

Хиля В.П., Шокол Т.В., Горбуленко Н.В.,
Іщенко В.В., Москвіна В.С., Шабликіна О.В.

Хімія флавоноїдів:

Похідні хромонів - хроманони,
гетероанельовані хромони та
азахромони



**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**В. П. ХИЛЯ
Т. В. ШОКОЛ
Н. В. ГОРБУЛЕНКО
В. В. ІЩЕНКО
В. С. МОСКВІНА
О. В. ШАБЛИКІНА**

**ХІМІЯ ФЛАВОНОЇДІВ.
ПОХІДНІ ХРОМОНІВ – ХРОМАНОНИ,
ГЕТЕРОАНЕЛЬОВАНІ ХРОМОНИ ТА
АЗАХРОМОНИ**

Монографія

УДК 547.814.5

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф., чл.-кор. НАН України А. І. Вовк
(Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря),
к-т хім. наук І. В. Курдюкова
(Інститут органічної хімії НАН України),
д-р хім. наук, проф. В. Г. Пивоваренко
(Київський національний університет імені Тараса Шевченка)

*Рекомендовано до друку Вченою радою хімічного факультету
(протокол № 4 від 16 листопада 2022 року)*

Хиля В. П.

Хімія флавоноїдів. Похідні хромонів – хроманони, гетеро-анельовані хромони та азахромони : монографія / В. П. Хиля, Т. В. Шокол, Н. В. Горбуленко, В. В. Іщенко, В. С. Москвіна, О. В. Шаблікіна, 2022. – 200 с.

Представлена монографія висвітлює актуальні аспекти модифікації хромонів та є другою частиною серії робіт, присвячених природним та синтетичним флавоноїдам. Окремі розділи цієї книги присвячені синтезу хроман-4-онів з нітрогеновмісними гетероциклічними замісниками у положенні 3, властивостям 3-гетарилхроман-4-онів, зокрема, їхній біологічній активності та біоактивності їхніх похідних. Представлено способи анелювання гетероциклічних фрагментів до системи хромону та одержання поліконденсованих гетероциклічних похідних лінійної та ангулярної будови. Показано закономірності взаємодії 2(3)-(гет)арилхромонів з гідроксиламіном та перспективи застосування цього перетворення в синтезі функціоналізованих ізоксазолів. Викладено матеріал щодо синтезу та властивостей поки малочисленого класу гетероциклів – азааналогів хромонів.

Для спеціалістів-науковців у галузі органічної хімії гетероциклічних сполук, хімії природних сполук та суміжних дисциплін; а також для студентів хімічних спеціальностей як додаткова література.

УДК 547.814.5

© Хиля В. П., Шокол Т. В., Горбуленко Н. В.,
Іщенко В. В., Москвіна В. С., Шаблікіна О. В., 2022
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

Присвячується всім мужнім і нескореним захисникам України, які захищають свободу і незалежність нашої держави та виборюють Перемогу

ВСТУП

Багатогранність властивостей гетероциклічної системи хро-мону, не зважаючи на понад столітню історію розвитку цієї га-лузі, спонукає до активних досліджень таких речовин і сьогодні. З одного боку, хромонове ядро є складовою різноманітних речо-вин природного походження; природні хромони представлені головним чином флавонами (2-арилбензопіран-4-онами) та ізо-флавонами (3-арилбензопіран-4-онами). З іншого боку, синтети-чні видозміни хромонової структури нерідко давали змогу отримати нові лікарські засоби, барвники та оптичні сенсори, а також зручні вихідні речовини для синтезу інших гетероцикліч-них систем. Наприклад, заміщення арильного радикала в моле-кулах (ізо)флавонів на такі фармакофори як нітрогеновмісні гетероцикли приводить до нових структур – 2(3)-азагетарил-хромонів, що відносяться до "double drugs" – бісфармакофорних медичних засобів.

Але шляхи модифікації хромонової системи не обмежуються варіаціями замісників, і одні з найбільш актуальних на сьогодні представлені в цьому виданні. Так, досить різноманітними є дослідження в області гідрованих похідних хромонів, напри-клад, хроманонів. Сполуки цього класу представляють безумов-ний інтерес завдяки широкому спектру біологічної активності (естрогенної, протиракової, протизапальної, антиоксидантної, гепатопротекторної, антимікробної, гіполіпідемичної тощо). Дією різноманітних агентів (наприклад, гідроксиламіну) хромо-ни та хроманони можуть успішно бути перетворені на інші гете-роциклічні похідні. І ще один із новітніх напрямків хімії хромо-нів – створення їхніх азааналогів, що, вочевидь, потребує розро-бки окремих синтетичних прийомів, інколи суттєво відмінних від способів синтезу хромонів.

Представлений тут огляд та аналіз досягнень сучасної хімії у сфері модифікації хромонової структури має на меті заповнити прогалини у відповідних розділах вітчизняної наукової та навчальної літератури з органічної хімії гетероциклічних сполук. Ця монографія є другою частиною серії робіт, присвячених природним та синтетичним флавоноїдам.

Автори висловлюють глибоку вдячність колегам, завдяки плідній праці яких у сфері препаративної хімії флавоноїдів та їхніх аналогів, стало можливим створення цієї монографії, зокрема: д.х.н. Бондаренко С. П., к.х.н. Гришко Л. Г., к.х.н. Лозинському О. А., аспіранту Мальцю Є. С., к.х.н. Семенюченку В. В., к.х.н., с.н.с. Ткачук Т. М., д.х.н., с.н.с. Турову О. В., д.х.н., с.н.с. Фрасинюку М. С., к.х.н. Шевчук Л. І.

Розділ 1

3-АЗАГЕТАРИЛХРОМАН-4-ОНИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Дослідження в області гідрованих похідних хромонів є досить різноманітними [1–3]. Сполуки цього класу викликають безумовний інтерес завдяки широкому спектру біологічної активності (естрогенної, протиракової, протизапальної, антиоксидантної, гепатопротекторної, антимікробної, гіполіпідемічної тощо) [4–5]. Значно менше інформації є про гідровані аналоги 3-гетарилхромонів. У цьому огляді систематизовані результати досліджень по синтезу та біологічній активності 3-гетарилхроман-4-онів.

Можна виділити три основні підходи до синтезу 3-гетарилхроман-4-онів: нуклеофільне заміщення в 3-бромохроман-4-онах, циклізація 2-гідрокси- α -гетарилацетофенонів, відновлення/гідрування 3-гетарилхромонів.

1.1. Нуклеофільне заміщення в 3-бромохроман-4-онах

3-Гетарилхроман-4-они можуть бути синтезовані шляхом нуклеофільного заміщення в 3-бромохроман-4-онах, хоча цей метод не має практичного значення через причини, розглянуті нижче.

Відомо, що 3-бромохроман-4-они легко відщеплюють бромоводень в присутності луку, утворюючи хромони. Цікаво відмітити, що обробка 3-бромохроман-4-ону водним розчином діетиламіну при кімнатній температурі приводить до діетиламіновінілкетону, який легко перетворюється на хромон при дії хлороводню в етері [6]. В роботі [7] описувалась реакція 3-бромохроман-4-ону **1.1** з піперидином і передбачалось, що виділений продукт є 3-піперидинохроман-4-оном **1.2**. Подальші дослідження [8] показали, що одержаний продукт не є 3-піперидинохроман-4-оном **1.2**, а був ідентичним *o*-гідрокси- β -піперидиноакрилофенону **1.3**, синтезованому Winter C. і Hamilton C. [9] при взаємодії хромону з піперидином. При проведенні реакції 3-бромо-

хроман-4-ону **1.1** з піперидином в мольному співвідношенні 1 : 2 в сухому бензені після відділення основного продукту 3-піперидинохроманон **1.2** був виділений у вигляді гідрохлориду з низьким виходом (8 %) [8] (схема 1.1).

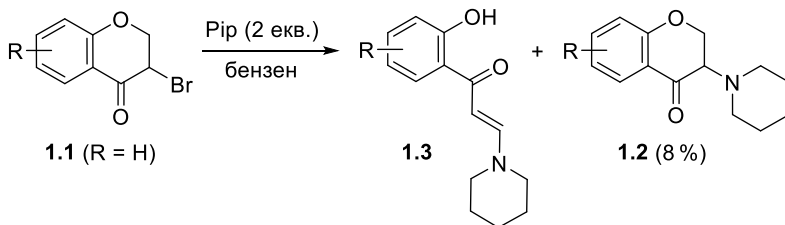
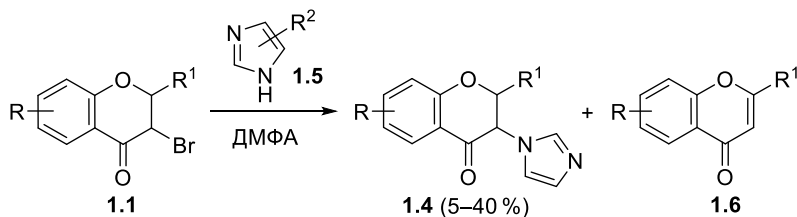


Схема 1.1

Серії 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-онів **1.4** були одержані взаємодією відповідних 3-бромохроман-4-онів **1.1** з надлишком імідазолу **1.5** в ДМФА [10–12]. В якості побічних продуктів були виділені хромони **1.6**, уникнути утворення яких не вдалось ні варіюванням розчинників і температурного режиму реакції, ні використанням натрієвих чи срібних солей імідазолу або триметилсилілімідазолу [11] (схема 1.2).



R = H, Alk, OH, AlkO, Hal, CO₂H, Ph, PhS, PhO, (не)заміщений бензил тощо;
R¹ = H, Alk, Ph, 3-Пу; R² = H, Me

Схема 1.2

При взаємодії піразолу з 3-бромохроман-4-онами в аналогічних умовах замість очікуваних 3-(1*H*-піразол-1-іл)хроман-4-онів були виділені вихідні сполуки [11].

Перша спроба синтезувати 3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)хроман-4-он **1.7** кип'ятінням 3-бромохроман-4-ону **1.1** із надлишком

(3–5 молів) 1,2,4-триазолу в ДМФА виявилась невдалою і замість 3-гетарилхроман-4-ону **1.7** були виділені вихідні продукти (98 %) [13]. При взаємодії 1,2,4-триазолу з 3-бромохроман-4-оном в MeCN в присутності K_2CO_3 основним продуктом є продукт дегідрогалогенування **1.6**, а сполука **1.7** утворюється лише з виходом 12 % [13] (схема 1.3).

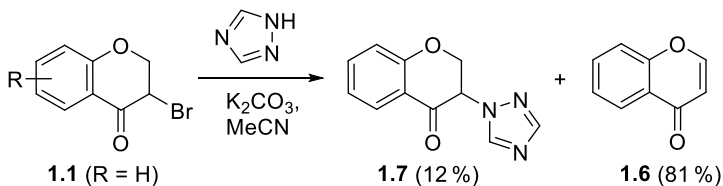


Схема 1.3

Одержати 3-(1H-1,2,4-триазоліл)хроман-4-он **1.7** з високим виходом (94 %) вдалося кип'ятінням 3-бромохроман-4-ону **1.1** з 1-аміно-1,3,4-триазолом **1.8** в MeCN протягом дня, виділенням солі триазолію **1.9** (основний продукт 76 %) і хромону **1.6** (побічний продукт 8 %) та наступним діазотуванням солі **1.9** [13] (схема 1.4).

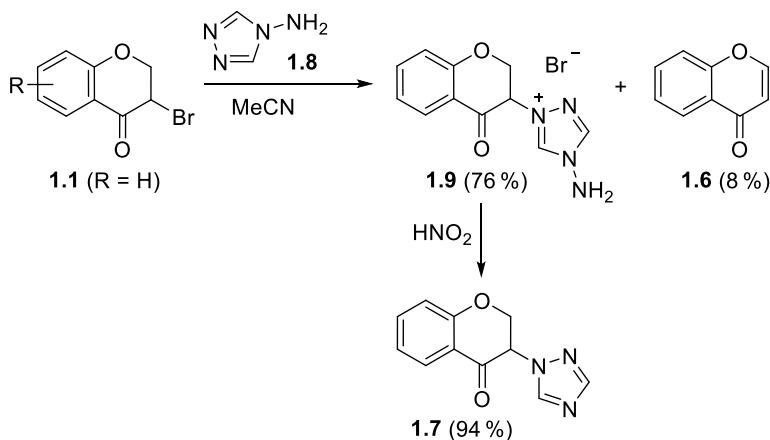


Схема 1.4

В роботі [14] розглянуті два варіанти синтезу нових антибактеріальних *N*-(2,3-дигідро-4-гідроксіміно-4*H*-1-бензопіран-3-іл)-піперазинілхінолонів: оксимуванням *N*-(2,3-дигідро-4*H*-1-бензопіран-3-іл)піперазинілхінолонів або введенням на першому етапі оксимної функціональної групи в бензопіранове кільце 3-бромохроман-4-ону та наступною реакцією з відповідним піперазинілхінолоном. Оскільки при взаємодії 3-бромохроман-4-ону **1.1** з норфлораксацином **1.10**, антибактеріальним лікарським засобом групи 7-піперазинілхінолонів, в різних розчинниках (ДМФА і MeCN в присутності NaHCO₃) *N*-(2,3-дигідро-4*H*-1-бензопіран-3-іл)піперазинілхінолон **1.11** був одержаний з дуже низькими виходами (схема 1.5), проводити реакцію оксимування стало недоцільним.

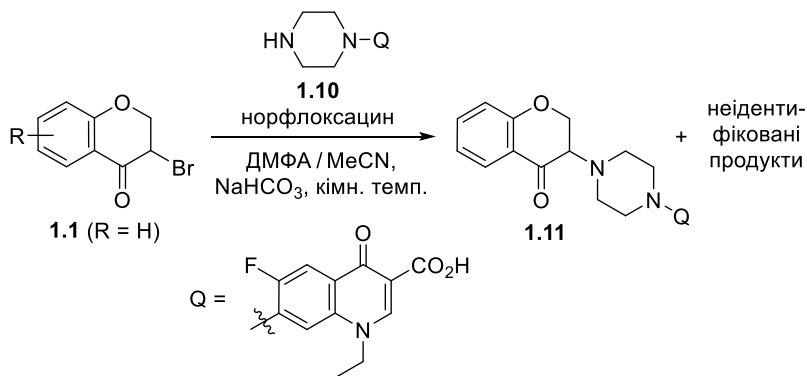


Схема 1.5

Слід відзначити, що за другим варіантом синтезу була одержана серія *N*-(2,3-дигідро-4-гідроксіміно-4*H*-1-бензопіран-3-іл)-піперазинілхінолонів (з виходами 61–96 %).

1.2. Циклізації 2-гідрокси- α -гетарилацетофенонів

Більш зручним методом синтезу 3-гетарилхроман-4-онів є циклізація 2-гідрокси- α -гетарилацетофенонів.

У роботах [15, 16] показано, що *N*-оксиди 3-(2-піридил)-хроман-4-ону **1.12** і **1.13** були синтезовані циклізацією *N*-оксиду 1-(2-гідроксифеніл)-2-(2-піридил)етанону **1.14** з 1 або 2 екв. формальдегіду, відповідно (схема 1.6).

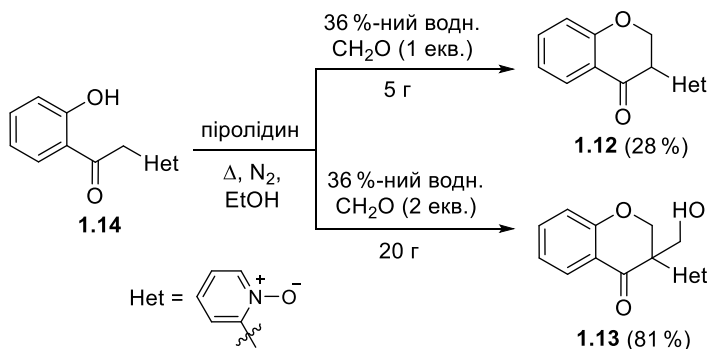
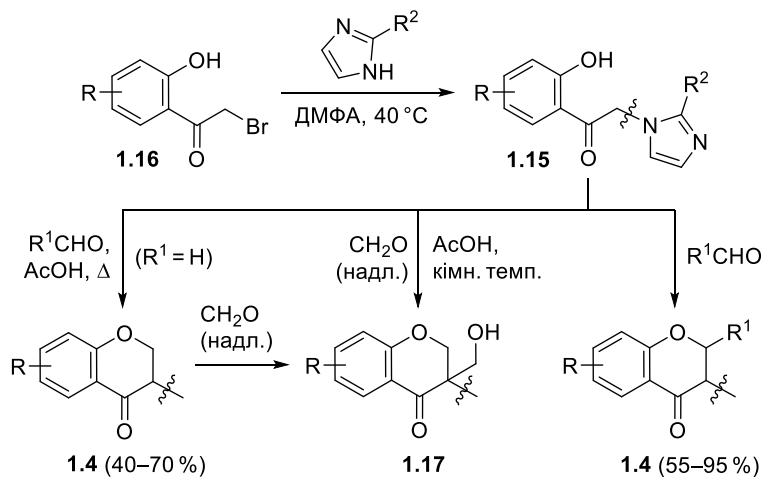


Схема 1.6

В роботах Cozzi *et al.* [10–12] циклізацією 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-2'-гідроксиацетофенонів **1.15** (одержаних при взаємодії 2-бromo-2'-гідроксиацетофенонів **1.16** з надлишком імідазолів в ДМФА) з параформом в оцтовій кислоті при нагріванні синтезовані 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-они **1.4** з виходами 40–70%. У якості побічного продукту були виділені гідроксиметильні похідні **1.17** – продукти повторної електрофільної атаки формальдегіду. Сполуки **1.17** можуть бути одержані з ацетофенонів **1.15** з високими виходами при використанні надлишку параформу в оцтовій кислоті або, краще з 40 % розчином формаліну в присутності метабісульфіту натрію. Гідроксиметильні похідні **1.17** також можна отримати з хроманонів **1.4** при дії надлишку параформу (схема 1.7).

