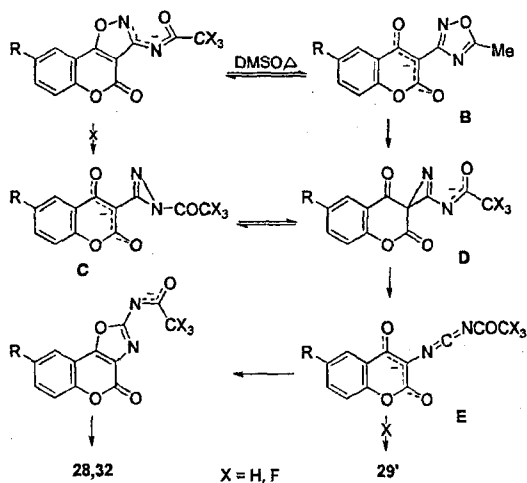


Помимо сигналов ароматических протонов, ЯМР  $^1\text{H}$  спектры **32a,b** содержали характерный синглет амидного протона при 12.0 м.д.; аминогруппа изоксазолов **29a,b** проявилась в виде синглета при 7.8 м.д. Простой способ различить соединения **23** и **29** заключается в сравнении химических сдвигов сигналов аминогрупп в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMSO-d}_6$ , в которых  $\text{NH}_2$  протоны оксазолов **29** на ~1.4 м.д. менее экранированы.



Чтобы дополнительно подтвердить структуры **30** и **31**, мы провели  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС эксперимент для смеси **30b** и **31b**, который показал кросс-пик между метильной группой ( $\delta$  2.72 м.д.) и атомом  $\text{N}^4$  ( $\delta_{\text{N}4}$  236.7 м.д.). В  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС спектре наблюдалась непосредственная связь между атомами водорода и азота: атом  $^{15}\text{N}$  при  $\delta_{\text{N}}$  116.8 м.д. имел прямую константу с NH протоном при  $\delta$  10.55 м.д.; этот же атом азота в  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС эксперименте коррелировал с метильной группой при 2.18 м.д.

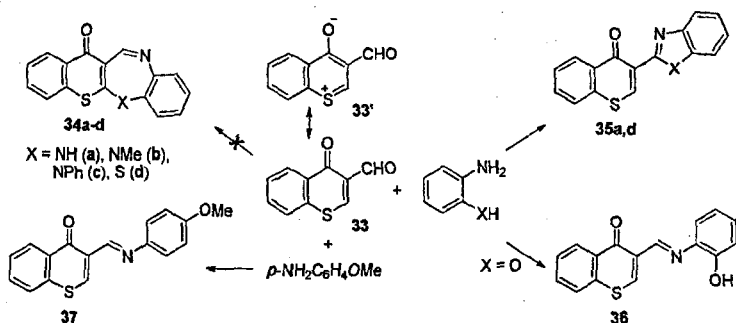
Ранее были известны фотохимическая, термическая и основно-катализируемая изомеризации аминоизоксазольных систем, а наблюдаемое нами превращение является первым примером легкой и некатализуемой изоксазол-оксазольной перегруппировки под действием ангидридов карбоновых кислот в растворе диметилсульфоксида. Механизм этой реакции на основании литературных данных можно представить следующим образом:



Из двух возможных направлений через интермедиаты **B** и **C** реализуется первое. Образование оксадиазола **B** и последующее образованием азирина **D** имеет меньший энергетический барьер, чем образование **D** через диазирин **C**. Раскрытие азиринового цикла **D** через карбодимидный интермедиат **E** и последующая циклизация 4-гидроксикумаринового кислорода по карбодимидному углероду приводит к 2-ациламинооксазолам **28** или **32**. Движущая сила этой необратимой перегруппировки, по-видимому, заключается в образовании более термодинамически стабильной 2-аминооксазольной структуры с изомочевинным фрагментом.

