

О. О. Лозинський, Т. В. Шокол,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Взаємодія 7-гідрокси-8-формілхромонів і 8-іміно(оксо)-4*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-онів з нуклеофілами

*При обробці 7-гідрокси-8-формілхромонів з борогідридом натрію, амоніаком, амінами та гідроксиламіном реакція проходить виключно по формільній групі, натомість з надлишком гідразин-гідрату відбуваються нуклеофільне приєднання молекули гідразину по формільній групі та рециклізація γ -піронового кільця у піразольне. При нагріванні гідрозон димеризується в альдазин. При дії гідразин-гідрату на 8-іміно(оксо)-4*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-они відбувається розкриття як α -, так і γ -піронового циклів, виділяються ті ж самі гідрозон та альдазин, що і у випадку відповідного 7-гідрокси-8-формілхромону.*

Раніше було синтезовано ряд 7-гідрокси-8-формілізофлавонів та їх аналогів, з них за реакцією Кневенагеля з гетарилацетонітрилами отримано 8-іміно-9-гетарил-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-они та 9-гетарил-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони [1–6].

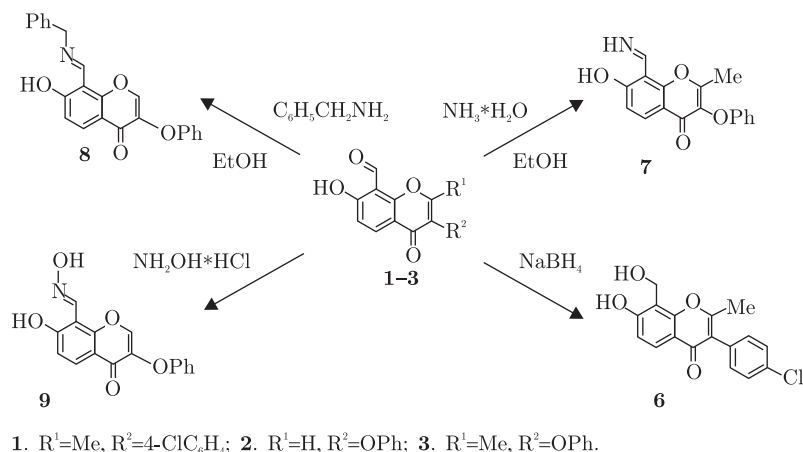
Мета цієї роботи полягала у вивченні реакцій 7-гідрокси-8-формілхромонів (1–3) з нуклеофільними агентами; встановлення особливостей взаємодії 7-гідрокси-8-формілхромонів, 8-іміно-9-гетарил-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-онів (4) та 9-гетарил-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діонів (5) з гідразин-гідратом.

Система 7-гідрокси-8-формілхромону включає три структурних фрагменти: γ -піроновий цикл, гідроксильну та формільну групи. В залежності від умов, властивості 7-гідрокси-8-формілхромонів можуть бути представлені як реакціями, що характерні суто для відповідної функціональної групи, так і реакціями, в яких бере участь система у цілому.

На прикладі 7-гідрокси-8-формілхромону **1** нами було проведено відновлення формільної групи до гідроксиметильної (сполука **6**) з використанням борогідриду натрію. Відновлення пройшло в м'яких умовах — при кімнатній температурі та атмосферному тиску, у гомогенному розчині з кількісним виходом, що наочно демонструє перевагу цього методу перед відновленням подібних сполук на діоксиді платини [7].