При взаємодії 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-2'-гідроксиацетофенонів **1.15** з іншими альдегідами (ацетальдегід, пропіоновий альдегід, бензальдегід, (піридин-3-іл)карбальдегід) з виходами 55–95 % були одержані 2-заміщені-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-они **1.4** (переважно в *транс* конфігурації). Циклізацію проводили в льодяній оцтовій кислоті або брався надлишок альдегіду (схема 1.7). Серія нових 3-(імідазол-1-іл)хроман-4-онів **1.4** була

одержана шляхом введення нових замісників або модифікацією існуючих замісників в бензольному кільці вихідних 3-(імідазол-1-іл)хроман-4-онів **1.4** [12]. Етамі S. *et al.* циклізацією 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-2'-гідрокси- та 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-2'-гідрокси-4'-хлороацетофенону з формальдегідом та ацетальдегідом у оцтовій кислоті за методом [11] були синтезовані 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-он та його 7-Cl аналог з виходами 78 % і 83 %, відповідно [17, 18] та відповідні *транс*-2-метил-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-они з виходами 67 % і 47 %, відповідно [18, 19].



R = H, алкіл, OH, алкокси, Hal, CO₂H; R¹ = алкіл, Ph, Py; R² = H, CH₃

Схема 1.7

У випадку циклізації 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-2'-гідроксиацетофенону з бензальдегідом в умовах для 2-R-заміщених імідазольних аналогів хроман-4-онів [11] як у оцтовій кислоті при 90 °C протягом 12 год, так і в надлишку альдегіду при 110–120 °C протягом 10 год виходи 2-феніл-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-ону **1.4** були дуже низькими – 12% і 14%, відповідно [20]. Авторами були запропоновані інші умови циклізації з бензальдегідом, його галоген-, метил- і метоксипохідними – кип'ятіння в ізопропанолі з піперидином, в якості каталізатора, що дозволило

одержати 2-феніл-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-он з виходом 70 % [19] та серію нових 2-арил-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-онів з високими виходами [20, 21].

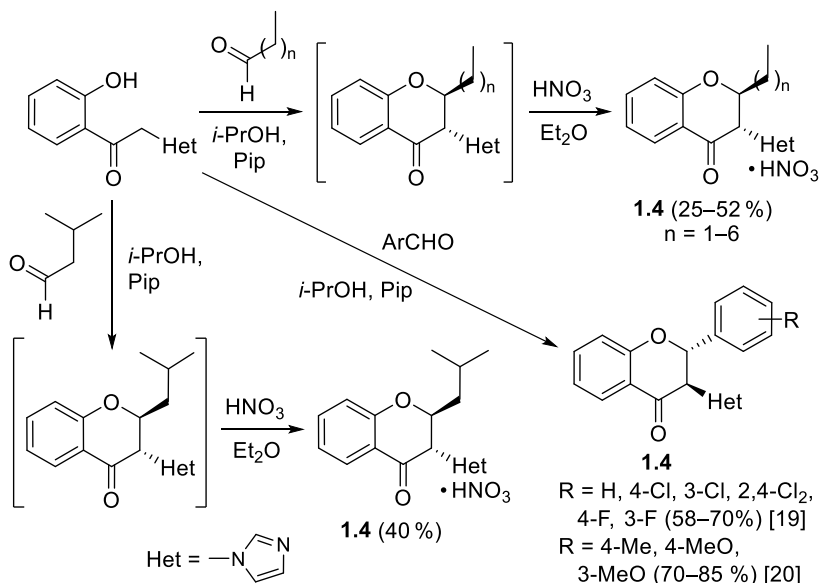


Схема 1.8

У цих же умовах циклізацією 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-2'-гідроксиацетофенону з (не)лінійними аліфатичними альдегідами були синтезовані та після обробки азотною кислотою в діетиловому етері виділені у вигляді нітратів *транс*-2-алкіл-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-они [22] (схема 1.8).

За аналогією з 1-імідазольними похідними хроманонів, у результаті реакції 2-(1*H*-піразол-1-іл)-2'-гідрокси-5'-хлорацетофенону **1.18** (одержаний при взаємодії піразолу з 2'-гідрокси-5'-хлоро-2-бромацетофеноном у ДМФА при 40 °С) з ацетальдегідом у оцтовій кислоті утворюється *транс*-6-хлор-3-(1*H*-піразол-1-іл)-2-метилхроман-4-он **1.19** з виходом 85 %. Термінальний 6-хлор-3-(1*H*-піразол-1-іл)хроман-4-он **1.20** був одержаний із кетону **1.18** та параформу в дуже розведеному розчині оцтової кислоти. Слід відзначити, що при проведенні реакції в льодяній оцтовій кислоті (по аналогії з 1-імідазольними похід-

ними хроманонів) утворюється продукт конденсації двох молекул піразолілпохідної **1.18** з формальдегідом, якому автори роботи приписали структуру 3-(1*H*-піразол-1-іл)-3-(2-(2-гідрокси-5-хлорбензоїл)-2-(1*H*-піразол-1-іл)етил-6-хлорхроман-4-ону **1.21** [11] (схема 1.9).

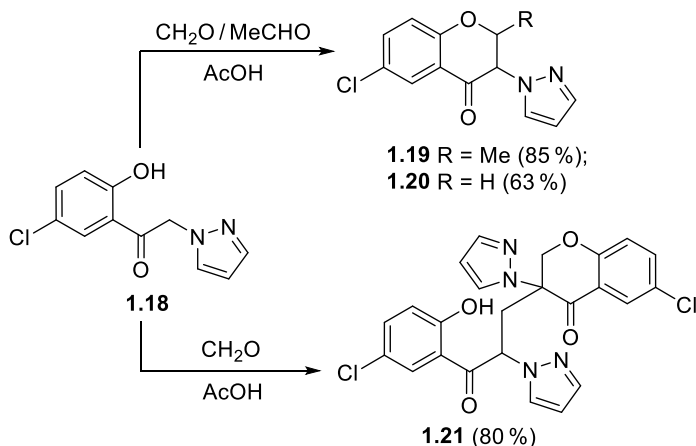


Схема 1.9

У роботі [23] описаний *транс*-2-метил-3-(1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)хроман-4-он **1.22**, одержаний циклізацією 1-(2-гідрокси-5-хлорфеніл)-2-(1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)етенолу **1.23** з ацетальдегідом в оцтовій кислоті при 90 °С. Вихідний енол **1.23** утворився при розкритті під дією лугу хромону **1.24**, який був одержаний з 2-ацетокси-5-хлорбензоїлхлориду і 1,2-диметил-імідазолу (схема 1.10).

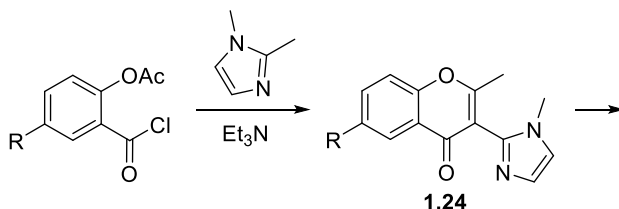


Схема 1.10

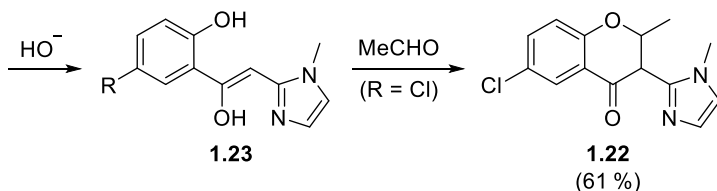


Схема 1.10 (закінчення)

Ізомерні 3-(1,2,4-триазоліл)хроман-4-они, (не)заміщені по положенню 2 були синтезовані з 2-гідрокси- α -триазолілацетофенонів, одержаних шляхом заміщення бром у 2-бром-2'-гідроксиацетофенонах **1.16** 1,2,4-триазолом. При обробці сполуки **1.16** надлишком 1,2,4-триазолу в ДМФА утворюється суміш ізомерних 2-гідрокси- α -триазолілацетофенонів **1.7**, **1.25** і **1.26** у співвідношенні 1 : 2 та побічний продукт **1.27** – четвертинна триазолієва сіль [13] (схема 1.11).

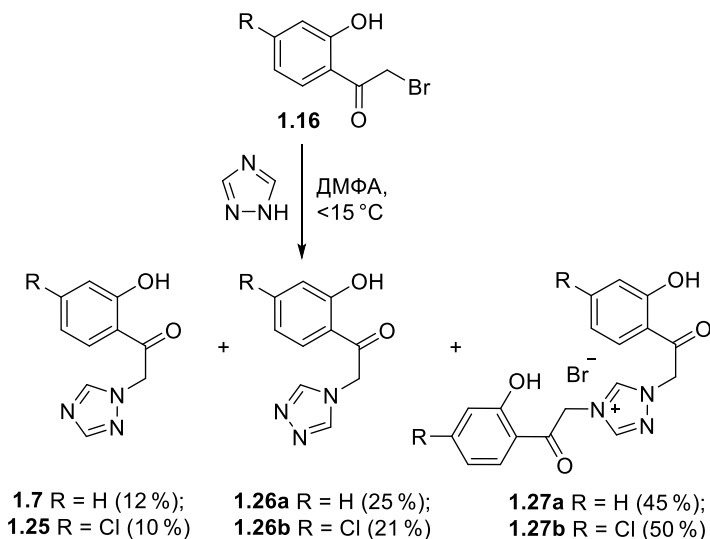


Схема 1.11

Виключно α -(1H-1,2,4-триазол-1-іл)ацетофенони **1.7**, **1.25** з високими виходами були одержані в результаті взаємодії

4-аміно-1,2,4-триазолу **1.8** з 2-бром-2'-гідроксиацетофенонами **1.16** та наступного дезамінування утворених триазолієвих солей **1.28** азотистою кислотою [13] (схема 1.12).

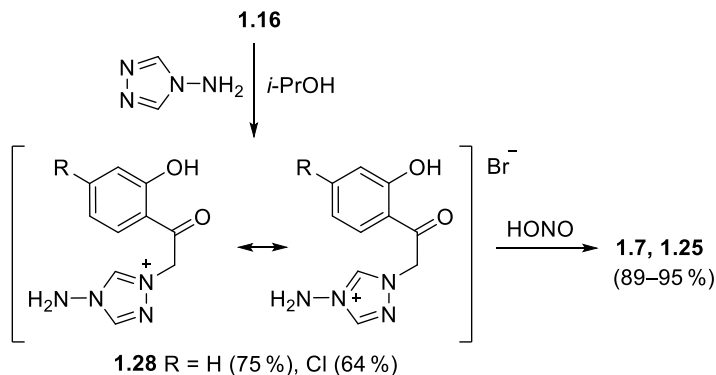


Схема 1.12

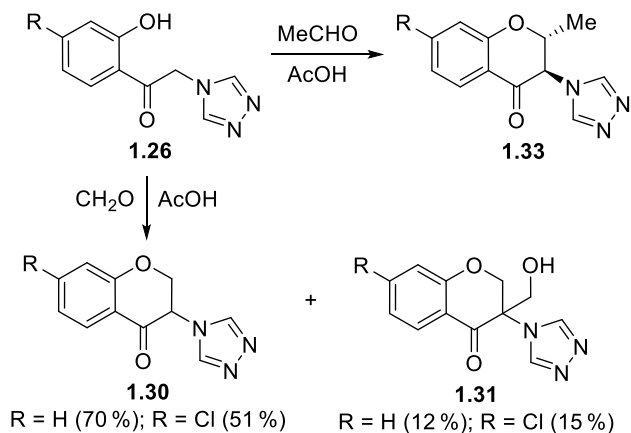


Схема 1.13

Конденсація ізомерних 2-гідрокси- α -триазоліацетофенонів **1.7**, **1.25** і **1.26** з параформом в оцтовій кислоті при 90–100 °С привела до відповідних 3-триазолілхроманонів **1.29** і **1.30**

з виходами від низьких до помірних [13, 18, 24] (схема 1.13, 1.14). У цій реакції поряд з 3-(4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)хроман-4-онами **1.30**, були виділені відповідні гідроксиметильні похідні **1.31** в якості побічних продуктів [13] (схема 1.13).

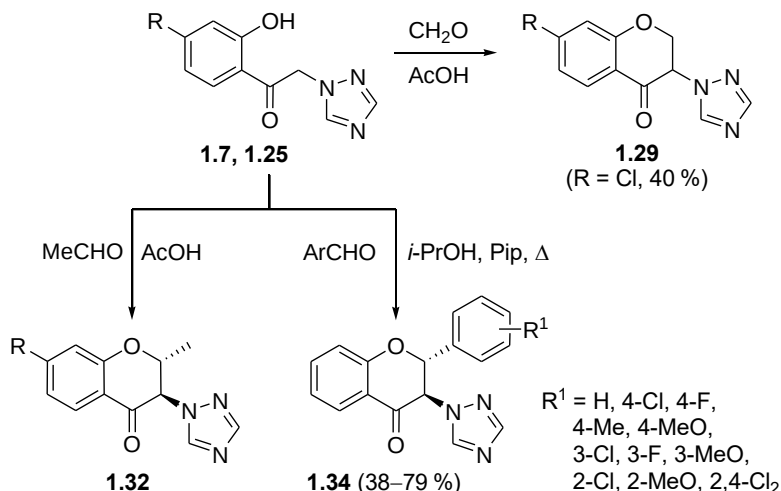


Схема 1.14

Аналогічна конденсація з ацетальдегідом привела до *транс*-2-метил-3-(1,2,4-триазоліл)хроман-4-онів **1.32** і **1.33** [18, 19, 24, 25] (схема 1.14).

транс-Триазолілфлаванони **1.34** були одержані конденсацією кетону **1.7** з похідними бензальдегіду при кип'ятінні в ізопропіловому спирті в присутності піперидину в якості каталізатора [26] (схема 1.14). Раніше в патенті [27] були заявлені інші умови проведення цієї конденсації – в ДМФА при 90 °С, синтез кетону **1.7** з 2-бром-2'-гідроксиацетофенону та 1,2,4-триазолу проводили в ацетонітрилі в присутності триетиламіну.

У роботах [28, 29] описані похідні 3-ізоксазолілхроман-4-ону **1.35**, які утворюються на одній із стадій синтезу ксантону бікаверину (схема 1.15).

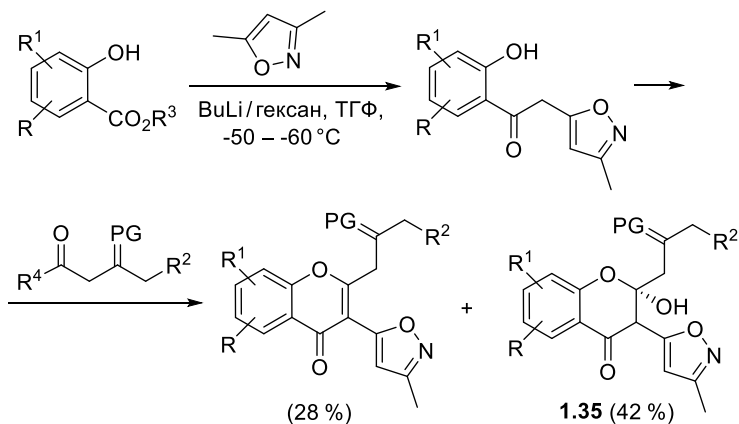


Схема 1.15

Хиля В.П. та співавтори успішно використали бісдиметил-амінометан в етанолі для циклізації 2-гідрокси-4-метокси- α -(хінолін-2-іл)ацетофенону **1.36** у 3-(хінолін-2-іл)хроман-4-он **1.37** [30] (схема 1.16).

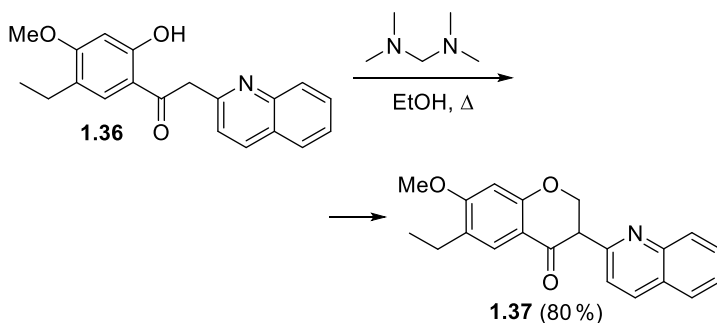


Схема 1.16

У патенті [31] бісдиметиламінометан і тетрабутиламоній флуорид були використані в синтезі 7-метокси-3-(піридин-3-іл)- та 7-метокси-3-(піридин-4-іл)хроман-4-онів **1.38**, **1.39** (схема 1.17).

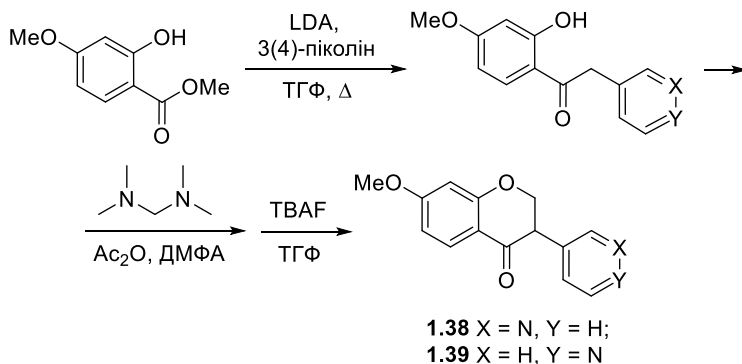


Схема 1.17

1.3. Гідрування 3-гетарилхромонів

При гідруванні/відновленні хромонів можуть бути виділені декілька продуктів: хроман-4-они, хроман-4-оли, хромени та хромани. Відновлення хромонів є важливим методом синтезу хроман-4-онів. Описано багато методів селективного та неселективного відновлення хромонів: паладієм на вуглєці або інших носіях, паладієм; платиною, нікелем Ренея; комплексними гідрідами, DIBAL-H (діізобутилалюмінійгідрид) або каталізаторами гомогенного гідрування тощо [4]. Деякі з них були використані для гідрування 3-гетарилхромонів.

1.3.1. Гідрування над паладієм на вуглєлі

Гідрування над Pd/C – метод відновлення хромонів, який застосовується найчастіше. Вперше, селективне гідрування ізофлавонів було вивчено групою угорських вчених [32, 33]. Було встановлено, що селективність гідрування ізофлавонів залежить від розчинника і рН. Стартовим пунктом гідрування невідомого хромону може бути "титрування воднем" над Pd/C. Проблемою цього метода є сильна залежність можливості гідрування від субстрату і тиску водню.