### 6. Химические свойства 3-замещенных тиохромонов

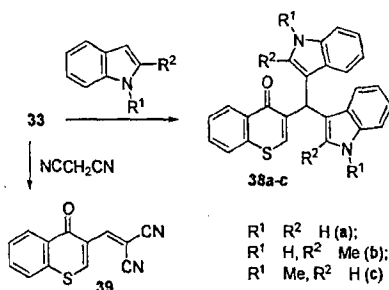
С целью сравнения реакционной способности 3-замещенных хромонов и тиохромонов мы изучили химические свойства 3-формилтиохромона **33**. Конденсация тиохромона **33** с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом, по мнению авторов предыдущих работ (Nakazumi H. et al. *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, **22**, 89; *Chem. Express.*, 1986, **1**, 21), ведет к получению 1-бензотиопирано[2,3-*b*]-1,5-бензодиазепинов **34a-c** и 1-бензотиопирано[2,3-*b*]-1,5-бензотиазепину **34d**.



Мы повторили реакции тиохромона **33** с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом в описанных условиях (нагревание в этаноле) и установили, что 7-членная структура **34** была приписана продуктам ошибочно. В действительности эти реакции дают бензимидазол **35a** и бензотиазол **35d**, строение которых было доказано с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров и 2D экспериментов. В частности, бензимидазольные протоны **35a** хорошо соотносятся с аналогичными протонами в 3-(бензимидазол-2-ил)хроме, строение которого ранее было подтверждено рентгеноструктурным исследованием.

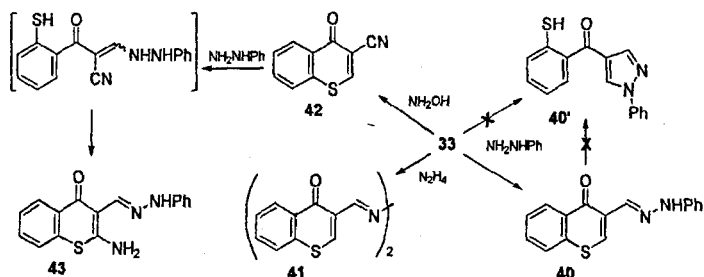
Интересно, что реакция **33** с *o*-аминофенолом останавливается на стадии известного имина **36**. Аналогичная реакция с *n*-анилидином в этаноле привела к соединению **37** с 77%-ным выходом без образования каких-либо побочных продуктов присоединения по положению 2 тиопиранового кольца. Следует отметить, что в отличие от анилов 3-формилхромона, продукты **36** и **37** намного более устойчивы к действию аминов, спиртов и воды и в обычных условиях с ними не реагируют.

Реакция 3-формилтиохромона **33** с индолами, в отличие от 3-формилхромона, проходила исключительно по механизму 1,2-присоединения. Как и с ароматическими альдегидами, она не останавливается на стадии моно-присоединения, а приводит только к бис-аддуктам **38a-c** с выходами 23–77%.

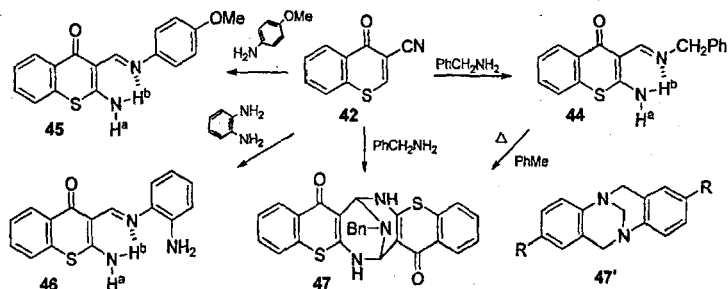


Спектры <sup>1</sup>H ЯМР соединений **38a–c** содержат характерный двойной набор индольных сигналов. Из-за дезэкранирующего влияния карбонильной группы *пери*-протон H-5 в этих соединениях смещается в слабое поле (8.3–8.4 м.д.), а синглет при 6.3 м.д. принадлежит СН протону. (Тioxромон-3-ил)бис(индол-3-ил)метаны **38a–c** представляют собой новый класс трис(гетарил)метанов, два гетероядра в которых являются фармакофорами с широким набором биологической активности. Взаимодействие **33** с малонитрилом при нагревании в воде ведет к ожидаемому дицианометилденовому производному **39** с выходом 68%.