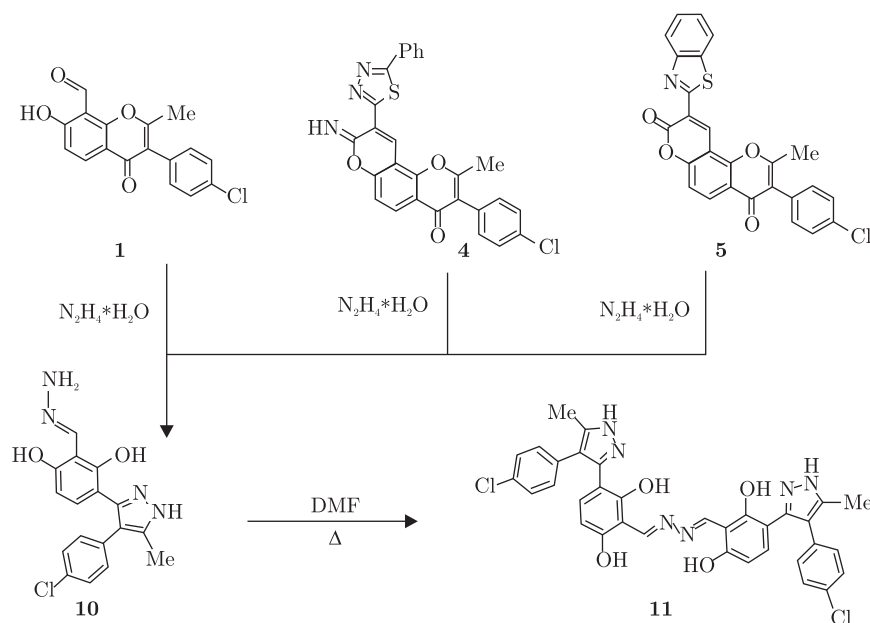
Реакції нуклеофільного приєднання за формільною групою представлені реакціями з нітрогенвмісними нуклеофілами. 7-Гідрокси-8-формілхромони **2** й **3** були введені у реакцію з амоніаком та бензиламіном у спирті з виділенням відповідно альдідмінів **7**, **8**. Оксим **9** ми отримали по реакції 7-гідрокси-8-формілхромону **2** з гідроксиламіном.

Взаємодія 7-гідрокси-8-формілхромонів з гідразинами має деякі особливості. Якщо при реакції формілхромонів **2**, **3** з арилгідразинами були одержані арилгідразони хроменів, то з надлишком гідразин-гідрату реакція не зупиняється на стадії утворення гідразона, а супроводжується рециклізацією γ -піронового кільця з утворенням піразолу [3]:

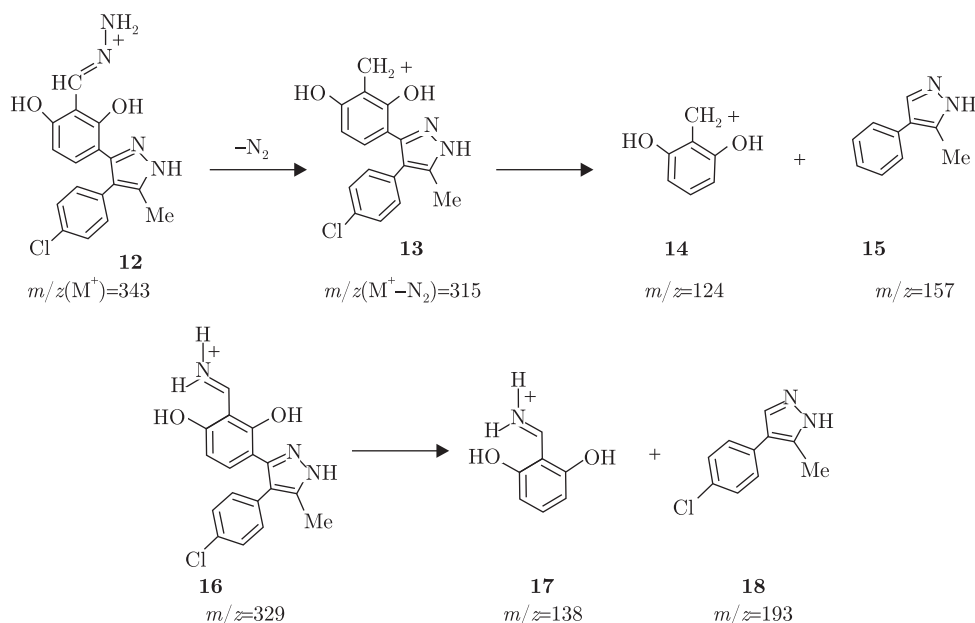


При кип'ятінні 7-гідрокси-8-формілхромону **1** з надлишком гідразин-гідрату в спирті був одержаний піразол **10**, що підтверджується наявністю у спектрі ЯМР ¹H цієї сполуки, записаному у DMSO-d₆, характерного для піразолів уширеного синглета NH-протона при 12,94 м. ч., синглетів двох гідроксильних груп 12,81 м. ч. та 11,85 м. ч., а також двопротонного синглету при 6,64 м. ч. аміногрупи гідрозона і сигналу СН-протона азометинової групи при 8,31 м. ч.