Успішне застосування "титрування воднем" здійснено Хилею В.П. і співробітниками на прикладі 3-(2-піридил)-7-гідрохсхроману. Проведені дослідження показали, що 3-(2-піридил)-7-гідрохсхромон **1.40** можна відновити в 3-(2-піридил)-7-гідрохсхроман-4-он **1.41** при поглинанні 1 екв. водню. Продукт відновлення **1.41** очищався від домішок через ацетильну похідну, яка легко утворюється при дії оцтовим ангідридом в піридині за кімнатної температури, з наступною кристалізацією з абсолютного етанолу. Таким чином був одержаний хроматографічно чистий ацильований продукт гідрування **1.42**, який за даними елементного аналізу містив дві ацетильні групи. Каталітичне відновлення 7-ацетокси-3-(2-піридил)хромону **1.43** в спиртовому розчині у відповідний хроман-4-он **1.44** з наступною обробкою оцтовим ангідридом привело до ідентичного діацетату **1.42** (схема 1.18).

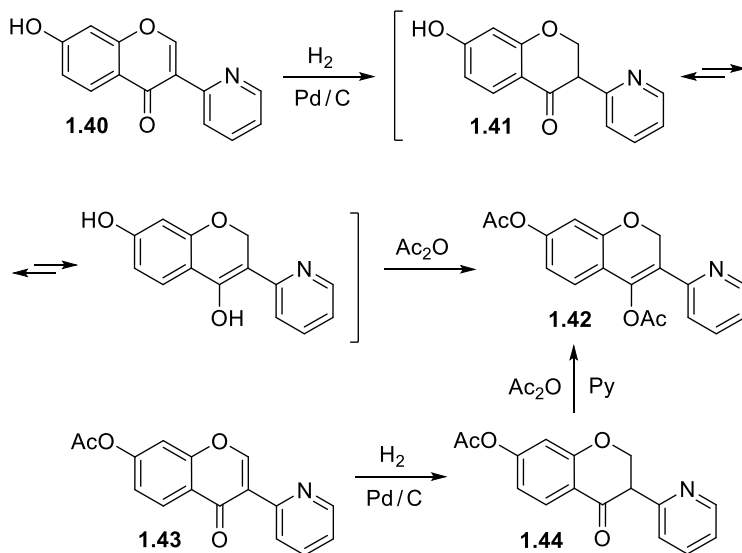


Схема 1.18

Така ж стратегія була використана для перетворення 3-(2-хіноліл)-6-етил-7-метоксхромону **1.45** на 3-(2-хіноліл)-

6-етил-7-метоксихроман-4-он **1.37** (схема 1.19). Одержаний продукт **1.37** був ідентичним продукту циклізації 2-гідрокси-4-метокси- α -(хінолін-2-іл)ацетофенону **1.36** з бісдиметиламінометаном (з урахуванням можливої таутомерії).

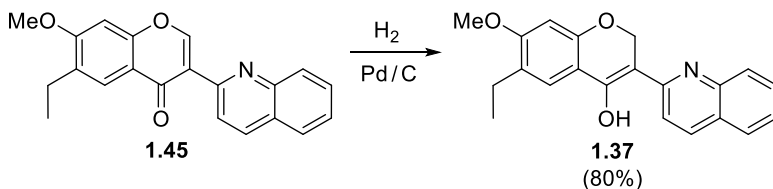


Схема 1.19

Гідруванням заміщених 3-(2-, 3- та 4-піридил)хромонів над 10 % Pd/C в ацетоні за кімнатної температури були одержані відповідні 3-піридилхроман-4-они [34].

В патенті [35] описано гідрування 6-епоксиетил-3-(1H-тетразол-5-іл)хромону в 6-гідроксиетил-3-(1H-тетразол-5-іл)хромон з використанням паладієвої черні або 5 % Pd / C за кімнатної температури або при 100 °C. У даному випадку тільки епоксидний цикл зазнав гідрогенолізу, в той час як подвійний зв'язок не відновився.

Каталітичне гідрування 3-піперидинохромону **1.46** в 0.2 N соляній кислоті з 10 % Pd/C за кімнатної температури привело до 3-піперидинохроманолу **1.47** [8] (схема 1.20).

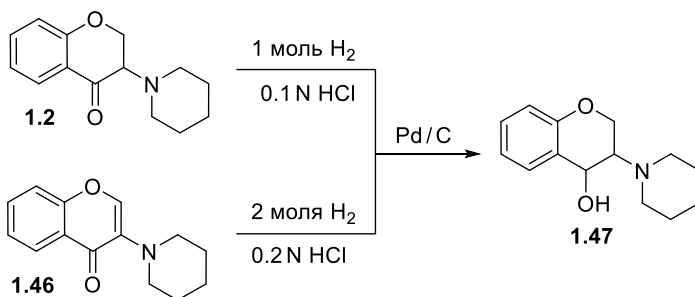


Схема 1.20

1.3.2. Гідрування каталітичним переносом водню

У ряду хромонів, каталітичне гідрування переносом водню (англ. *catalytic transfer hydrogenation*, СТН) є ефективною альтернативою каталітичному гідруванню. Цей тип гідрування не передбачає застосування газоподібного водню, а використовує інші відновники, які формально можуть розкладатися з утворенням водню. Таким методом 3-імідазолілхромон **1.48** був відновлений у відповідний хроманон **1.4** [36] у водному етанолі з використанням каталітичної системи відновлення, що включає гіпофосфіт натрію – паладій, вперше описаної в роботі [37] (схема 1.21).

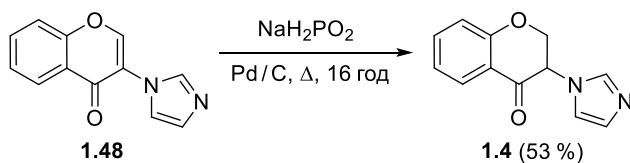


Схема 1.21

1.3.3. Відновлення комплексними гідридами

Згідно з літературними даними по відновленню хромонів комплексними гідридами алюмінію і бору типовими продуктами відновлення є хроманолі або хромени (при відщепленні води від хроманолів).

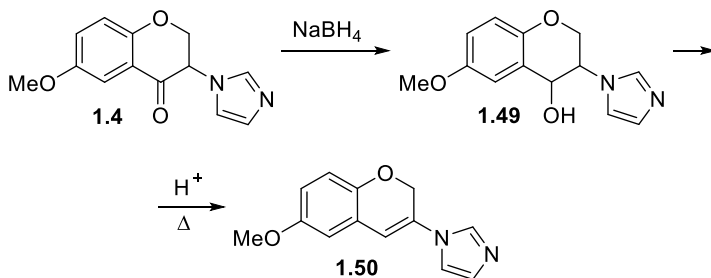


Схема 1.22

Хроман-4-они є нестабільними в присутності комплексних гідридів і зазнають подальшого відновлення. Підтвердженням цьому є відновлення 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-ону **1.4** боргідридом натрію, продуктами якого виявились відповідні 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-ол (суміш *цис*- та *транс*-ізомерів) **1.49** та 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хромен **1.50** [11] (схема 1.22).

У роботах [23, 36] вивчено відновлення (не)заміщених 3-(1*H*-імідазол-1-іл)- і 3-(*N*-метилімідазол-2-іл)хромонів. 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хромони **1.48** були відновлені борогідридом натрію у відповідні хроманоли **1.49** з високими виходами [36] (схема 1.23).

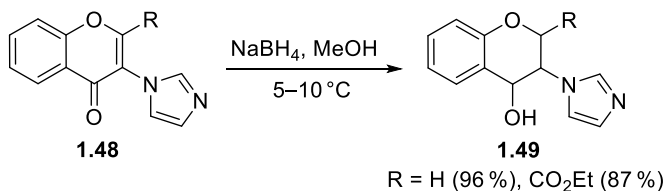


Схема 1.23

Ця реакція була поширена на імідазол-2-ільні аналоги **1.24** і відповідні хроманоли **1.51** були одержані також з високими виходами (схема 1.24). За даними ¹H ЯМР спектроскопії ці сполуки знаходяться в *транс-транс*-конфігурації.

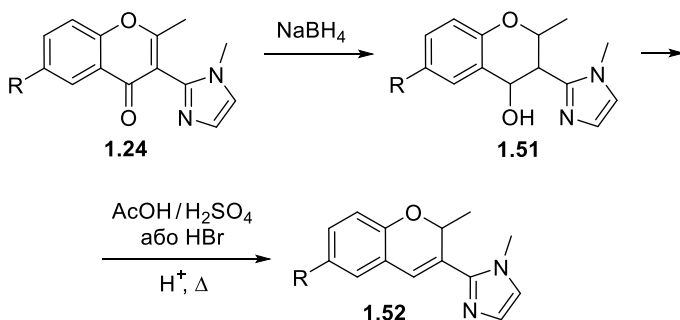


Схема 1.24

Хроманоли **1.51** можуть бути легко дегідратовані в хромени **1.52** при нагріванні в оцтовій кислоті в присутності концентрованих сірчаної або бромоводневої кислот. У обох випадках реакція супроводжується деметилюванням (6-MeO в 6-OH) [23].

Хиля В.П. та співробітники вивчали відновлення 3-(2-піридил)-7-метоксихромону **1.53** борогідридом натрію. У результаті реакції з практично кількісним виходом був виділений 3-(2-піридил)-7-метоксихроман-4-ол у вигляді суміші *цис*- і *транс*-ізомерів **1.54** і **1.55** (схема 1.25).

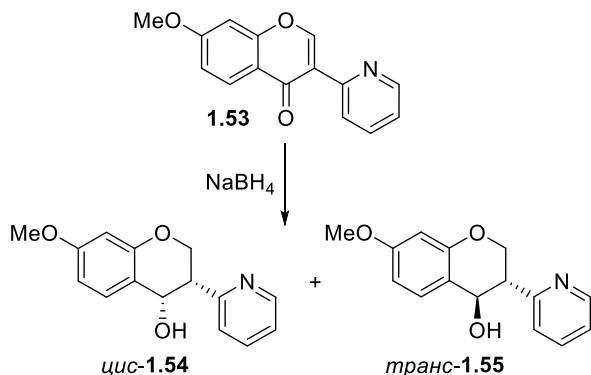


Схема 1.25

Суміш геометричних ізомерів (*цис*- **1.54** і *транс*- **1.55**) розділили за допомогою ТШХ. Підтвердження конфігурації геометричних ізомерів і встановлення конформації тетрагідропіранового циклу здійснено на основі даних ^1H ЯМР спектроскопії.

У патенті [34] наведено 3-стадійний синтез заміщених 3-(піридин-3-іл)- і 3-(піридин-4-іл)хроман-4-онів, що включає ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) реакцію кросс-сполучення 3-галогенхромонів з піридилборними кислотами, яка каталізується паладієм ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) і приводить до відповідних 3-(піридин-3-іл)- і 3-(піридин-4-іл)хромонів [38], відновлення останніх NaBH_4 в спирті до 3-піридилхроман-4-олів і окиснення піридинійхлорохроматом (PCC) гідроксильної групи в хроман-4-олах [39].

1.3.4. Гомогенне гідрування

Гомогенне каталітичне гідрування є важливим інструментом у хімії хроман-4-онів оскільки може проходити енантіоселективно.

Каталітичне гомогенне гідрування 7-метоксиізопхавону [40–42] та його піридинового аналога [41, 42] було вперше проведено в присутності катіонних комплексів іридію. 7-Метокси-3-(піридин-2-іл)хромон **1.53** містить дуже електронодефіцитний C=C-зв'язок, оскільки піридиновий цикл – акцептор електронів. Унікальні електронні і стеричні властивості цієї сполуки представляли інтерес для гомогенного гідрування. 7-Метокси-3-(піридин-2-іл)хромон **1.53** був ефективно гомогенно прогідрований як в електрофільних, так і в нуклеофільних умовах (під тиском водню в 100 бар). В нуклеофільних умовах конверсія сполуки **1.53** в присутності 1 мол. % [Ir(COD)(*i*-Pr-Phox)]BARF досягла 90 %, а використання 1,5 мол. % каталізатора дало 3-(піридин-2-іл)хроман-4-он **1.56** з виходом 99 % (після колонкової хроматографії) (схема 1.26).

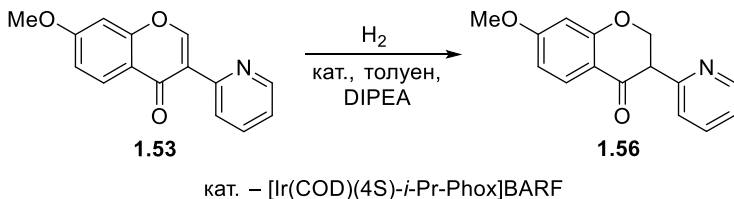


Схема 1.26

Гідрування хромону **1.53** в електрофільних умовах виявилось більш ефективним. Було встановлено, що використання комплексів іридію, таких як [Ir(COD)((*R*)-BINAP)]BARF, [Ir(COD)(PPh₃)₂)]BARF, [Ir(COD)(PCy₃)(Py)]PF₆, [Ir(COD)((*rac*)-BINAP)]BARF або [Ir(cod)(*i*-Pr-Phox)]BARF (1 мол. %) в таких розчинниках як ТГФ, CH₂Cl₂, толуен чи MeOH приводить до 100 % конверсії хромону **1.53**. 7-Метокси-3-(піридин-2-іл)-хроман-4-он **1.56** був виділений з виходом 94–96 % після колонкової хроматографії (схема 1.27). Комплекси рутенію та родію виявились неефективними.

Було встановлено, що продукт **1.56** спонтанно енолізується (навіть в неполярних розчинниках (C_6D_6 , $CDCl_3$ або $THF-D_8$) і в твердому стані) та рацемізується, тому асиметричне гідрування в цьому випадку є неможливим.

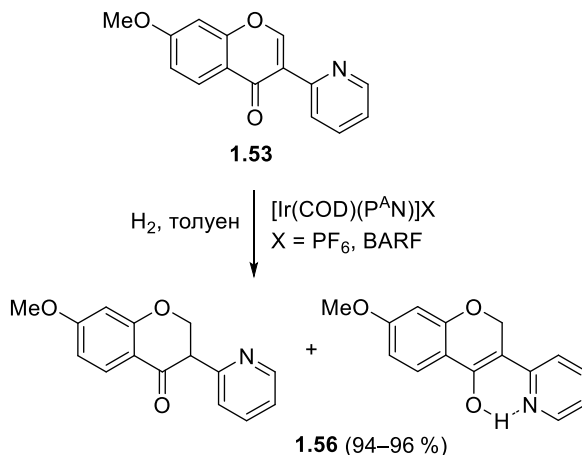


Схема 1.27

1.4. Інші методи синтезу 3-гетарилхроман-4-онів

У роботі [43] запропоновано простий та зручний метод синтезу *транс*-2-феніл-3-тетразолілхроман-4-ону **1.57** (схема 1.28).

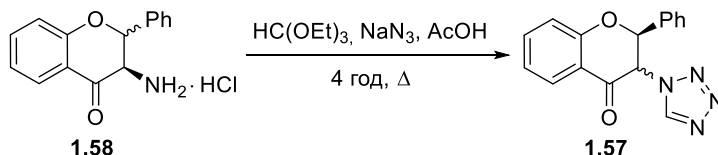


Схема 1.28

Транс-3-амінофлаванон **1.58**, який, як відомо, є стабільним тільки у вигляді гідрохлориду, реагує з азидом натрію й етил-

ортоформіатом при нагріванні в оцтовій кислоті, утворюючи *транс*-2-феніл-3-тетразолілхроман-4-он **1.57** з виходом 59%. Вихідний 3-амінофлаванон **1.58** [44] був синтезований із 4-оксидіафлавантозилату за реакцією Небера.

Варіант синтезу ізофлаванонів з 2-гідроксибензальдегідів і фенілацетиленів у присутності ауруму (I) і $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ як каталізатора при мікрохвильовому опроміненні виявився прийнятним для похідних 3-(піридин-3-іл)хроман-4-онів [45, 46] (схема 1.29). Спроби синтезу за цим підходом 3-(піридин-2-іл)хроман-4-онів і 3-(1-метил-1*H*-імідазол-5-іл)хроман-4-онів виявились невдалими.

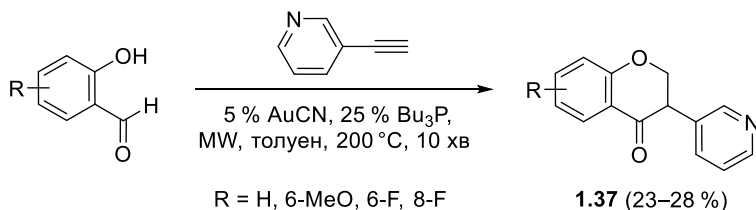


Схема 1.29

1.5. Біологічна активність 3-гетарилхроман-4-онів

3-Гетарилхроман-4-они володіють різноманітною біологічною активністю.

Противиразкову активність у дослідях на пацюках у дозі 10–100 мг/кг виявили *N*-оксиди 3-(2-піридил)хроман-4-онів **1.12**, **1.13** [16].

Тестування 3-(піридин-3-іл)хроман-4-онів **1.37** на антипроліферативну дію на клітини раку молочної залози показало, що найбільшим потенціалом в якості інгібіторів ароматази (фермента, що лімітує швидкість в біосинтезі естрогенів) володіють 6-метокси-3-(піридин-3-іл)хроман-4-он і 6-флуор-3-(піридин-3-іл)хроман-4-он (IC_{50} = 2,5ІМ и 0,8 ІМ), відповідно [46].

Серед 3-(1-імідазоліл)хроман-4-онів був знайдений ряд сполук з високою гіполіпідемічною активністю. Встановлено, що у пацієнтів, які знаходяться на атерогенній дієті, 3-(1-імідазоліл)хроман-4-они з ліпофільними замісниками в бензольному кільці викликають інгібування агрегації тромбоцитів крові, зниження загального холестерину, помітно знижуючи ЛНП і підвищуючи ЛВП та/або зниження загального холестерину і тригліцеридів в сировотці крові. Гіполіпідемічні препарати (клофібрат і його аналоги) знижували загальний рівень холестерину, але не викликали у нормоліпідемічних пацієнтів, ріст співвідношення ЛВП/ЛНП в тій же мірі, що спостерігається у випадку 3-(1-імідазоліл)хроман-4-онів (модельна сполука 6-хлор-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-он) [11]. Похідні 3-(1-імідазоліл) хроман-4-ону **1.4** були запатентовані в якості агентів для профілактики і лікування атеросклерозу [10].