После детального изучения химических свойств 3-формилтиохромона **33** в реакциях с различными моно- и динуклеофилами мы пришли к заключению, что это соединение намного менее реакционноспособно по сравнению с 3-формилхромоном и чаще ведет себя как обычный ароматический альдегид. Все попытки получить пяти- и шестичленные гетероциклы из тиохромона **33** и таких динуклеофилов, как гидросиламин, гидразины и амидины, в условиях, описанных ранее для 3-формилхромома, не увенчались успехом. Нам не удалось рециклизовать фенилгидразон **40**, полученный из **33** и основания фенилгидразина (кипячение в бензоле в течение 4 ч), в соответствующий пиразол **40'**. Кроме того, из литературы известно, что взаимодействие **33** с гидразином и гидросиламином проходит с образованием азина **41** и 3-цианотиохромона **42** в качестве единственных продуктов, в то время как 3-формилхромон легко реагирует с этими реагентами с образованием целого ряда рециклизованных продуктов. По-видимому, такое существенное различие в поведении 3-формилтиохромона и 3-формилхромома связано с трудностью разрыва S1–C2 связи в тиопириновом кольце, что в свою очередь обусловлено пониженной электрофильностью атома С-2 из-за меньшей электроотрицательности атома серы и частично двойным характером связей S1–C2 (1.712 Å) и С3–С4 (1.457 Å), указывающим на значительный вклад ароматической тиопирилиевой структуры **33'**.

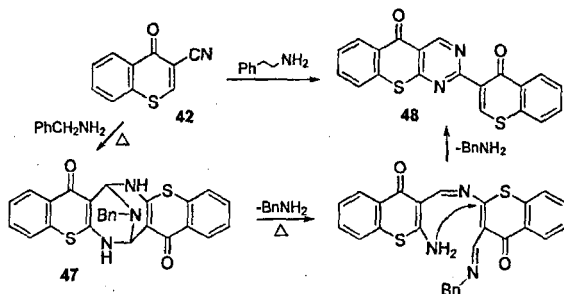


Взаимодействие 33 с гидроксиламином является простым и удобным методом синтеза ранее полученного, но до сих пор не изученного 3-цианотиохромена 42. Представляло интерес исследовать это соединение в реакциях с N-нуклеофилами, чтобы узнать, повлияет ли цианогруппа на возможность разрыва S1-C2 связи. Мы обнаружили, что взаимодействие 42 с фенилгидразином в кипящем бензоле в присутствии каталитического количества триэтиламина приводит к продукту 43 с 67%-ным выходом. Таким же образом реакции 3-цианотиохромена 42 с бензиламином и *n*-анизидином при кипячении в толуоле (в присутствии каталитического количества триэтиламина) в течение 1 и 12 часов соответственно привели к 2-амино-3-(бензилиминометил)- и 2-амино-3-(анизилиминометил)тиохрономам 44 и 45 в качестве единственных продуктов. Тιοхромен 42 при продолжительном нагревании также реагирует *o*-фенилендиамином, давая ожидаемый 2-амино-3-[(2-аминофенил)иминометил]тиохромен 46 с выходом 64%. Такие свойства 3-цианотиохромена 42 напоминают ранее описанные свойства 3-цианохромена и показывают, что С-2 атом в 42 восприимчив к нуклеофильной атаке. Данный факт делает 42 привлекательным субстратом для синтеза производных 2-аминотиохромена, представляющих большой интерес в силу своей биологической активности.