Слід зазначити, що гідрозони нестійкі до нагрівання [8]. При спробі перекристалізувати гідрозон **10** з ДМФА відбувається реакція диспропорціонування з утворенням азини **11**. Підтвердженням цього слугує спектр ЯМР ¹H сполуки **11**, в якому відсутній синглет аміно-групи при 6,64 м. ч., натомість сигнал СН-протона азометинової групи зміщується відносно відповідного сигналу у вихідній сполуці **10** у слабке поле на 0,86 м. ч. В ІЧ-спектрі гідрозону **10** присутні смуги поглинання, що відповідають аміно-групі при 3424 та 3310 см⁻¹, які не спостерігаються в ІЧ спектрі продукту перекристалізації **11**.



Мас-спектр гідрозону **10** містить пік молекулярного іона M⁺ (m/z = 343) **12**, а також піки фрагментарних іонів **13–15**, (m/z) відповідно дорівнює 315, 124 та 157.



Різниця в молекулярних масах між іоном **12** та **13** становить 28, що свідчить про те, що це є іон $M^+ - N_2$. Мас-спектр азини **11** не містить піку молекулярного іона при 653,53, але містить сильний пік **16** ($m/z = 329$), що є доказом розриву N–N зв'язку у молекулі азини **11**. Також мас-спектр азини **11** містить піки фрагментарних іонів **17** ($m/z = 138$) та **18** ($m/z = 193$). Отже можна зробити висновки, що структура, яка запропонована для продукту димеризації гідразону **10** відповідає структурі азини **11**.

Поведінку похідних системи 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-ону в реакціях з гідразин-гідратом було досліджено на прикладі 8-іміно-4*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-ону **4** та 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діону **5**, які містять, як γ -піроновий цикл, так і α -(іміно)піроновий цикли.

Відомо, що під дією гідразин-гідрату хромони рециклізуються у піразоли [9]. Літературні дані свідчать, що продукти взаємодії заміщених кумаринів з гідразин-гідратом визначаються будовою кумарину і температурним фактором [10]. Тризаміщені кумарини зазнають атаки гідразин-гідрату, як по другому, так і по четвертому положеннях, що приводить до розкриття лактонного циклу та утворення гідразонів або альдазинів і гідразидів відповідної кислоти [10, 11]. Утворення саліцилальдазину з кумарин-3-карбоксаміду було доведено рентгеноструктурним аналізом [11]. Дані щодо продуктів реакції 2-імінокумаринів з гідразинами є неоднозначними [11].

У нашій роботі 8-іміно-4*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-он **4** та 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діон **5** обробляли надлишком гідразин-гідрату при нагріванні протягом 6 год. Спектри 1H ЯМР (записаних у ДМСО- d_6) продуктів, відфільтрованих з реакційних сумішей в обох випадках містять синглет аміно-групи при 6,64 м. ч., уширений синглет NH-протона піразолу при 12,94 м. ч, синглети протонів двох гідроксильних груп при 12,81 м. ч. та 11,85 м. ч., синглет СН-протона при 8,31 м. ч., що дозволяє зробити висновок, що в обох випадках отримано одну і ту ж саму речовину. Після перекристалізації кожної з цих сполук із ДМФА, колір сполук змінився на оранжевий. В спектрах 1H ЯМР продуктів перекристалізації був відсутній синглет аміногрупи, а синглет СН-протона знаходився на 0,86 м. ч. в більш слабкому полі. Спектри ІЧ (ділянка “відбитків пальців”), мас-спектри та 1H ЯМР доводять ідентичність

сирих та перекристалізованих продуктів, отриманих з 8-іміно-4*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-ону **4** та 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діону **5**, сполукам **10** й **11**, що були отримані з 7-гідрокси-8-форміл-3-(4-хлорфеніл)хромону **1**.

Таким чином, дослідження показали, що при дії надлишку гідразин-гідрату на 7-гідрокси-8-формілхромони реакція проходить за формільною групою, так і з рециклізацією γ -піронового кільця, а у випадку 8-іміно(оксо)-4*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4-онів відбувається розкриття як α -, так і γ -піронового циклів, з подальшим замиканням піразольного циклу і утворенням гідразону, який при нагріванні димеризується в альдазин.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом ТПХ на платівках Silufol UV-254. Спектри ¹H ЯМР виміряні на спектрометрі “Varian Mercury 400”, ІЧ-спектри — на приладі “Perkin Elmer BX” в КВг. Мас-спектри було зареєстровано за допомогою приладу “Agilent 1100 LCMSD SL” з хімічною іонізацією (CI).