Антигрибковою активністю проти різних грибкових штамів володіють 2-алкіл-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-они [22]. Довжина алкільного ланцюга суттєво впливає на антигрибкову активність. Хроманони з алкільною групою більшою за 4С показали більш високу антигрибкову активність проти всіх досліджуваних грибкових штамів (*C. albicans*, *S. cerevisiae*, *Aspergillus niger* і *Microsporium gypseum*). *транс*-2-(1-Пентил)-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-он показав більш високу активність порівняно з флуконазолом проти *C. albicans* і *M. gypseum*. Значну *in vitro* ріст-інгібуючу активність проти патогенних грибків (MIC ≤ 32 мкг/мл), яка дорівнює або перевищує активність флуконазолу, продемонстрували 3-імідазоліл заміщені флаван-4-они. Наприклад, ріст-інгібуюча активність *транс*-3-(1*H*-імідазол-1-іл)-4'-метоксифлаван-4-ону проти *Aspergillus niger* (MIC=8 мкг/мл) була в 4 рази вища за флуконазол [21]. В патенті [27] наведені дані фунгіцидної активності *транс*-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)-4'-хлорофлаван-4-ону проти борошнистої роси на ячмені і винограді *Erisiphe graminis* і *Plasmopara viticola*.

Отже, 3-гетарилхроман-4-они, володіючи самі по собі біологічною активністю, представляють безсумнівний інтерес і як базові структури для модифікацій і трансформацій в дизайні та

синтезі нових сполук з корисними властивостями. У якості висновку слід зазначити, що наведені методи синтезу 3-азагетарилхроман-4-онів розглянуті з урахуванням їх переваг і недоліків, а також тенденцій їх подальшого розвитку. Дослідження в області 3-азагетарилхроман-4-онів мають як теоретичну, так і практичну значимість. Об'єднання в одній молекулі нітрогеновмісних гетероциклів і хроманонового ядра є важливим джерелом для розробки нових фізіологічно активних сполук.

Література до розділу 1

1. Lockhart I.M. in *Chromenes, Chromanones and Chromones (The chemistry of heterocyclic compounds: 31)*, "An Interscience publication", Ellis G.P., Ed., New York: John Wiley & Sons Inc., 1977, 207 p.
2. Saengchantara S.T., Wallace T.W. *Nat. Prod. Rep.* **1986**. (3). 465.
3. Emami S., Ghanbarimasir Z. *Eur. J. Med Chem.* **2015**. 93. 539.
4. Semeniuchenko V., Groth U., Khilya V. *Curr. Org. Synth.* **2010**. 7. 279.
5. Gammill R.B., Day C.E., Schurr P.E. *J. Med. Chem.* **1983**. 26. 1674.
6. Lockhart I.M., Tanner E.M. *J. Chem. Soc.* **1965**. 3610.
7. Colonge J., Guyot A. *Bull. Soc. Chim. France.* **1958**. 329.
8. Feit P.W. *Acta Chem. Scand.* **1964**. 18(10). 2401.
9. Winter C.W., Hamilton C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**. 74. 3999.
10. Cozzi P., Mongelli N., Pillan A., et al. (Farmitalia Carle Erba S.p.A.). Патент США 4342775.
11. Cozzi P., Mongelli N., Pillan A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**. 21. 311.
12. Cozzi P., Branzoli U., Lovizolo P.P., et al. *J. Med. Chem.* **1986**. 29. 404.
13. Emami S., Shafiee A. *Heterocycles.* **2001**. 55(11). 2059.
14. Emami S., Foroumadi A., Samadi N., et al. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**. 342. 405.
15. Conner D.T., Young P.A., von Strandtmann M. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**. 14. 143.

16. Conner D.T., Young P.A., von Strandtmann M. (Warner-Lambert Co.). Патент США 4 013 673; *Chem. Abstr.* **1976.** 87. 23047f.
17. Emami S., Falahati M., Banifatemi A., *et al.* *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002.** 7. 318.
18. Emami S., Kebriaeezadeh A., Zamani M.J., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006.** 16(7) . 1803.
19. Emami S., Falahati M., Banifatemi A., Shafiee A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004.** 12. 5881.
20. Emami S., Behdad M., Foroumadi A., *et al.* *Chem. Biol. Drug Des.* **2009.** 73. 388.
21. Emami S., Foroumadi A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009.** 342. 541.
22. Emami S., Banipoulad T., Irannejad H., *et al.* *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014.** 29(2). 263.
23. Cozzi P., Pilan A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986.** 23(6). 1693.
24. Emami S., Falahati M., Banifatemi A., *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2004.** 12. 3971.
25. Emami S., Shafiee A. *Tetrahedron.* **2005.** 61. 2649.
26. Emami S., Shojapour Sh., Faramarzi M. A., *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2013.** 66. 480.
27. Parsons I.H., Leach S.E., Percival A.N., *et al.* (Schering Agrochemicals Limited). Патент EP 0247760 A2.
28. Jijima I., Miyazaki M., Tanaba T. Патент Японії 7 626 877; *Chem. Abstr.* **1976.** 85. 159884t.
29. Jijima I., Taga N., Miyazaki M., *et al.* *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1979.** 12. 3190; *Chem. Abstr.* **1979.** 92. 128664m.
30. Gorbulyenko N.V., Khilya V.P., Kovtun O.M., 4 Conference Internationale de Chimie Toulouse-Kiev, 6–8 Juin 2007. Universite Payl Sabatier Toulouse, p. 50.
31. Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha. Патент США 6645951 B1.
32. Scabo V., Antal E. *Tetrahedron. Lett.* **1973.** 19. 1659
33. Scabo V., Antal E. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1976.** 90. 381.
34. Kopczachi P., Wosko M., Walczak J., Walczynski K. (Polfarmex S.A.). WO 2015/047113 A1.
35. Nohara A., Ishiguro T., Ukaawa K. Патент Японії 5 405 9279; *Chem. Abstr.* **1979.** 91. 175358.

36. Cozzi P., Pillan A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**. 22. 441.
37. Entwistle I.D., Jackson A.E., Johnstone R.A.W., *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1977**. 443.
38. Xie F., Zhao H., Zhao L., Lou Y.Hu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**. 19(1). 275.
39. Hoshino M., *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**. 61. 3008.
40. Semeniuchenko V., Khilya V., Groth U. *Synlett.* **2009**. 2. 271.
41. Semeniuchenko V., *Dissertation*, Konstanz, Germany, Avail. Metadata on Internet Documents, Order № 393201, 2009; <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:d:bsz:352-opus-80951>.
42. Semeniuchenko V., Exner T.E., Khilya V. *et al. Appl. Organometal. Chem.* **2011**. 25. 804.
43. Litkei Gy., Patonay T., Patonay-Peli E., *et al. Pharmazie.* **1989**. 44(11). 791.
44. O'Brien C., Philbin E.M., Ushioda S., *et al. Tetrahedron.* **1963**. 19. 373.
45. Bonfield K., Amato E., Bankemper T. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**. 20(8). 2603.
46. Amato E., Bankemper T., Kidney R., *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2014**. 22. 126.
47. Kebriaeezadeh A., Emami S., Ebrahimi M., *et al. Biomed. Pharmacotherapy.* **2008**. 62. 208.

Розділ 2

3-ГЕТАРИЛХРОМАН-4-ОНИ: МОДИФІКАЦІЯ ТА ТРАНСФОРМАЦІЯ

3-Гетарилхроман-4-они представляють безумовний інтерес як базові структури в дизайні та синтезі нових сполук з корисними (в тому числі і біологічними) властивостями.

У той же час слід зазначити, що хімічні перетворення 3-азагетарилхроман-4-онів, описані в літературі, представлені головним чином реакціями гідрування, реакціями з нуклеофільними реагентами, алкілуванням і гідроксиметилуванням за положенням 3 хроманової системи, модифікаціями в бензеновому кільці та реконверсією в хромони.

2.1. 3-Азагетарилхроман-4-оли, -хромени і -3,4-дигідрохромени

3-Гетарилхроман-4-они виступили інтермедіатами в синтезі біологічно активних 3-азагетарилхроман-4-олів, -хроменив і -3,4-дигідрохроменив. Так, каталітичним гідруванням гідрохлориду 3-піперидинохроман-4-ону **2.1** в 0.1 N HCl з 10% Pd/C синтезований 3-піперидинохроман-4-ол **2.2** [1] (схема 2.1).

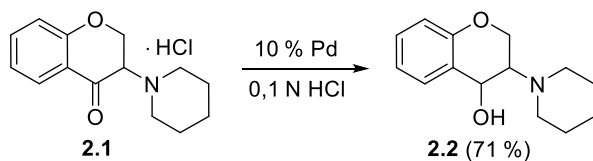
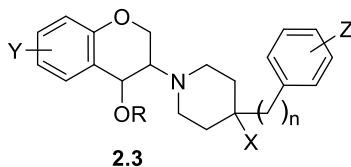


Схема 2.1

Похідні 3-піперидинохроман-4-олу **2.3** отримані відновленням відповідних 3-піперидинохроман-4-онів узятим в надлишку LiAlH_4 в інертному розчиннику, наприклад в ТГФ, при температурі -15°C – 15°C або узятим в надлишку NaBH_4 (в разі $Z = \text{OR}$) в протонному розчиннику (MeOH , EtOH) при більш високих температурах 15 – 45°C .

Хроманоли **2.3** (рис. 2.1) володіють нейропротективною активністю і можуть бути використані для лікування інсульту та інших ЦНС дегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хорея Хантінгтона [2–4].



X = H, OH; Y = H, F, Cl, Br, OR; Z = H, F, Cl, Br, Alk; n = 1–6;
R = H, залишок захисної групи для OH групи

Рис. 2.1

Відновлення 3-(імідазол-1-іл)-6-R-хроман-4-онів **2.4** NaBH_4 проходило з утворенням суміші *цис*- і *транс*-3-(імідазол-1-іл)-6-R-хроман-4-олів **2.5**. У випадку хроманолу **2.5** (R = 6-Cl) суміш була розділена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Алкілювання хроманолів **2.5** алкіл- або бензилгалогенідами приводило до етерів **2.6** (*цис*- і *транс*-суміші), а в результаті дегідратації в кислому середовищі були отримані 3-(імідазол-1-іл)-6-R-хромени **2.7**, подальше гідрування яких дозволило добути 3-(імідазол-1-іл)-6-R-3,4-дигідрохромени **2.8** [5, 6] (схема 2.2).

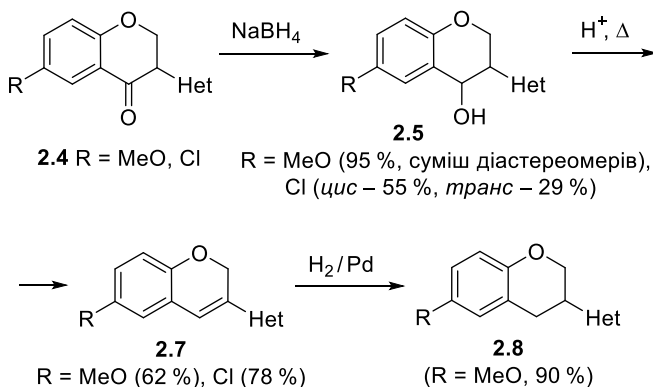


Схема 2.2

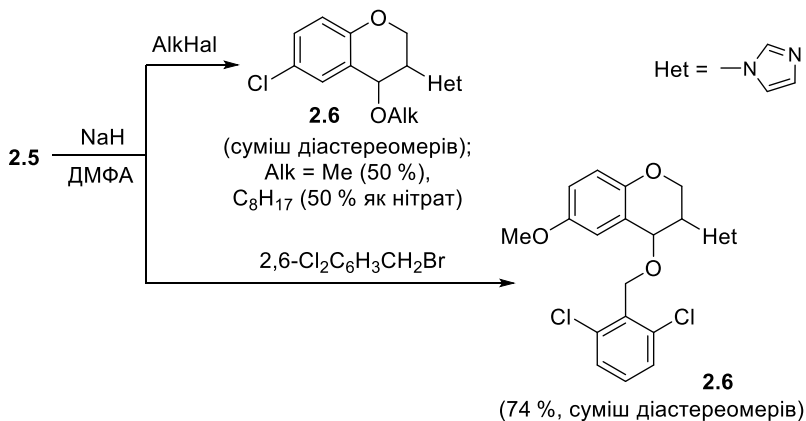
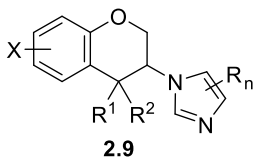


Схема 2.2 (закінчення)

Фармакологічні випробування сполук **2.4-2.7** на гіполіпідемічну і антиатеросклеротичну активності показали цікаві результати *in vitro* та *in vivo*. Хроманоли **2.5** зберігали гіполіпідемічну активність відповідних хроман-4-онів **2.4**, в той час як алкілювання і дегідратація гідроксильної групи в хроманолах приводили до втрати активності у естерів **2.6** і хроменів **2.7**. Хроман-4-он **2.4** (R = Cl) і відповідний хроман-4-ол **2.5** показали значну гіполіпідемічну активність. Обидві речовини значно знижували тригліцериди (ТГ) і загальний холестерин (ЗХ), гіпохолестеролемічний ефект виявлявся особливо сильним на ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ), що приводило до помітного збільшення співвідношення ліпопротеїнів високої щільності і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПВЩ / ЛПНЩ) [6].



R = C₁–C₆-алкіл; n = 0–3; R¹ = H, C₁–C₆-алкіл, R² = OH; R¹+R² = O;
 X = H, C₁–C₆-алкіл, Ph, PhS, Hal, OH, PhO, (не)заміщений бензил тощо

Рис. 2.2

Похідні 3-(імідазол-1-іл)-2,3-дигідро-4*H*-бензопірану загальної формули **2.9** (рис. 2.2) запатентовані як речовини, що інгібують агрегацію тромбоцитів у крові, що збільшують вміст в сироватці крові ЛПВЩ і співвідношення α -ліпопротеїдів і β -ліпопротеїдів 3Х і знижують рівні 3Х і ТГ [7].

Відновлення 3-(1-імідазоліл)хроман-4-онів **2.9** ($R^1+R^2 = O$) в 3-(1-імідазоліл)хроман-4-оли **2.9** ($R^1 = H, R^2 = OH$) може бути здійснено $NaBH_4$ в метиловому або етиловому спирті або $LiAlH_4$ в безводному ТГФ, діетиловому етері при температурі в інтервалі від 0 °С до температури кипіння розчинника. Альтернативно може також бути використано каталітичне гідрування в присутності паладію, платини, оксиду платини, рутенію або нікелю Ренея в метиловому або етиловому спирті, оцтовій кислоті, *n*-гексані тощо, за тиску в діапазоні від атмосферного до 50 атм і за температурі в інтервалі від 20 до 100 °С.

Синтез 3-(1-імідазоліл)-4-алкілхроман-4-олів **2.9** ($R^1 = C_1-C_6$ -алкіл, $R^2 = OH$) здійснювали реакцією 3-(1-імідазоліл)хроман-4-онів **2.9** ($R^1+R^2 = O$) зі сполуками RZ ($Z \in Li$ або групою $MgHal$, $R = C_1-C_6$ -алкіл) в безводному *n*-гексані при температурі в інтервалі від -60 до -80 °С (для RLi) або в безводному діетиловому етері за температури в інтервалі від нуля до кімнатної (для $RMgHal$).

Похідні 3-(імідазол-1-іл)-2*H*-хромену **2.10** і -3,4-дигідро-2*H*-хромену **2.11** володіють судинорозширювальною активністю і виступають інгібіторами агрегації тромбоцитів в крові. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі корисні також при лікуванні мігрені, діабетичної мікроангеопатії, ревматоїдного артриту, гіпертонії, остеопорозу, атеросклерозу, пептичних виразок, стенокардії [8] (схема 2.3).

Перетворення 3-(імідазол-1-іл)хроман-4-олів **2.12** в 3-(імідазол-1-іл)-2*H*-хромени **2.10** може бути здійснено в присутності відповідного розчинника (льодяна оцтова кислота, суміш оцтовий ангідрид – піридин, диметилформамід, диметилсульфоксид або бензен) в присутності відповідних кількостей (навіть каталітичних) сильної кислоти, наприклад, концентрованої H_2SO_4 , HCl , або *n*-толуенсульфокислоти при температурі в діапазоні від 50 °С до температури кипіння. Те ж перетворення також може

бути здійснено шляхом кип'ятіння зі зворотнім холодильником 3-(імідазол-1-іл)хроман-4-олів **2.12** в концентрованих кислотах, наприклад хлороводневій або бромоводневій кислоті. Коли група М у сполуці **2.13** – ацильна, зокрема, ацетильна, реакція може також бути здійснена шляхом піролізу при 200–300 °С.

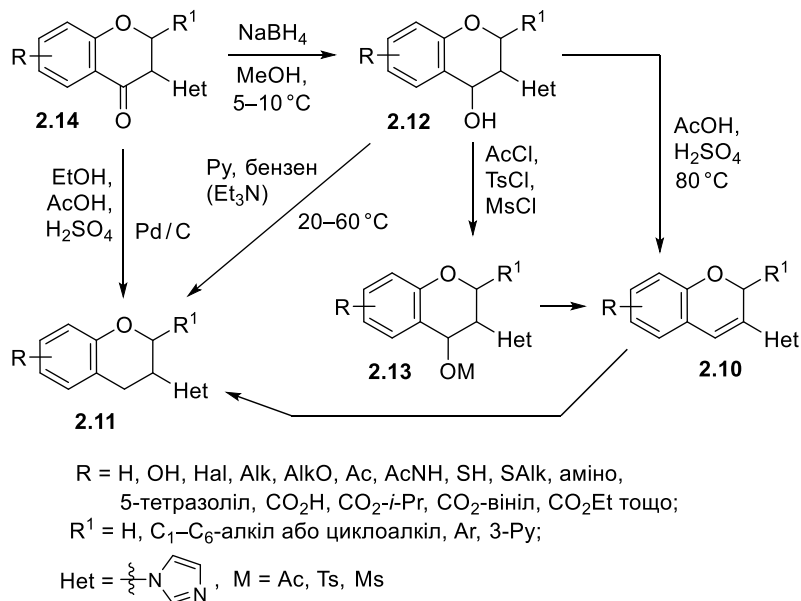


Схема 2.3

Відновлення сполук **2.10**, **2.12**, **2.14** до 3-(імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-хроменів **2.11** може бути виконано шляхом каталітичного гідрування в присутності відповідного каталізатора, наприклад, паладію, платини, PtO_2 , рутенію або нікелю Ренея, у відповідному розчиннику (переважно з метилового спирту, етилового спирту, оцтової кислоти, циклогексану, *n*-гексану, етилацетату, бензену або толуену) при тиску в діапазоні від атмосферного до 30 атм і при температурі в інтервалі від кімнатної температури до 100 °С. Зокрема, сполука **2.13**, в якій М – Ts або Ms, може бути відновлена $\text{Li}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BH}$ в безводному апротонному розчиннику (переважно в суміші діетилового етеру та ТГФ).