Интересно, что **44** при взаимодействии с бензиламином и триэтиламином в кипящем толуоле в течение 12 ч дает 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нонан **47** с аннелированными тиохромоновыми ядрами. Продукт **47** можно получить и в одну стадию из **42** при использовании двукратного количества бензиламина и более продолжительном нагревании. Ввиду структурной близости к основаниям Трогера **47'** для соединения **47** можно ожидать подобные хелатирующие свойства, что представляет интерес в плане построения биомиметических макромолекул.

С феноксиламином в тех же условиях (продолжительное кипячение в толуоле в присутствии триэтиламина) был получен ранее неизвестный продукт димеризации 2-амино-3-формилтиохромона **48**, аналогичный димеру 2-амино-3-формилхромоны **5**. Димеризация в пиримидин **48** представляет собой уже известную из химии 2-амино-3-формилхромоны реакцию. При нагревании в ДМСО (данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров) тетрагидродиазоцин **47** частично превращается в термодинамически более стабильный димер **48**.



ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **44–46** в ДМСО- $d_6$  содержат характерный синглет  $\text{CH}=\text{N}$  протона при  $\delta$  9.0–9.2 м.д. и два синглета неэквивалентных протонов аминогруппы при  $\delta$  9.1–9.3 ( $\text{H}^a$ ) и 11.5–11.8 м.д. ( $\text{H}^b$ ); добавление  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$  приводит к исчезновению двух последних сигналов. Неэквивалентность протонов  $\text{NH}_2$ -группы связана с внутримолекулярной водородной связью с участием  $\text{H}^b$  и иминного атома азота, что объясняет образование исключительно *E*-анилов **44–46**. Наиболее интересной особенностью ЯМР  $^1\text{H}$  спектра псевдо-Трогер основания **47** является неэквивалентность  $\text{N}-\text{CH}_2$  протонов из-за его хиральной природы ( $\text{AB}$ -система с  $^2J_{\text{AB}} = 13.0$  Гц при 3.64 м.д.); метиновые и аминные протоны проявляются в виде синглетов при  $\delta$  5.35 м.д. и 9.50 м.д. соответственно. ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы димера **48** очень близки к таковым для уже известного хромонового аналога **5**. Кроме того, полное отнесение всех сигналов в **48** было сделано на основании 2D ЯМР экспериментов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что взаимодействие 3-цианохромонов с первичными ароматическими аминами в бензоле приводит к смеси *Z*- и *E*-3-ариламино-2-(2-гидроксиарил)акрилонитрилов с 2-амино-3-(арилимино)метилхромонами. Последние могут быть легко получены в чистом виде при проведении реакции в присутствии триэтиламина. С первичными алифатическими аминами реакция не останавливается на стадии открытой формы и протекает сразу до 2-амино-3-(алкилимино)метилхромонов.

2. Показано, что диамины, такие как *o*-фенилендиамин и этилендиамин, реагируют с 3-цианохромонами с образованием 2-амино-3-(арил/алкилимино)метилхромонов, а не предложенных ранее бензодиазепиновых и диазоциновых производных.

3. Установлено, что продуктами взаимодействия 3-циано- и 6-метил-3-цианохромонов с фенилгидразином в этаноле являются 5-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолы, а не региоизомерные 3-аминопиразолы. Кипячение 3-цианохромонов с фенилгидразином в уксусной кислоте дает 1-фенилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-оны, а в бензоле в присутствии триэтиламина – фенилгидразоны 2-амино-3-формилхромонов.

4. Обнаружено, что взаимодействие 3-цианохромонов с метилгидразином в бензоле ведет к образованию 3-(2-гидроксиарил)-1-метилпиразол-4-карбонитрилов, которые при кипячении в уксусной кислоте легко циклизуются в 2-метилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(2*H*)-оны.

5. Показано, что взаимодействие 3-формилхромонов и его производных с гидроксилламином в щелочной среде приводит к получению 2-амино-3-карбамоилхромонов и ранее неизвестных 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов. Обнаружено новое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов под действием гидроксилламина, на основе чего разработан простой одно-реакторный метод синтеза 3-(диаминотетил)хроман-2,4-дионов из доступных 3-формилхромонов.