7-Гідрокси-8-гідроксиметил-2-метил-3-(4-хлорфеніл)хромон (6). До розчину 0,16 г (0,5 ммоль) 7-гідрокси-2-метил-8-форміл-3-(4-хлорфеніл)хромону (**1**) у 20 мл метанолу порціями додають 0,12 г (3 ммоль) борогідриду натрію, залишають на кілька годин. Додають водний розчин хлороводневої кислоти до рН 7. Висаджують осад ефіром і відфільтровують. Вихід 0,15 г (93%).

Безбарвні кристали, т. пл. понад 300 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м. ч., *J*/Гц): 2,28 (3H, с, 2-CH₃), 4,88 (2H, с, CH₂OH), 6,62 (1H, д, *J* = 8,8, H-6), 7,25 (2H, д, *J* = 7,6, H-2', H-6'), 7,39 (2H, д, *J* = 7,6, H-3', H-5'), 7,67 (1H, д, *J* = 8,8, H-5), 7-ОН, CH₂OH обмінялися з D₂O). ІЧ-спектр (КВг, ν , см⁻¹): 3349 (ОН), 1634 (C=O _{γ}).

Знайдено, %: С 64,18; Н 3,99; Cl 10,92. C₁₇H₁₃ClO₄. Обчислено, %: С 64,47; Н 4,14; Cl 11,19.

7-Гідрокси-8-імінометил-2-метил-3-феноксихромон (7). До розчину 0,3 г (1 ммоль) 7-гідрокси-2-метил-3-фенокси-8-формілхромону (**3**) у 10 мл етанолу додають 1 мл водного амоніаку, залишають на ніч при кімнатній температурі, відфільтровують осад, що випав, перекристалізовують з етанолу. Вихід 0,23 г (78%).

Жовті кристали, т. пл. 253–254 °С (EtOH). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м. ч., *J*/Гц): 2,36 (3H, с, 2-CH₃), 6,41 (1H, д, *J* = 9,6, H-6), 6,87 (2H, д, *J* = 8,0, H-2', H-6'_{PhO}), 6,99 (1H, т, *J* = 7,2, H-4'_{PhO}), 7,26 (2H, т, *J* = 7,2, H-3', H-5'_{PhO}), 7,69 (1H, т, *J* = 9,6, H-5), 8,78 (1H, д, *J* = 13,2, CH=N), 10,36 (1H, с, NH), 12,67 (1H, с, 7-ОН). ІЧ-спектр (КВг, ν , ⁻¹): 3234 (NH), 1645 (C=O _{γ}).

Знайдено, %: С 69,40; Н 4,43; N 4,58. C₁₇H₁₃NO₄. Обчислено, %: С 69,15; Н 4,44; N 4,74.

8-Бензілімінометил-7-гідрокси-3-феноксихромон (8). Отриманий з 0,28 г (1 ммоль) 7-гідрокси-3-фенокси-8-формілхромону (**2**) і 0,16 г (1,5 ммоль) бензиламіну за попередньою методикою. Вихід 0,27 г (73%).

Оранжеві кристали, т. пл. 194–195 °С (EtOH). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м. ч., *J*/Гц): 4,95 (2H, с, CH₂), 6,57 (1H, д, *J* = 9,6, H-6), 6,93 (2H, д, *J* = 7,6, H-2', H-6'_{PhO}), 7,02 (1H, т, *J* = 7,6, H-4'_{PhO}), 7,28 (2H, т, *J* = 7,6, H-3', H-5'_{PhO}), 7,39 (5H, с, CH₂ C₆H₅), 7,81 (1H, д, *J* = 9,6, H-5), 8,39 (1H, с, H-2), 9,09 (1H, с, CH=N), 14,47 (1H, с, 7-ОН). ІЧ-спектр (КВг, ν , см⁻¹): 1650 (C=O _{γ}), 1623 (C=N).

Знайдено, %: С 74,12; Н 4,84; N 3,95. C₂₃H₁₇NO₄. Обчислено, %: С 74,38; Н 4,61; N 3,77.

7-Гідрокси-8-гідроксіімінометил-3-феноксихромон (9). До розчину 0,28 г (1 ммоль) 7-гідрокси-3-фенокси-8-формілхромону (**2**) у 10 мл етанолу додають 0,08 г (1,2 ммоль) гід-

рохлориду гідроксиламіну та залишають при кімнатній температурі на 3 доби. Відфільтровують осад, промивають етанолом. Вихід 0,23 г (77%).