Сполуку **2.14** також можна відновити в умовах реакції Клемменсена, тобто амальгамою цинку в соляній кислоті (схема 2.3).

Запатентовано спосіб отримання похідних 3-(імідазол-2-іл)-2*H*-хромену і -3,4-дигідро-2*H*-хромену загальної формули **2.15**, що володіють гіполіпемічною активністю [9] (схема 2.4).

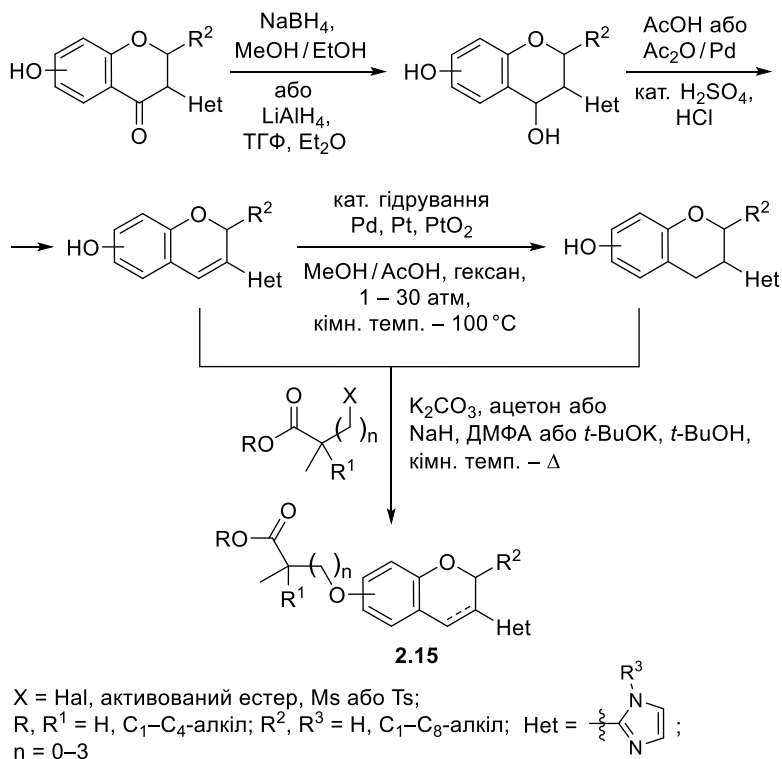
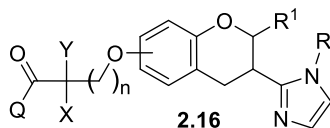


Схема 2.4

Окрім того, вони мають істотну АХАТ (ацил-СоА: холестерин ацилтрансфераза) інгібуючу активність і в силу цього діють також в якості безпосередніх антиатеросклеротичних агентів, здатних пригнічувати розвиток атеросклеротичної бляшки. Наприклад, АХАТ інгібуюча активність 5-[3-(1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)-2-*n*-пропіл-2*H*-1-бензопіран-6-іл]окси-2,2-диметилпента-

ноату виявилася приблизно в 500 разів вищою ніж у лікарського препарату безафібрату. Заявлені сполуки **2.15** запропоновані до застосування в терапії для лікування дисліпідемії, атеросклерозу і профілактики захворювань коронарних судин серця, зокрема, інфаркту міокарду і стенокардії [9].

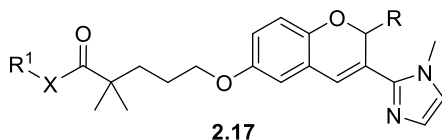
Похідні 3-(імідазол-2-іл)-2*H*-хроменів загальної формули **2.16** (рис. 2.3), що є аналогами 3-(імідазол-2-іл)-2*H*-хроменів **2.15** за структурою та дією, проявили на порядок вищу АХАТ інгібуючу активність [10].



R = H, C₁–C₆-алкіл;
R¹ = C₁–C₈-алкіл, арил, C₅–C₈-(не)заміщений циклоалкіл;
X, Y = H, C₁–C₄-алкіл; X–C–Y = C₃–C₅-циклоалкіл;
Q = C₁–C₆-алкіл, OH, O–C₁–C₆-алкіл,
NH₂, NH–C₁–C₆-алкіл, N(C₁–C₆-алкіл)₂ тощо;
n = 1–6

Рис. 2.3

У рамках спрямованого пошуку інгібіторів АХАТ з метою їх використання для корекції активності цього ферменту була досліджена залежність "структура – активність" 2,6-дизаміщених 3-(імідазол-2-іл)-2*H*-хроменів **2.17** (рис. 2.4), які виявили *in vitro* істотну АХАТ інгібуючу активність (IC₅₀ в діапазоні 0.05–0.5 мкг/моль) [11].



R = H, алкіл, ариалкіл, Ph, 3-Пу тощо;
X = O, R¹ = Et; X = NH, R¹ = Ar, (CH₂)₂Ar

Рис. 2.4

Сполуки загальної формули **2.17** позиціонувалися як представники нового, що відрізняється по структурі від відомих, класу досить потужних інгібіторів АХАТ з високою специфічністю по відношенню до аортального підтипу ферменту. Показано, що інгібуюча активність пов'язана з замісником в положенні 6 бензопіранового кільця і модулюється розміром ліпофільних замісників в положенні 2.

У патенті [12] описаний багатостадійний синтез 7-гідрокси-3-метил-4-[9-(4,4,5,5-пентафлуоропентилсульфініл)ноніл]-3-піридилхроманів **2.18**, що володіють антиестрогенною активністю та можуть бути використані для лікування раку грудей (схема 2.5).

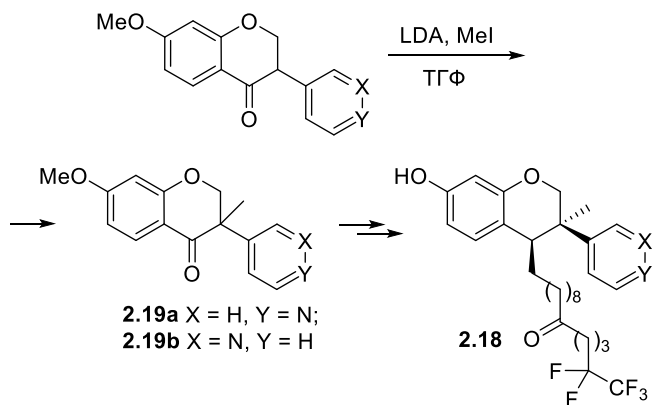


Схема 2.5

2.2. Азагетарилхроман-4-они в реакціях з нуклеофілами (перетворення по С(2) і С(4) положеннях хроман-4-ону)

Похідні хроман-4-онів і, зокрема, ізофлаван-4-онів легко вступають у взаємодію з (не)заміщеними гідроксиламіном і гідразином в EtOH/AcOH, утворюючи різноманітні за будовою С(4) модифіковані хроман-4-они, багато з яких мають біологічну активність.

Різноманітні за будовою іміни ізофлаванонів володіють протизапальною і протираковою активністю і запатентовані в якості терапевтичних засобів для лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з проліферацією аберантних клітин, аномальною міграцією клітин, дегенеративними змінами всередині стінок кровоносних судин, запаленнями і імунологічним дисбалансом [13]. Заміщені *N,N*-диметиламіноалкіл етери оксимів ізофлаванонів заявлені в якості антагоністів рецепторів H_1 [14]. Похідні бензодіазепіну, отримані трансформацією оксимів ізофлаванону, запатентовані в якості селективних модуляторів рецептора естрогену [15].

2.3. Оксими 3-азолілхроман-4-онів

У даний час зростання числа випадків грибкових інфекцій поряд з розвитком стійкості до діючих протигрибкових препаратів продовжує стимулювати пошук нових більш ефективних агентів. В рамках таких досліджень Етамі S. зі співавторами здійснили синтез декількох серій оксимів 3-азолілхроман-4-онів, які можна розглядати як конформаційно закріплені або циклічні аналоги добре відомих антигрибкових препаратів класу (арил-алкіл)азолів (рис. 2.5), які є препаратами першої лінії для лікування інвазивних грибкових інфекцій завдяки їхньому високому терапевтичному індексу [16].

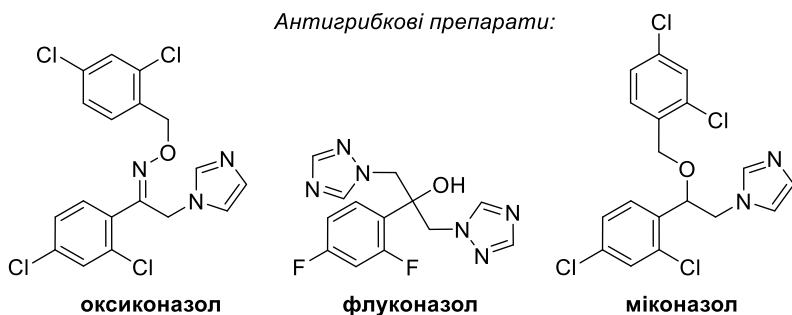
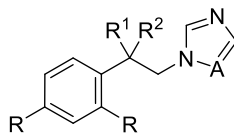
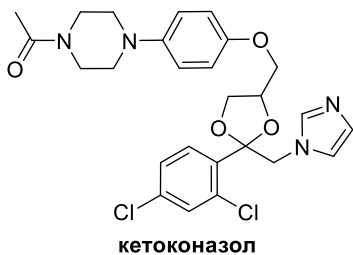
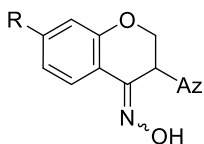


Рис. 2.5

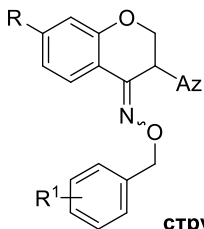
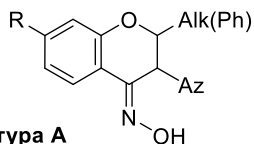


$R^1 = \text{OH, OR, R, Ar}; R^2 = \text{H};$
 $R^1 + R^2 = 1,3\text{-спіродіоксолановий цикл,}$
 $=\text{N-OR};$
 $R = \text{Cl, F}; A = \text{CH, N}$

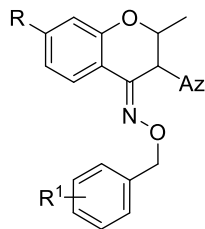
узагальнена фармакофорна структура
азольних антигрибкових препаратів



структура А



структура В



Az = імідазол-1-іл, 1,2,4-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-4-іл

Антиконвульсанти:



Рис. 2.5 (закінчення)

Слід зазначити, що деякі азолілметилхроманони самі володіють антигрибковою активністю [17, 18], а оксимна група присутня в деяких фунгіцидах і антигрибкових препаратах [19, 20].

Два стереоселективні синтетичні підходи були використані для отримання (*E*)- і (*Z*)-оксимів 3-азолілхроман-4-онів **2.20a-c** [21–23].

(*Z*)-Оксими 3-(азоліл)хроман-4-онів **2.20a-c** (схема 2.6) були отримані з хорошими виходами при перемішуванні при кімнатній температурі 3-(азоліл)хроман-4-онів **2.21a-c** з 3 екв. $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ у метанолі (схема 2.6).

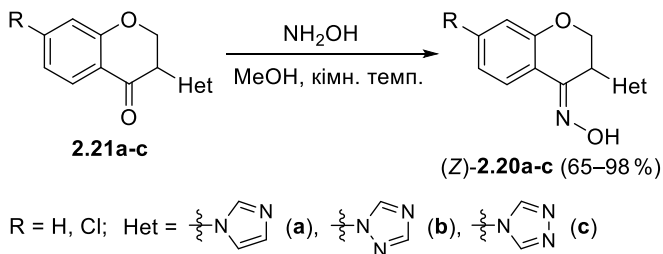


Схема 2.6

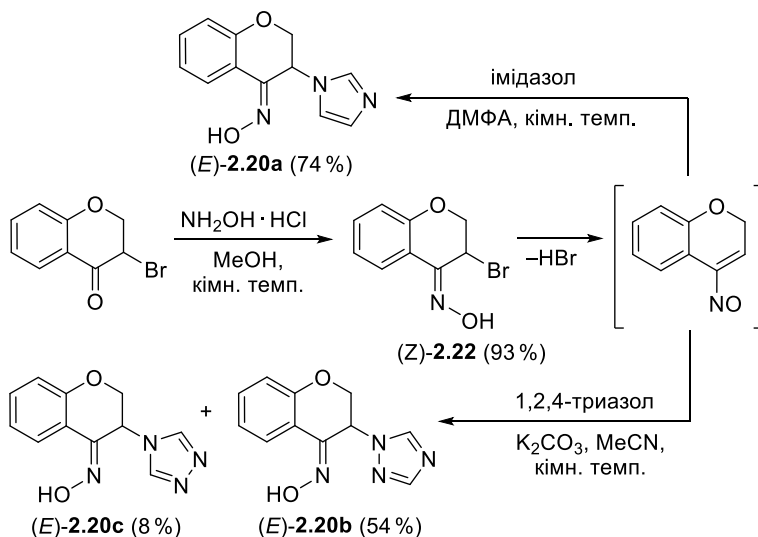


Схема 2.7

(*E*)-Оксими 3-(азоліл)хроман-4-онів **2.20a-c** синтезовані з (*Z*)-оксиму 3-бромохроман-4-ону (*Z*)-**2.22** реакцією нуклеофільного заміщення бромі імідазолом в ДМФА або 1,2,4-триазолом у присутності K_2CO_3 в MeCN за кімнатної температури (схема 2.7).

(*Z*)-Оксими *транс*-3-азоліл-2-метилхроман-4-онів (*Z*)-**2.23a-c** були синтезовані з відповідних *транс*-3-азоліл-2-метилхроман-4-онів **2.24a-c** з метою дослідження впливу метильної групи в положенні 2 на хроманове ядро й оптимізації співвідношення структура – активність [24, 25] (схема 2.8).

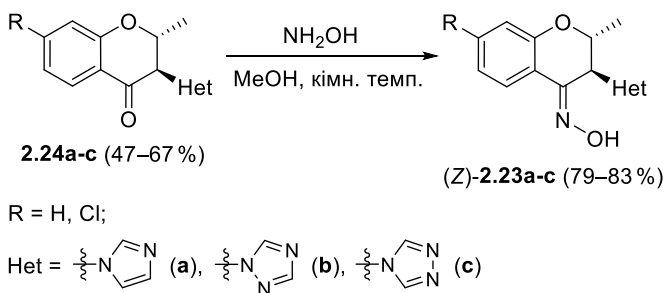


Схема 2.8

З метою отримання нових інгібіторів ланостерол 14 α -деметилази і потенційних антигрибкових агентів синтезована серія (*Z*)-*транс*-оксимів 2-алкіл-3-хроман-4-онів **2.25** оксимуванням 2-алкіл-3-хроман-4-онів **2.26** надлишком гідрохлориду гідроксиламіну в метанолі при кімнатній температурі з додаванням K_2CO_3 для повного завершення реакції [26] (схема 2.9).

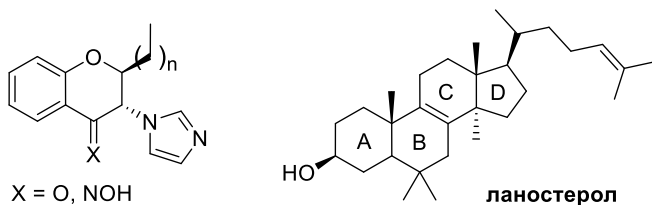


Схема 2.9

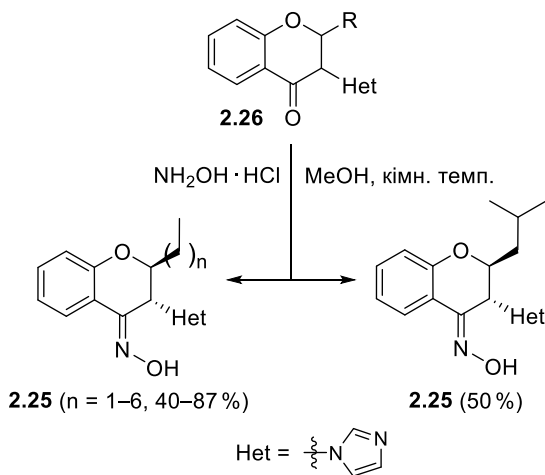


Схема 2.9 (закінчення)

Серія оксимів 3-імідазолілфлаванонів **2.27** була отримана при взаємодії 3-імідазолілфлаванонів **2.28** з гідрохлоридом гідроксиламіну в метанолі при кімнатній температурі в присутності K_2CO_3 . Ці умови оксимування виявилися непридатними для триазольних аналогів флаванонів. Оксими 3-триазолілфлаванонів **2.27** з високими виходами були отримані при кип'ятінні 3-триазолілфлаванонів **2.28** з гідрохлоридом гідроксиламіну в метанолі [27–29] (схема 2.10).