6. Предложен метод синтеза ранее неизвестных 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-онов путем перегруппировки ацильных производных 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов.

7. Установлено, что в отличие от 3-формилтиохромонов, который реагирует с *N*-нуклеофилами только по альдегидной группе, реакции 3-цианотиохромонов с аминами и фенилгидразином протекают по типу 1,4-присоединения с последующим разрывом связи C-S и образованием новых производных 2-аминотиохромонов.

### **Основное содержание диссертации изложено в публикациях:**

1. Сосновских В. Я., Мошкин В. С. Прямой синтез 3-(диаминометилен)-хроман-2,4-дионов из 3-формилхромонов и гидроксилamina // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. С. 1031–1033.

2. Sosnovskikh V. Ya., Sevenard D. V., Moshkin V. S., Iaroshenko V. O., Langer P. Reactivity of 3-formyl- and 3-cyanothiochromones towards some N- and C-nucleophiles. Novel synthesis of 3-substituted 2-aminothiochromones // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. P. 7322–7328.

3. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. Rearrangement of 3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]coumarins into 2-aminoisoxazolo[4,5-*c*]coumarins mediated by carboxylic acid anhydrides // *Mendeleev Commun.* 2010. Vol. 20. P. 209–211.

4. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. On the reaction of 3-cyanochromones with phenyl- and methylhydrazines: Structural revision and a simple synthesis of chromeno[4,3-*c*]pyrazol-4-ones // *J. Heterocycl. Chem.* 2010. Vol. 47. P. 629–633.

5. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Структура продуктов реакции 3-цианохромонов с первичными аминами // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. С. 602–611.

6. Сосновских В. Я., Кодесс М. И., Мошкин В. С. Структура и реакционная способность 2-амино-3-карбамоилхромонов // *Изв. АН. Сер. хим.* 2009. С. 1218–1223.

7. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. Structural revision in the reactions of 3-cyanochromones with primary aromatic amines. Improved synthesis of 2-amino-3-(aryliminomethyl)chromones // *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 50. P. 6515–6518.

8. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. A reinvestigation of the reactions of 3-substituted chromones with hydroxylamine. Unexpected synthesis of 3-amino-4*H*-chromeno[3,4-*d*]isoxazol-4-one and 3-(диаминометилен)хроман-2,4-дион // *Tetrahedron Letters*. 2008. Vol. 49. P. 6856–6859.

### **Работа апробирована на конференциях:**

1. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Реакции 3-цианохромонов с аминами, гидразинами и гидроксиламином. Структурная ревизия и новые данные // II Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь. – 2010. – С. 28.

2. Корнев М. Ю., Мошкин В. С., Кодесс М. И., Сосновских В. Я. Неожиданно легкая перегруппировка 3-аминоизоксазоло[4,5-*c*]кумаринов в 2-аминооксазоло[4,5-*c*]кумарины при действии ангидридов карбоновых кислот // XX Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2010. – С. 514.

3. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Реакции 3-замещенных хромонов с динуклеофилами: структурная ревизия и новые данные // Международная конференция. «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Кисловодск. – 2009. – С. 161.

4. Латыпов М. Р., Мошкин В. С., Сосновских В. Я., Кодесс М. И. Реакции 3-цианохромона с N-нуклеофилами. Повторное исследование и новые данные // XVIII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2008. – С. 378.

5. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Структурная ревизия в реакциях 3-цианохромона с N-нуклеофилами // Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь. – 2008. – С. 60.

6. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Структурная ревизия в реакциях 3-замещенных хромонов с гидроксиламином // XI Молодежная конференция по органической химии. – Екатеринбург. – 2008. – С. 74.

Подписано в печать 01.11.10. Формат 60×84/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ № 166

Отпечатано в ИПЦ «Издательство УрГУ».

620083, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.