Жовті кристали, т. пл. 236–237 °С (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 6,95 (2H, д, $J = 8,0$, H-2', H-6'_{PhO}), 7,03 (2H, м, H-6, H-4'_{PhO}), 7,28 (2H, т, $J = 8,8$, H-3', H-5'_{PhO}), 7,95 (1H, д, $J = 8,8$, H-5), 8,49 (1H, с, H-2), 8,67 (1H, с, CH=N), 11,51 (1H, с, 7-OH), 11,89 (1H, с, NOH). ІЧ-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3197 (OH), 1639 (C=O $_{\gamma}$), 1609 (C=N).

Знайдено, %: С 64,41; Н 4,02; N 5,01. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$. Обчислено, %: С 64,65; Н 3,73; N 4,71.

2-(Гідразиніліденметил)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-іл]бензен-1,3-діол (10). До розчину 0,32 г (1 ммоль) 7-гідрокси-2-метил-8-форміл-3-(4-хлорфеніл)хромену (1) у 10 мл EtOH додали 0,1 г (3 ммоль) гідразин-гідрату та нагрівали 15 хв до розчинення осаду, охолодили, відфільтрували осад що випав, промили EtOH. Вихід 0,17 г (50%).

Жовті кристали, т. пл. 295 °С (EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 2,21 (3H, с, 5-CH $_3$), 6,09 (1H, д, $J = 8,8$, H-6), 6,64 (2H, с, NH $_2$), 6,69 (1H, д, $J = 8,8$, H-5), 7,20 (2H, д, $J = 7,6$, H-2', H-6'), 7,34 (2H, д, $J = 7,2$, H-3', H-5'), 8,31 (1H, с, CH=N), 11,85 (1H, с, 1-OH), 12,81 (1H, с, 3-OH), 12,94 (1H, с, NH $_{\text{піразол}}$). ІЧ-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3424(NH $_{2\text{ас}}$), 3310 (NH $_{2\text{сим}}$), 1624 (C=N). MS, m/z (%): 343 (M $^+$, 90), 315 (M $^+$ -N $_2$, 10).

Знайдено, %: С 59,31; Н 4,53; Cl 10,44; N 16,47. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С 59,57; Н 4,41; Cl 10,34; N 16,34.

2-[2,6-дигідрокси-3-(4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-іл)бензіл]-іденгідразиніліденметил-4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-іл]бензен-1,3-діол (11). Метод А. 0,34 г (1 ммоль) 2-(гідразиніліденметил)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-іл]бензен-1,3-діолу (10) розчиняють при нагріванні у 2–3 мл диметилформаміду, при цьому, спочатку спостерігається повне розчинення, а потім з гарячого розчину випадає осад, який відфільтровують та промивають метанолом. Вихід 0,58 г (89%).

Метод Б. До суспензії 1 ммоль 4H,8H-пірано[2,3- f]хромен-4-ону (4) або 4H,8H-пірано[2,3- f]хромен-4,8-діону (5) у 5 мл EtOH додають 0,32 г (10 ммоль) гідразин-гідрату, упарюють розчинник, залишок перекристалізують з ДМФА. Вихід 0,5 г (77) з 4, 0,51 г (78) з 5.

Оранжеві кристали, т. пл. понад 300 °С. MS, m/z (%): 329 (M $^+$ /2, 99). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 2,23 (6H, с, 5-CH $_3$), 6,24 (2H, уш. с, H-6), 6,96 (2H, д, $J = 8,0$, H-5), 7,23 (4H, д, $J = 7,2$, H-2', H-6'), 7,38 (2H, д, $J = 7,2$, H-3', H-5'), 9,17 (2H, с, HC=N), 11,61 (2H, с, 1-OH), 12,26 (2H, с, 3-OH), 13,00 (1H, с, NH $_{\text{піразол}}$). ІЧ-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3442 (NH), 3066 (OH), 1625 (C=N-N=C).

Знайдено, %: С 62,72; Н 4,01; Cl 10,93; N 12,77. $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Обчислено, %: С 62,49; Н 4,01; Cl 10,85; N 12,86.