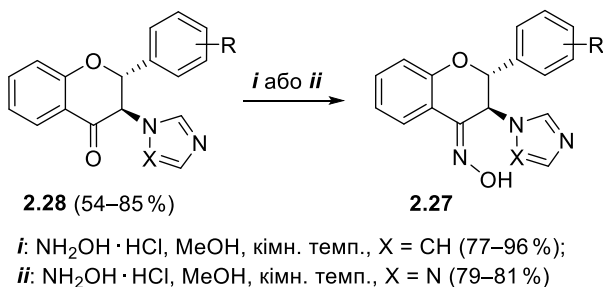
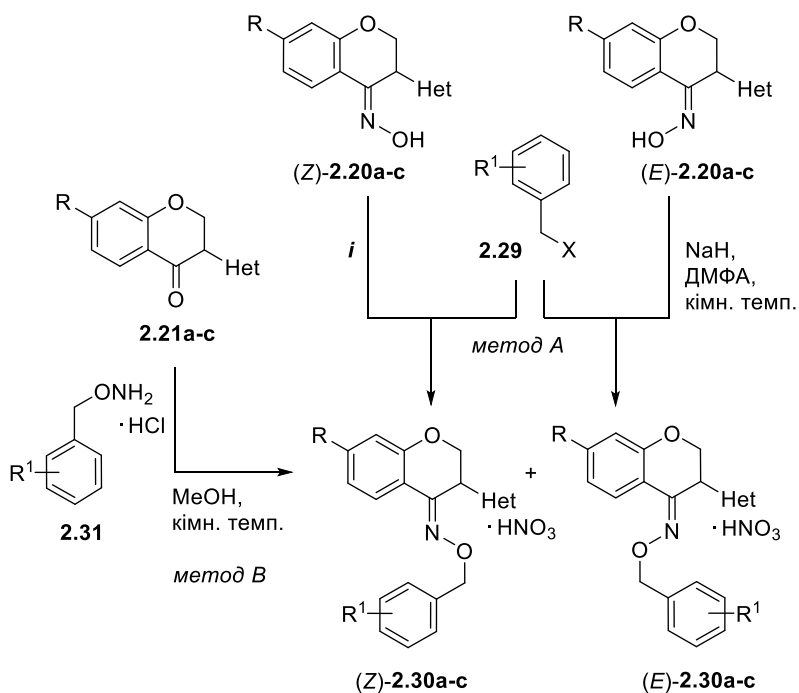


Схема 2.10

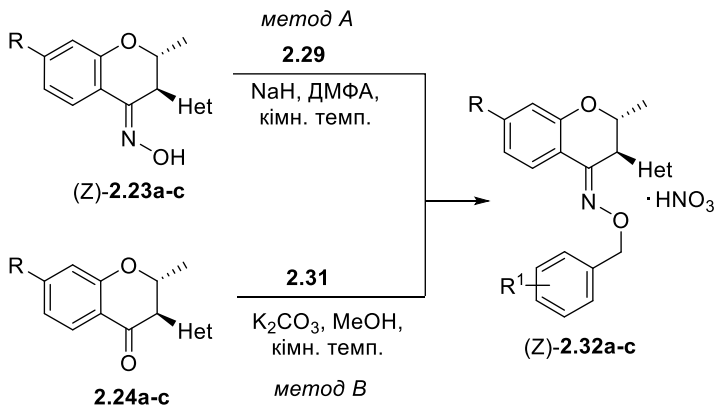
2.4. Етери оксимів 3-азолілхроман-4-онів

О-Алкилюванням (*E*)- і (*Z*)-оксимів 3-азолілхроман-4-онів **2.20a-c** заміщеними бензилгалогенідами **2.29** в присутності K_2CO_3 в ДМФА при 50°C (для (*Z*)-**2.20a, c**) або в ДМФА в присутності NaH при кімнатній температурі (для (*Z*)-**2.20b** і (*E*)-**2.20a-c**) були одержані відповідні (*E*)- і (*Z*)-етери оксимів 3-азолілхроман-4-онів (*E*)-**2.30a-c** і (*Z*)-**2.30a-c** (метод А, *схема 2.11*).



i: K_2CO_3 , ДМФА, 50 °C (**a, c**);
NaH, ДМФА, кімн. темп. (**b**)

Схема 2.11



R = H, Cl; X = Br, Cl;

R¹ = H, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 3-F, 2-F, 2,4-Cl₂, 3,4-Cl₂, 2,6-Cl₂

Схема 2.11 (закінчення)

У якості альтернативи *O*-заміщені оксими безпосередньо можуть бути одержані з відповідних 3-азолілхроман-4-онів **2.21a-c** (метод В). Обробка останніх *O*-(фенілметил)-гідроксиламінами **2.31** в метанолі дає суміш (*Z*)- і (*E*)-етерів оксимів (*Z*)-, (*E*)-**2.30a-c** у співвідношенні *Z* : *E* приблизно 9 : 1 для триазолілпохідних ((*Z*)-, (*E*)-**2.30b** (R = H, R¹ = 4-Cl) – 66% (*Z*)-**2.30b** і 8% (*E*)-**2.30b**; (*Z*)-, (*E*)-**2.30c** (R = Cl, R¹ = 2,4-Cl₂) – 46% (*Z*)-**2.30c** і 5% (*E*)-**2.30c** у вигляді вільної основи). У більшості випадків обробка сирих продуктів реакції імідазолілпохідних (*Z*)-, (*E*)-**2.30a** привела до практично чистих етерів (*Z*)-оксимів з помірними виходами ((*Z*)-**2.30a** (R = R¹ = H) – 51%; (*Z*)-**2.30a** (R = Cl, R¹ = 3,4-Cl₂) – 45%) [21–23] (схема 2.11). Обидва підходи (методи А і В) були використані і для синтезу етерів оксимів *транс*-3-азоліл-2-метилхромен-4-онів (*Z*)-**2.32a-c**, які були отримані загалом з хорошими виходами (45–82%) [24, 25] (схема 2.11).

Модифікація бічного ланцюга етерів оксимів імідазолілхроманонів шляхом заміни бензильних фрагментів на 2-феноксиетильні за аналогією з антигрибковим препаратом омоконазолом здійснена в роботі [30]. *O*-Феноксиетильові етери оксимів

3-імідазолілхроман-4-онів **2.33** отримані реакцією (*E*)-оксимів **2.20** з похідними феноксиетилхлориду **2.34** в присутності NaH в ДМФА і виділені у вигляді нітратів (схема 2.12).

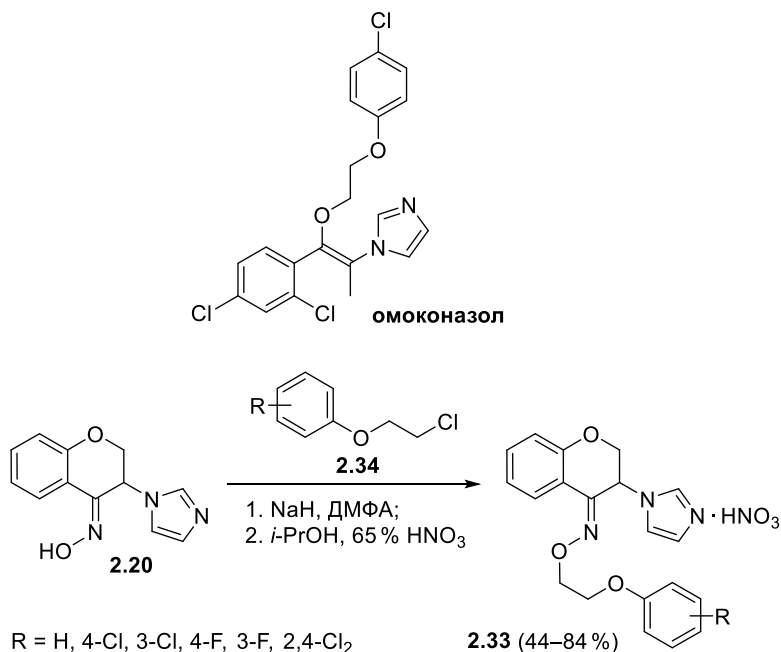
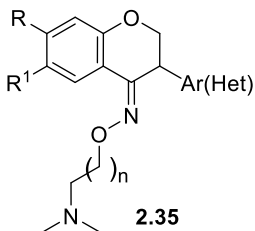


Схема 2.12

Етери оксимів піридинових аналогів ізофлаванонів з *N,N*-диметиламіноалкільним фрагментом з серії запатентованих Polfarmex S.A. ізофлаванонових структур загальної формули **2.35** отримані оксимуванням 3-піридилхроманонів дигідрохлоридами 2-(диметиламіно)алкоксиамінів (схема 2.13). В описі патенту [14] наведено синтез *N,N*-диметиламіноетілового етеру оксиму 3-(піридин-2-іл)хроман-4-ону **2.35** реакцією 3-(піридин-2-іл)хроман-4-ону **2.36** з дигідрохлоридом 2-(диметиламіно)-етоксиаміном у суміші піридину і абсолютного етанолу. Фармацевтичні композиції на основі структур **2.35** можуть бути використані при лікуванні астми, алергічних ринітів, atopічних дерматитів, кон'юктивітів, сінної лихоманки та інших.



Het = 2-, 3- або 4-піридил; n = 1, 2;
 Ph, необов'язково заміщений,
 Hal, алкіл, алкокси, CF₃, CN тощо
 R, R¹ = H, Hal, C₁–C₃-алкіл, C₁–C₃-алкокси,
 CF₃, CN, N,N-ди-C₁–C₃-алкіламід

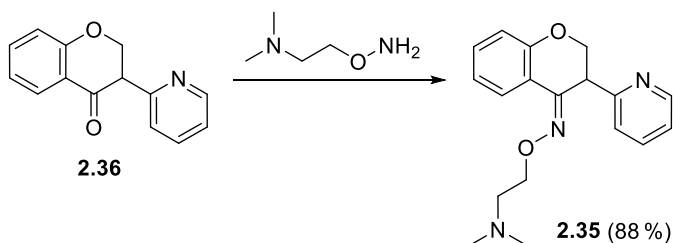


Схема 2.13

2.5. Біологічна активність оксимів та етерів оксимів 3-азолілхроман-4-онів

Серії (*E*)- і (*Z*)-етерів оксимів 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-онів **2.30a** були протестовані на антигрибкову активність у відношенні патогенних грибків. Оксиконазол і міконазол використовувались в якості референс препаратів. Більшість препаратів показали середню і високу *in vitro* антигрибкову активність. Серед тестованих сполук продукт (*E*)-**2.30a** (R = H, R¹ = 3,4-Cl₂) виявився найбільш активним відносно *Candida albicans* і *Aspergillus niger*, а сполуки (*Z*)- і (*E*)-**2.30a** (R = R¹ = H) – щодо *Microsporum gypseum*. Положення і кількість атомів хлору в *O*-бензильній групі і атом хлору в 7-му положенні хроманово-

го кільця по різному впливають на фунгіцидну активність щодо різних штамів грибків. Серед тестованих штамів тільки щодо *Aspergillus niger* спостерігалася гарна кореляція між активністю і геометрією оксимної групи [23].

Вивчення антигрибкової активності етерів оксимів 1,2,4-триазолілхроманонів **2.30b, c** показало, що сполука (Z)-**2.30b** (R = 7-Cl, R¹ = 2,4-Cl₂) є максимальною відносно дріжджів, сполуки (E)-**2.30b** (R = H, R¹ = 4-Cl) і (E)-**2.30b** (R = H, R¹ = 4-Br) показали порівнянню з флуконазолом і більш високу антигрибкову активність по відношенню до всіх тестованих грибкових штамів. Сполуки (Z)-**2.30b** (R = H, R¹ = 4-Cl), (Z)-**2.30b** (R = H, R¹ = 4-Br) і (Z)-**2.24b** (R = H, R¹ = 3-F) показали порівнянню з флуконазолом або більш високу активність у відношенні тестованих грибкових штамів, за винятком *C. albicans*. Сполуки (E)-**2.30b** (R = R¹ = H) і (E)-**2.30b** (R = H, R¹ = 3,4-Cl₂) показали порівнянню з оксиконазолом або вищу антигрибкову активність щодо тестованих грибкових штамів за винятком *S. cerevisiae*.

З точки зору структура – активність 1,2,4-триазол-1-ільні похідні **2.30b** показали більш високий потенціал антигрибкової активності, ніж 1,2,4-триазол-4-іл-похідні **2.30c**. У цілому етери оксимів 3-(імідазол-1-іл)- і 3-(1,2,4-триазол-1-іл)хроман-4-онів **2.30** мають схожі біологічний профіль і співвідношення структура-активність, але етери оксимів 3-(1,2,4-триазол-1-іл)-хроманонів показали активність *in vitro* нижче, ніж етери оксимів 3-(імідазол-1-іл)хроманонів [21].

Введення метильної групи в друге положення хроманового кільця сприяє підвищенню антигрибкової активності сполук **2.32a-c** в цілому [25]. Найвищу активність щодо *C. albicans*, *S. cerevisiae* і *M. gypseum* (МІК 0.25, 0.5 і 1 мкг/мл) виявив етер оксиму (Z)-транс-7-хлоро-3-(імідазол-1-іл)-2-метилхроман-4-ону **2.32a** (R = 7-Cl, R¹ = H). Ця сполука була у 32-64 рази активнішою, ніж флуконазол і мала найвищий потенціал серед сполук 2-метильної серії **2.32a-c** і серії 2-незаміщених похідних **2.30a-c**. Сполука **2.32a** (R = H, R¹ = 4-F) була найбільш активною по відношенню до *M. gypseum* (МІК = 1 мкг/мл).

Дослідження антигрибкової активності оксимів 2-алкіл-3-імідазолілхроман-4-онів **2.25** в паралелі з 2-алкіл-3-імід-

азолілхроман-4-онами **26** щодо *C. albicans*, *S. cerevisiae* (дріжджі), *M. gypseum* (дерматофіт) і *A. niger* (цвіль) показало, що оксимування в цілому впливає негативно і сприяє зменшенню активності [26]. Сполуки **2.25** (2-C₄H₉) і **2.25** (2-C₅H₁₁) були активними щодо дріжджів (МІК = 16–64 мкг/мл), а сполуки **2.25** (2-C₂H₅), **2.25** (2-C₄-2-C₆) і **2.25** (2-ізобутил) проявили середню активність щодо *M. gypseum* і *A. niger*, в той час як флуконазол був неактивним (МІК > 64 мкг/мл). Сполука **2.25** (2-ізобутил) не показала активності щодо *C. albicans* і *S. cerevisiae*. Етери оксимів імідазолілхроманонів з феноксиетильним фрагментом **2.33** були протестовані щодо дріжджів (*Candida albicans* і *Cryptococcus gattii*) та нитчастих грибків (*Aspergillus fumigatus* і *Exophiala dermatitidis*) в паралелі з оксимом 3-імідазолілхроман-4-ону **2.20** і референс препаратами флуконазолом та ітраконазолом [30]. Оксим **2.20** виявився неактивним щодо всіх штамів грибків. Усі сполуки **2.33** були неактивні щодо *C. albicans* (МІК > 64 мкг/мл) і показали маргінальну активність щодо нитчастих грибків. У той же час всі сполуки **2.33** показали високу активність щодо *C. gattii* (МІК 0.5–4 мкг/мл), що дозволяє зробити висновок про важливість саме феноксиетильного фрагмента в етері оксиму імідазолілхроманону для прояву селективної антигрибкової активності. Серед досліджуваних сполук найбільшим потенціалом володів аналог **2.33** (R = 3-Cl) з МІК 0.5 мкг/мл, що є в 4–8 разів більш активним, ніж інші галогензаміщені сполуки цієї серії. Сполуку **2.33** (R = 3-Cl) було запропоновано для подальших поглиблених досліджень. Результати цього дослідження виявили нові речовини-лідери для програми з вивчення нових антигрибкових азольних засобів для лікування криптококкової інфекції. Криптококкова інфекція і особливо інфекції, викликані *C. gattii*, викликають небезпечні для життя ускладнення у іммуноослаблених пацієнтів, що призводять до смертельного криптококкозу у пацієнтів після трансплантації органів і є головною причиною смертельного менінгоенцефаліту у пацієнтів зі СНІДом. Більшість *транс*-3-імідазолілзаміщених флаван-4-онів **2.28** і (*Z*)-*транс*-3-імідазолілзаміщених флаван-4-он-оксимів **2.27** мають значну антигрибкову активність щодо тестованих грибків *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. niger* і *M. gypseum*, що дорівнює або

перевершує активність флуконазолу [28, 29]. Модифікація 4-оксогрупи в оксимну, як і замісники у фенільному кільці, сприяли зміні профілю антигрибкової активності, але не поліпшили її. Досліджувані оксими 3-триазолілфлаван-4-онів виявилися неактивними по відношенню до всіх тестованих грибків. Серед серії 3-триазолілфлаван-4-онів кращий профіль активності щодо *C. albicans* і *S. cerevisiae* виявився у флаванону **2.28** (R = 4-F), в 4–6 разів вище, ніж у флуконазолу. Флаванон **2.28** (R = 4-F) був обраний в якості чудового прототипу для подальших пошуків антигрибкових препаратів.

2.6. Противосудомна і антиепілептична активність 3-азолілхроман-4-онів та їх похідних

3-Азолілхроман-4-они **2.21** і **2.24**, оксими **2.20** і етери оксимів імідазолілхроманонів **2.30**, **2.32** були досліджені на протисудомну і антиепілептичну активності, так як їх можна розглядати як конформаційно-закріплені аналоги антиконвульсантів класу (арилалкіл)азолів (лореклезол, нафімідон, дензимол), а також у зв'язку з наявними даними про протисудомну активність хроманів [31, 32].

Якщо серед оксимів 3-азолілхроманонів не було знайдено ефективних сполук, то серед хроманонів **2.21** і **2.24** 7-хлор-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-он і 3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)-хроман-4-он в дозі 5 мг/кг продемонстрували виражену дію по зменшенню судомних нападів і ефективний захист від сильних пентилентетразол-індукованих судомних нападів і смерті [33].

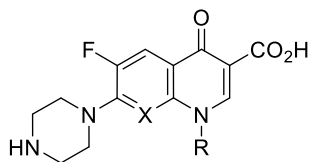
У роботі [34] дві різні фармакологічні моделі, літій-полікарпінова модель епілепсії і пентилентетразоловий кіндлінг, були використані для дослідження як протисудомних так і антиепілептичних властивостей обраних 3-азолілхроман-4-онів **2.21** і **2.24** (7-хлор-3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-он **I**, 3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)хроман-4-он **II**, *транс*-3-(1*H*-імідазол-1-іл)-2-метилхроман-4-он **III**, *транс*-7-хлор-3-(1*H*-імідазол-1-іл)-2-метилхроман-4-он **IV**). Сполуки формули **I** і **II** були недостатньо ефективні в моделі пентилентетразолового кіндлінга, незважаючи

на хороші попередні результати, наведені в роботі [33]. У той же час, усі випробовувані сполуки **I–IV** і особливо сполука **I** (у дозі 10 мг/кг) проявили протисудомну активність (значно відстрочений початок судом, зменшення тривалості нападів) в літій-полікарпінової моделі епілепсії і можуть розглядатися як перспективний і важливий клас сполук у лікуванні епілептичного статусу.

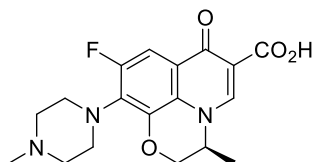
Етери (*Z*)- і (*E*)-оксимів 3-імідазолілхроманонів **2.30**, **2.32** з різними ліпофільними *O*-бензильними групами були випробовувані на протисудомну активність в пентилентетразол-кіндлінговій моделі епілепсії (як хронічної моделі епілепсії) [35]. Найбільш ефективними сполуками з цієї групи виявилися (*Z*)-*O*-(2,4-дихлорбензил)оксими **2.30** (*R* = 7-Cl) і **2.32** (*R* = 7-Cl) в дозі 30 мг/кг на кіндлінгових тваринах. Показано, що введення атома хлору в положення 7 і/або метильної групи у 2-е положення хроманового кільця приводила до посилення ефективності в серії *O*-(2,4-дихлорбензил)оксимів 3-імідазолілхроман-4-онів.