1. Шокол Т. В., Туров В. А., Семенюченко В. В., Хиля В. П. Азагетероциклические производные α -пирано[2,3- f]изофлавонов // Химия природ. соединений. – 2006. – № 6. – С. 544–547.
2. Lozinski O. A., Shokol T. V., Khilya V. P. 4H,8H-Pyrano[2,3- f]chromone-4,8-diones as versatile precursors for the synthesis of 6-(1,2-oxazole-5-yl)-2H-chromone-2-ones // Monatsh. Chem. – 2013. – **144**, No 2. – P. 217–222.
3. Шокол Т. В., Лозинский О. А., Туров А. В., Хиля В. П. 7-Гидрокси-3-фенокси-8-формилхромоны – аналоги природных флавоноидов // Химия природ. соединений. – 2009. – № 3. – С. 298–302.
4. Шокол Т. В., Лозинский О. А., Туров А. В., Хиля В. П. Синтез 9-азолил-3-(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-4H,8H-пирано[2,3- f]хромен-4,8-дионов // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 9. – С. 1361–1367.
5. Шокол Т. В., Лозинский О. А., Ткачук Т. М., Воловченко Т. А., Хиля В. П. Фурильные аналоги α -пирано[2,3- f]изофлавонов с азольным заместителем в α -пирановом ядре // Там же. – 2010. – № 6. – С. 843–848.

6. Шокол Т. В., Горбуленко Н. В., Хиля В. П. 9-Азагетарил-3-(ізоксазол-3-іл)пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони // Доп. НАН України. – 2010. – № 7. – С. 142–145.
7. Da Re P., Verlicchi L., Setnikar I. Mannich reaction on 7-hydroxychromones and flavones. Synthesis of powerful central nervous system stimulants // J. Organ. Chem. – 1960. – 25. – P. 1097–1100.
8. *Общая органическая химия* / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 3. Азотсодержащие соединения / Под ред. И. О. Сазерленда // Москва: Химия, 1982. – С. 560–561.
9. Хиля В. П., Купчевская И. П., Гришко Л. Г. Взаимодействие модифицированных изофлавонов с гидразином и его производными // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений // Азот. гетероциклы и алкалоиды. – 2001. – 1. – С. 147–155.
10. Vognar R., Bruckner V., Szantay Cs. Recent flavonoid research. Recent developments in the chemistry of natural carbon compounds. Vol. V. – Budapest: Acad. Kiado, Publ. House Hungarian acad. Sci., 1973. – P. 20–21.
11. Борисов А. В., Русанова С. В., Коваленко С. Н., Власов С. В. Взаимодействие 3-замещенных кумаринов и их 2-иминоаналогов с производными гидразина // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2007. – 5, вип. 2(18). – С. 71–75.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 28.02.2013

О. А. Лозинский, Т. В. Шокол, член-корреспондент НАН Украины В. П. Хиля
Взаимодействие 7-гидрокси-8-формилхромонов
с 8-имино(оксо)-4*H*-пирано [2,3-*f*]хромен-4-онов с нуклеофилами

*При обработке 7-гидрокси-8-формилхромонов боргидридом натрия, аммиаком, аминами и гидросиламином реакция протекает исключительно по формильной группе, в отличие от этого, с избытком гидразин-гидрата происходит нуклеофильное присоединение молекулы гидразина по формильной группе и рециклизация γ -пиронового кольца в пиразольное. При нагревании гидразон димеризуется в альдазин. При действии гидразин-гидрата на 8-имино(оксо)-4*H*-пирано [2,3-*f*]хромен-4-оны происходит раскрытие как α -, так и γ -пиронового циклов, выделяются те же самые гидразон и альдазин, что и в случае 7-гидрокси-8-формилхромонов.*

O. O. Lozinski, T. V. Shokol,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **V. P. Khilya**

Reaction of 7-hydroxy-8-formylchromones and
8-imino(oxo)-4*H*-pyrano [2,3-*f*]chromen-4-ones with nucleophiles

*Treatment of 7-hydroxy-8-formylchromones with sodium borohydride, ammonia, amines, and hydroxylamine hydrochloride proceeds exclusively at a formyl-group, while, in the presence of the excess of hydrazine-hydrate, appropriate 7-hydroxy-8-formylchromone underwent both the transformation of the γ -pyrone cycle into pyrazole and the reaction of nucleophilic addition to a formyl-group. The heating of hydrazone results in its dimerization into aldazine. The interaction of 8-imino(oxo)-4*H*-pyrano [2,3-*f*]chromen-4-ones with hydrazine-hydrate leads to the opening of α - and γ -pyrone cycles and to the separation of hydrazone and aldazine like the case with 7-hydroxy-8-formylchromone.*