У цьому підрозділі слід згадати і роботи Emami S. та ін. з пошуку ефективних і безпечних антибактеріальних препаратів з широким спектром активності, в тому числі і щодо стійких патогенних мікроорганізмів [36–38]. Відомо, що фторхінолони є одними з найбільш привабливих агентів в лікуванні бактеріальних інфекцій. Наявність замісника піперазинілу в положенні C(7) хінолонового ядра покращує здатність фторхінолонів проникати всередину бактеріальної клітини, тим самим підвищуючи їх активність щодо грамнегативних бактерій і забезпечуючи в деякій мірі грампозитивну активність.

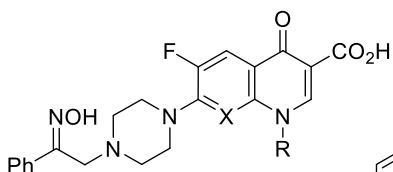
Була запропонована і реалізована наступна стратегія дизайну модифікованих піперазинілфторхінолонів. У положення N(4) пиперазинового кільця відомих антибактеріальних препаратів ряду піперазинілфторхінолонів був введений 2-гідроксиіміно-2-фенілетильний фрагмент і отримані оксими **2.37** [36, 37], а потім створені їх конформаційно закріплені циклічні аналоги **2.38** (схема 2.14). Оксими **2.37** володіли *in vitro* такою ж і більш високою активністю щодо грампозитивних мікроорганізмів (бактерій), ніж вихідні піперазинілфторхінолони.



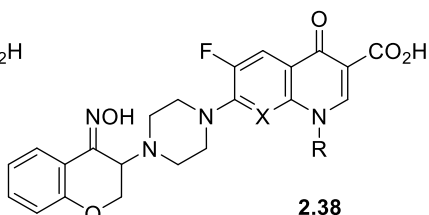
норфлоксацин (R = Et, X = CH);
еноксацин (R = Et, X = N);
ципрофлоксацин (R = *цикло*-Pr, X = CH)



левофлоксацин



2.37



2.38

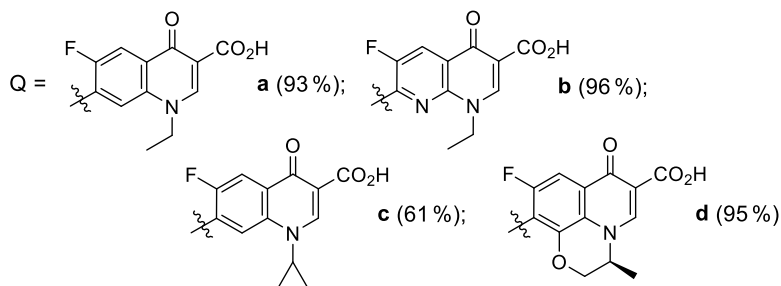
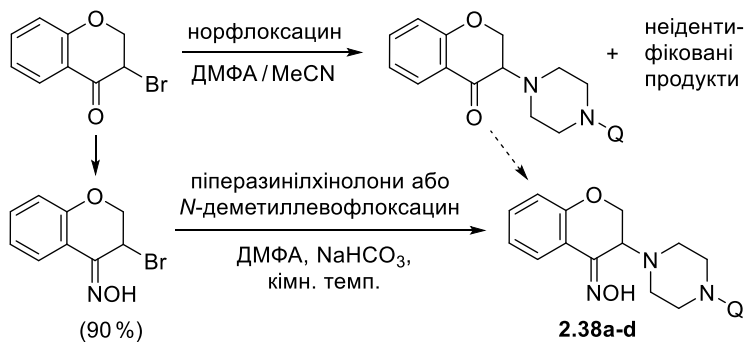
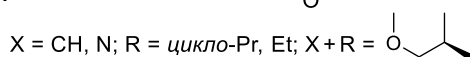


Схема 2.14

Отримувати *N*-(2,3-дигідро-4-гідроксиіміно-4*H*-1-бензопіран-3-іл) піперазинілхінолони **2.38** оксимуванням (2,3-дигідро-4*H*-1-бензопіран-3-іл) піперазинілхінолонів виявилось проблематичним через низькі виходи самих (2,3-дигідро-4*H*-1-бензопіран-3-іл)піперазинілхінолонів у реакції 3-бром-2,3-дигідро-4*H*-1-бензопіран-4-ону з піперазинілхінолонами в ДМФА або MeCN в присутності NaHCO₃. З хорошими виходами *N*-(2,3-дигідро-4-гідроксиіміно-4*H*-1-бензопіран-3-іл)піперазинілхінолони **2.38** отримані альтернативним шляхом – введенням оксимної функціональної групи в кільця бензопірану на першому етапі та наступною реакцією поєднання з піперазинілахінолонами [38] (схема 2.14).

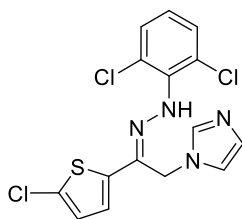
Вивчено активність нових *N*-(2,3-дигідро-4-гідроксиіміно-4*H*-1-бензопіран-3-іл)піперазинілхінолонів **2.38** щодо панелі грампозитивних та грамнегативних бактерій. Всі оксими показали значну антибактеріальну активність відносно грампозитивних бактерій (МІК 0.024-0.78 мкг/мл), причому похідна ципрофлоксацину **2.38с** мала найвищу активність в нецитотоксичних концентраціях, що перевершує активність референс препарату ципрофлоксацину. Як правило, сполуки **2.38a-d** були менш активні, ніж препарати порівняння відносно грамнегативних бактерій.

2.7. Гідразони

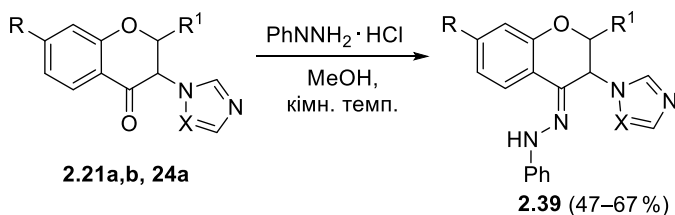
3-азолілхроман-4-онів

Модифікація 3-азолілхроман-4-онів введенням фенілгідразонового фрагмента приводить до структур, які можна розглядати як конформаційно-закріплені або циклічні аналоги антигрибкового препарату зіноконазолу.

При проведенні реакції 3-(1,2,4-триазол-1-іл)хроман-4-ону **2.21b** (схема 2.15) з гідрохлоридом фенілгідразину в киплячому метанолі в присутності слабкої основи Na₂CO₃ фенілгідразон 3-(1,2,4-триазол-4-іл)хроман-4-ону **2.39** отриманий з дуже низьким виходом в суміші з неідентифікованими продуктами реакції, можливо, такими як похідні піразоліну і ациклічні *N*-заміщені гідразини.



зіноконазол



R = H, Cl; R¹ = H, Me;

Het = (a), (b)

Схема 2.15

Фенілгідазони 3-азолілхроман-4-онів **2.39** були отримані в м'яких умовах конденсацією 3-азолілхроман-4-онів **2.21a,b** та **2.24a** з гідрохлоридом фенілгідазину в метанолі при кімнатній температурі. Для каталізу конденсації виявилася достатньою та кількість кислоти, яка присутня в гідрохлориді фенілгідазину [39] (схема 2.15).

Усі гідазони показали *in vitro* хорошу антигрибкову активність щодо *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Microsporium gypseum* (МІК 8-16 мкг/мл), порівнянну з активністю препарату флуконазолу (МІК 8-32 мкг/мл). Введення фенілгідазинового фрагмента в хроманове кільце сприяє збільшенню протигрибкової активності щодо всіх штамів. У той час як 2-метил-3-імідазолілхроман-4-он **2.24a** виявився неактивним щодо *Saccharomyces cerevisiae*, *Microsporium gypseum*, *Aspergillus niger* (МІК > 64 мкг/мл) і проявив слабку активність відносно

Candida albicans, отриманий з нього фенілгідразон **2.39**, показав найвищі результати як ліки подібна речовина антигрибкової дії та запропонований в якості сполуки-лідера противогрибкового профілю в подальших дослідженнях. Порівняння значень МІК гідразону триазолілхроманону **2.39** з його *O*-бензилоксиминоаналогом показує, що заміна *O*-бензилоксиминої частини на гідразоновий фрагмент може збільшити противгрибкову активність. У разі імідазольних похідних **2.39** їхні *O*-бензилоксимино-аналоги мають кращий профіль противгрибкової активності.

Хиля В.П. та ін. вивчали поведінку 7-метокси-3-(2-хіноліл)хроман-4-ону **2.40** у реакціях з нуклеофільними реагентами [40] (схема 2.16). Слід зазначити, що реакції з хлоргідратом гідроксиламіну і гідразин-гідратом проходили в більш жорстких умовах (піридин, 120–130°C) в порівнянні з 3-азолілхроман-4-онами (спирт, кімнатна температура).

З огляду на той факт, що атака нуклеофіла в цих реакціях можлива як по карбонільній групі, так і по С(2) положенню хроманового кільця для достовірного визначення, яка з альтернативних структур була отримана – **2.41** або **2.42** при оксимуванні і **2.43** або **2.44** в реакції з гідразин-гідратом – були виміряні двовимірні спектри COSY, NOESY, а також спектри гетероядерної $^1\text{H}^{13}\text{C}$ кореляції HMQC і HMBC.

На підставі даних ЯМР-експериментів було зроблено висновки, що продукт реакції оксимування має будову оксиму 7-метокси-6-етил-3-(2-хіноліл)хроман-4-ону **2.41** (78 %), з домішкою відповідного ізоксазоліну **2.42** (5–7%), зафіксованої в спектрі HMBC. Спільне застосування гомоядерної і гетероядерної кореляційної спектроскопії дозволило достовірно визначити і структуру продукту реакції з гідразин-гідратом як похідну піразоліну **2.44** (70 %). Отриманий результат узгоджується з результатами, отриманими Kallay F. та співавторами [41] про переважне утворення в кислому середовищі гідразону флаванону, а в присутності основи – утворення похідної піразоліну і похідних 2-гідроксихалкону.

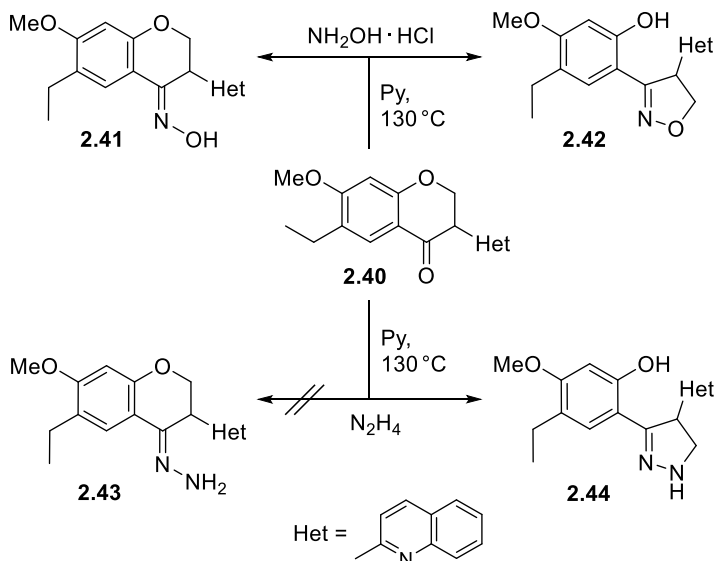


Схема 2.16

2.8. Інші модифікації азагетарилхроманонів

З метою розширення арсеналу досліджуваних речовин і для оцінки впливу мінімальних структурних змін на активність нові похідні в досліджуваних серіях 3-азагетарилхроман-4-онів отримували модифікуванням замісників або введенням нових замісників в бензенове кільце вихідного хроманону. Так, наприклад, бромопохідні 3-імідазолілхроман-4-онів отримували бромуванням бромом в присутності надлишку AlCl_3 , похідні з гідроксильною групою були отримані з відповідних метоксианалогів реакцією з концентрованою HBr [6]. Найрізноманітніші варіанти такого роду модифікацій є в описах патентів [7–9].

Невеликі кількості 3-(1*H*-імідазол-1-іл)-3-гідроксиметилхроман-4-онів **2.45** були отримані в результаті дії формальдегіду на заміщені 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-они **2.21** [5] (схема 2.17).

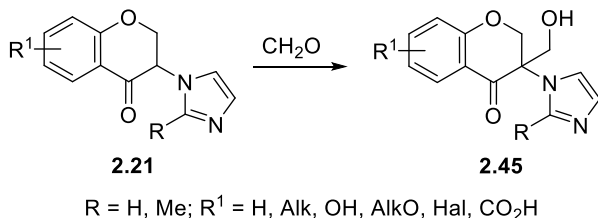


Схема 2.17

Метилування ізомерних 7-метокси-3-(піридин-3-іл)- і 7-метокси-3-(піридин-4-іл)хроман-4-онів з утворенням 7-метокси-3-метил-3-піридилхроман-4-онів **2.19a, b** здійснено при кип'ятінні в ТГФ з LDA і метилйодидом [12] (*схема 2.5*).

У результаті бромовання 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хроман-4-ону **2.21** бромом в оцтовій кислоті з подальшим дегідробромованням у піридині з виходом 68% отримано 3-(1*H*-імідазол-1-іл)хромон **2.4** [42] (*схема 18*).

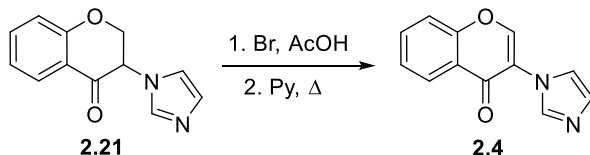


Схема 2.18

Хиля В.П. та співавтори спостерігали часткову конверсію 7-метокси-3-(2-хіноліл) хроман-4-ону **2.40** у 7-метокси-3-(2-хіноліл)хромон при спробі ацилювання енольного гідроксилу сполуки **2.40** оцтовим ангідридом в піридині при кімнатній температурі. Ацилювання в цих умовах не відбулося і з реакційної суміші було виділено вихідний хромон-4-он **2.40** і 20% 7-метокси-3-(2-хіноліл)хромону.

На закінчення хочеться відзначити, що хімічний і біологічний потенціал 3-азагетарилхроман-4-онів та їх похідних далеко не розкритий і, поза всяким сумнівом, ці сполуки є важливими інтермедіатами і цікавими будівельними блоками в дизайні і синтезі нових сполук з комплексом корисних властивостей.

Література до розділу 2

1. Feit P.W. *Acta Chem. Scand.* **1964.** 18(10). 2401.
2. Butler T.W. (Pfizer Inc.). Патент США WO 1991012005 A.
3. Chenard B.L., Bulter T.W. (Pfizer Inc.). Патент США 6046213.
4. Butler T.W. (Pfizer Inc.). Патент США 5356905.
5. Cozzi P., Mongelli N., Pillan A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984.** 21. 311.
6. Cozzi P., Branzoli U., Lovizolo P.P., *et al.* *J. Med. Chem.* **1986.** 29. 404.
7. Cozzi P., Mongelli N., Pillan A., *et al.* (Farmitalia Carle Erba S.p.A.). Патент США 4342775.
8. Cozzi P., Carganico G., Pillan A., Branzoli U. (Farmitalia Carle Erba S.p.A.). Патент США 4602022.
9. Cozzi P., Carganico G., Severino D. *et al.* (Farmitalia Carlo Erba S.R.L.). WO 8908646 (for US only).
10. Cozzi P., Faucelli D., Severino D., *et al.* Patent WO 9209582.
11. Faucelli D., Chian A., Cozzi P., *et al.* *J. Enzyme Inhib.* **1994.** 8(3). 159.
12. Chugai Seiyaku Kabashihi Kaisha. Patent US 6645951 B1.
13. Relly G.E., Heaton A., Faragalla J., Bremner J. (Novogen Research PTY LTD). Patent WO 2004/039793 A1.
14. Kopczachi P., Wosko M., Walczak J., Walczynski K. (Polfarmex S.A.). Patent WO 2015/047113 A1.
15. Lauter J.C., Zhihua S., Fiordeliso J. Patent US 2006/40917 A1.
16. Ji H., Zhang W., Zhou Y., *et al.* *J. Med. Chem.* **2000.** 43. 2493.
17. Rane D.F., Fishman A.G., Pike R. E. *Synthesis.* **1984.** 8. 694.
18. Grigy R., Liu A., Shaw D., *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2000.** 41. 7125.
19. Rossi R., Carpita A., Pazzi P., *et al.* *Tetrahedron.* **1999.** 55. 11343.
20. Tuncbilek M., Bozdog O., Ayhan-Kilcigil G., *et al.* *Arzneim.-Forsch.* **1999.** 49. 853.
21. Emami S., Shafiee A. *Heterocycles.* **2001.** 55(11) . 2059.
22. Emami S., Falahati M., Banifatemi A., *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2004.** 12. 3971.
23. Emami S., Falahati M., Banifatemi A., *et al.* *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002.** 7. 318.

24. Emami S., Falahati M., Banifatemi A., Shafiee A. *Bioorg. Med.Chem.* **2004**. 12. 5881.
25. Emami S., Shafiee A. *Tetrahedron*. **2005**. 61. 2649.
26. Emami S., Banipoulad T., Irannejad H., et al. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**. 29(2). 263.
27. Emami S., Shojapour S., Faramarzi M.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**. 66. 480
28. Emami S., Foroumadi A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**. 342. 541.
29. Emami S., Behdad M., Foroumadi A., et al. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**. 73. 388.
30. Babazadeh-Qazijahani M., Badali H., Irannejad H., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**. 76. 264.
31. Arnold A., Merini L., Quadri M.L., et al. *Farmaco* **1991**. 46. 629
32. Arnold A., Bonsignori A., Melloni P., et al. *J. Med. Chem.* **1990**. 33. 2865
33. Emami S., Kebriaeezadeh A., Zamani M.J., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**. 16(7) . 1803.
34. Kebriaeezadeh A., Emami S., Ebrahimi M., et al. *Biomed. Pharmacoth.* **2008**. 62. 208.
35. Emami S., Kebriaeezadeh A., Ahangar N., Khorasani R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**. 21. 655.
36. Foroumadi A., Ghdsi S., Emami S., Najjari S., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**. 16. 3499.
37. Foroumadi A., Emami S., Mansouri S., Javidnia A., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**. 42. 985.
38. Emami S., Foroumadi A., Samadi N., et al. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**. 342. 405.
39. Ayati A., Falahati M., Irannejad H., Emami S. *J. Pharm. Sci.* **2012**. 20. 46.
40. Горбуленко Н.В., Хиля В. П., Туров О. В., Клименко М.В., Тези доп. XXI Українська конференція з органічної хімії, 1–5 жовтня 2007, Чернігів, с. 134.
41. Kallay F., Janzso G., Koczor I. *Tetrahedron*. **1967**. 23. 4317.
42. Cozzi P., Pillan A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**. 22. 441.

Розділ 3

ХРОМОНИ, АНЕЛЬОВАНІ ПО ЗВ'ЯЗКУ C(7)–C(8) 5–7-ЧЛЕННИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Система хромону (бензо- γ -пірону) входить до складу молекул багатьох широко представлених в рослинах сполук, в першу чергу флавонів, ізофлавонів, а також їх похідних, анельованих по зв'язку C(7)–C(8) хромонового фрагмента: фууро[2,3-*h*]-хромонів, пірано[2,3-*f*]хромонів та деяких алкалоїдів. Деякі синтетичні аналоги, що містять азольний або азиновий цикл замість фуранового або піранового, проявляють більш високу біологічну активність, а в окремих випадках, така заміна може повністю змінювати фармакологічний профіль сполук [1]. Вище наведене визначило зміст розділу 3, в якому розглянуті роботи, присвячені синтезу хромонів, анельованих по зв'язку C(7)–C(8) п'ятичленними (підрозділ 3.1), шестичленними (підрозділ 3.2) та семичленними гетероциклами (підрозділ 3.3), а також наведені відомості про біологічну активність виділених з природних джерел сполук та їхніх синтетичних аналогів.

3.1. Синтез хромонів, конденсованих по зв'язку C(7)–C(8) з п'ятичленними гетероциклами

3.1.1. Фууро[2,3-*h*]хромони

Відомо два підходи побудови системи фууро[2,3-*h*]хромону: анелюванням фуранового циклу по зв'язку C(7)–C(8) хромону та анелюванням циклу γ -пірону по зв'язку C(4)–C(5) бензофурану.

Синтез різноманітних фууро[2,3-*h*]хромонів, використовуючи перший підхід, реалізується через перегруповання по Кляйзену 7-(3-алкенілокси)хромонів у 8-(2-алкеніл)-7-гідроксихромони з подальшими перетвореннями останніх [2–12]. Зазначене перегруповання здійснюється у *N,N*-диметиланіліні (ДМА) [13] або

хіноліні [14]. Особливості процесу, що веде до утворення фу-ро[2,3-*h*]хромонів з різноманітними замісниками у фурановому циклі, а також, перетворення отриманих продуктів розглянуті в роботі [4]. Показано, що при нагріванні 7-(3-феніл-2-пропенілокси)ізофлаво-ну **3.1** протягом 8 год у ДМА утворюється про-дукт перегрупування **3.2** (вихід 70%), а нагрівання вже протягом 12 годин приводить до суміші сполуки **3.2** (25%) і нерозчинного у лузі заміщеного 8,9-дигідро-7*H*-фу-ро[2,3-*h*]хромону **3.3** (40%) (схема 3.1). Дегідруванням останнього (тут і далі умови реакції наведені на схемі 3.1) був отриманий фурохромон **3.4** (36%). У випадку 2-метилзаміщеного ізофлаво-ну **3.5** при нагріванні в ДМА був отриманий не аналог сполуки **3.2**, а продукт його ізо-меризації по 7-алкенільному заміснику **3.6** (20%) та дигідро-фурохромон **3.7** (60%).

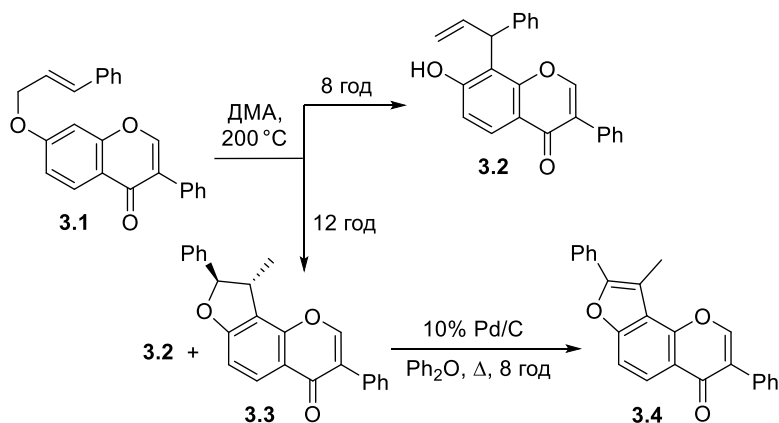
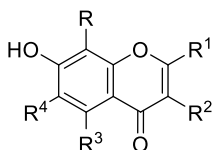
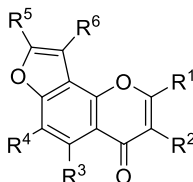
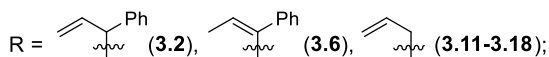


Схема 3.1

Виходячи з 8-алкеніл-7-гідроксихромонів **3.2** та **3.6** шляхом ряду перетворень по алкенільному заміснику були синтезовані фурохромони **3.8–3.10** [4]. Детальний постадійний опис синтезу фурохромонів **3.8–3.10** та **3.19–3.26**, що були отримані з 7-(алкенілокси)хромонів – похідних алілового спирту або 2-бутенолу, наведений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Синтез фурохромонів 3.8–3.10, 3.19–3.26
з 8-алкеніл-7-гідроксихромонів 3.2, 3.6, 3.11–3.18**

**3.2, 3.6, 3.11–3.18****3.8-3.10, 3.19–3.26**

R¹ = H, R² = Ph (3.2, 3.8, 3.9); R¹ = Me, R² = Ph (3.6, 3.10, 3.12, 3.20);
 R¹ = Ph, R² = H (3.11, 3.17, 3.19, 3.25); R¹ = C₆H₄OCH₂Ph-4, R² = H (3.13, 3.21);
 R¹ = C₆H₃(OCH₂O)-3,4, R² = H (3.14, 3.22); R¹ = C₆H₄OMe-4, R² = OMe (3.15, 3.23);
 R¹ = Ph, R² = OMe (3.16, 3.24); R¹ = R² = Me (3.18, 3.26);
 R³ = R⁴ = H (3.2, 3.6, 3.8–3.12, 3.15–3.20, 3.23–3.26); R³ = H, R⁴ = OMe (3.13, 3.21);
 R³ = OMe, R⁴ = H (3.14, 3.22); R⁵ = R⁶ = H (3.21–3.25); R⁵ = H, R⁶ = Ph (3.9),
 R⁵ = Me, R⁶ = Ph (3.8, 3.10); R⁵ = Me, R⁶ = H (3.19, 3.20, 3.26)

Хро- мон	Фу- рохромон	Стадії синтезу *	Поси- лання
3.2	3.8	1. Циклізація з подальшою ізомеризацією: 48 % HBr, кип'ятіння у AcOH 8 год (55 %) 2. Дегідрування над 10 % Pd/C, кип'ятіння у Ph ₂ O, 18 год (43 %)	[4]
3.2	3.9	1. Окиснення: OsO ₄ у EA, 15 хв; K ₂ CO ₃ 3 год (29 %) 2. Циклізація: ПФК, 200 °С, 2 год (32 %)	[4]
3.6	3.10	1. Приєднання HBr та циклізація: 48 % HBr, кип'ятіння у льодяній AcOH, 8 год (50.5 %)	[4]
3.11	3.19 **	1. Циклізація солі Na 3.11: [Pd(CN) ₂ PdCl ₂]; бензен, 20 °С, ~0.5 год; кип'ятіння 2 год (80 %)	[5]

		II. 1. Приєднання HBr: 48 % HBr, кип'ятіння у MeOH 8 год 2. Циклізація: при 90 °C у Py, 3 год 3. Дегідрування 10 % Pd/C, кип'ятіння у Ph ₂ O, 5 год Загальний вихід 30 %	
3.12	3.20	1. Приєднання HBr: 48 % HBr, кип'ятіння у льодяній AcOH, 8 год (62 %) 2. Циклізація: K ₂ CO ₃ , кип'ятіння в ацетоні 6 год (51 %) 3. Дегідрування <i>N</i> -бромосукцинімідом, Vz ₂ O ₂ , кип'ятіння у CCl ₄ 45 хв (63 %)	[6]
3.13	3.21	1. Окиснення: OsO ₄ , KIO ₄ , перемішування 2 год у суміші EA–H ₂ O, 1 : 1 2. Циклізація: ПФК, кипляча водяна баня, 30 хв Загальний вихід 8 %	[7]
3.14	3.22	Аналогічно сполуці 3.21. Загальний вихід 8 %	[8]
3.15	3.23	Аналогічно сполуці 3.21. Загальний вихід 13 %	[9]
3.16	3.24	1. Озонування: у 150 мл/хв 4 % HCO ₂ H, O ₃ , потік, 10 °C, 20 хв 2. Відновлення: 10 % Pd/C, 20 °C 3. Циклізація: H ₃ PO ₄ , 120 °C, 15 хв (42 %)	[10]
3.17	3.25	1. Озонування: O ₃ 2. Відновлення: Pd/C 3 Циклізація ПФК. Вихід не зазначений	[11]
3.18	3.26	Окиснювальна циклізація. PdCl ₂ (PhCN) ₂ (1 ммоль/1 ммоль 3.18), перемішування у бензені, ~20°C, 30 хв (95 %)	[15]

* у дужках зазначені виходи на окремій стадії;

** наведені два варіанти синтезу сполуки 3.19 – I і II

Виходи цільових фурохромонів в більшості випадків є низькими, що, в першу чергу, пов'язано з невисокими виходами продуктів на окремих стадіях (таблиця 3.1). Найбільш ефективним є застосування комплексів паладію: окиснення вихідного алкєну **3.18** з одночасною циклізацією фурохромон **3.26** був отриманий з виходом 95 %.

Методи синтезу фуро[2,3-*h*]хромонів з використанням в якості вихідних сполук похідних алілового спирту або його заміщених типу **3.1**, що були розглянуті вище, також застосовуються та для аналогічних похідних пропаргілового спирту з тією лише відмінністю, що алєни – продукти перегрупування Кляйзєна 7-(2-пропінілокси)хромонів **3.27a,b**, – без виділення циклізуються у фуро[2,3-*h*]хромони **3.28a,b** [16, 17] (схема 3.2).

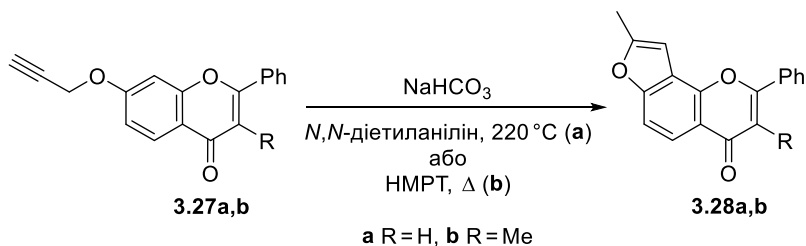


Схема 3.2

Також описані інші шляхи анелювання фурановим циклом системи 7-гідроксихромону, що представлені нижче на прикладах синтезу сполук **3.29** [18, 19] і **3.30a,b** [20] (схема 3.3).

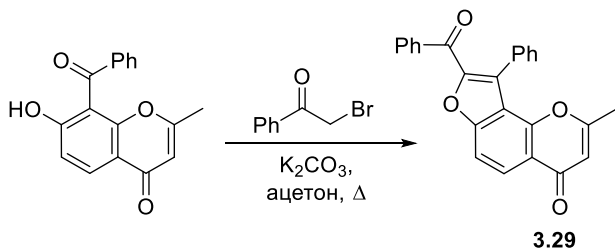


Схема 3.3

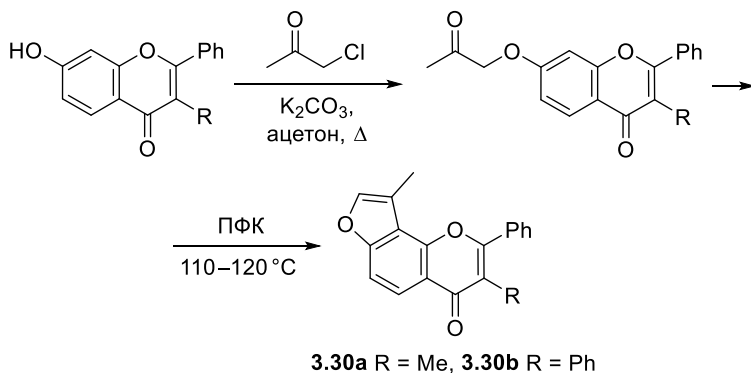


Схема 3.3 (закінчення)

Нарешті, фурановий цикл може бути анельований до хромонового кільця шляхом алкілування 7-гідрокси-8-ацилхромонів естерами бромооцтової та бромомалонової кислот [21–24] з подальшою внутрішньомолекулярною конденсацією за активованою метиленою групою у 7-алкоксипохідних з 8-ацильним замісником, що показано на прикладах синтезу сполук **3.31a,b** [25, 26], **3.24**, **3.32** [27–31] (схема 3.4).

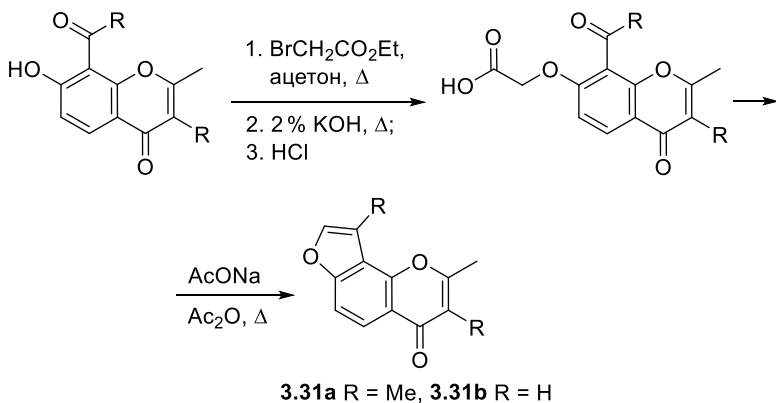


Схема 3.4

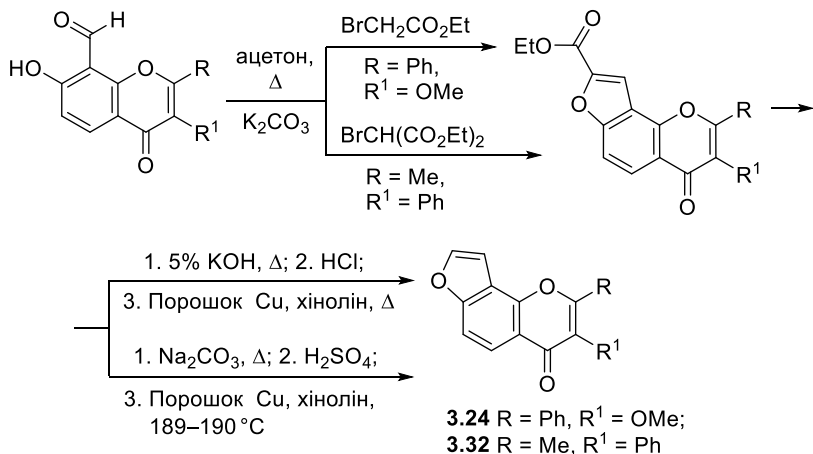


Схема 3.4 (закінчення)

Синтез фуру[2,3-*h*]хромонів з використанням другого підходу був реалізований, виходячи з 5-ацетил-4-гідроксибензофурану **3.33** [32] або 4-гідрокси-5-метоксикарбонілбензофурану **3.34** [32–34], до яких по зв'язку C(4)–C(5) добудовують γ -піроновий цикл шляхом ряду перетворень за участю замісника у 5-му положенні.

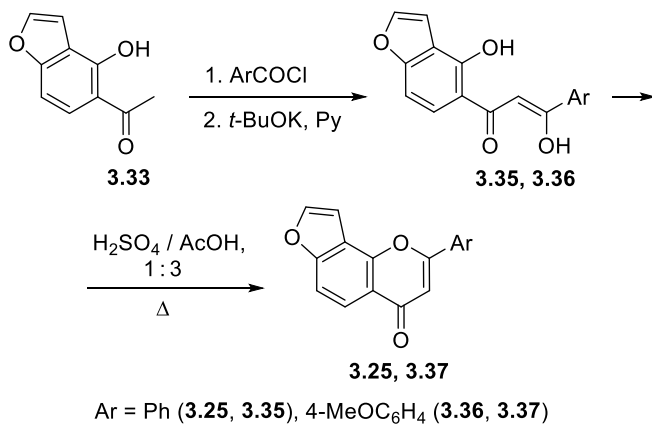


Схема 3.5

Так ацилюванням бензофурану **3.33** отримані халкони **3.35**, **3.36**, циклізація яких сумішшю сірчаної і оцтової кислот (1:3) веде, відповідно, до утворення природного фууро[2,3-*h*]флавоу – ланцеолатину В (lanceolatin В) **3.25** (вихід 92 %) та метилового етеру ізопонгаглаболу (isopongaglabol methyl ether) **3.37** (вихід 94 %) [35] (схема 3.5).

Для циклізації 5-ацил-4-гідроксибензофуранів **3.38**, **3.39** у фуорохромони **3.40**, **3.41**, відповідно, були використані реакція Костанецького-Робінсона в першому випадку та етилформіатний метод – у другому [36] (схема 3.6).

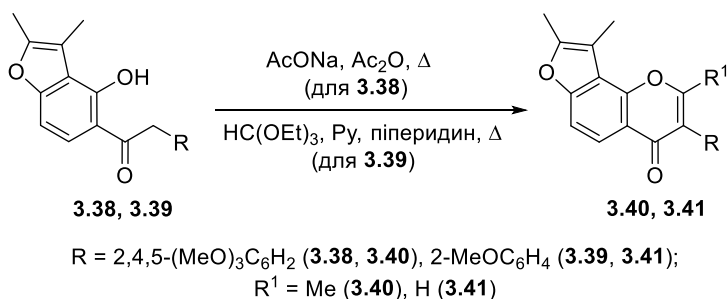


Схема 3.6

Анелюванням бензофурану **3.34** за Штрандтманом шляхом взаємодії проміжного β -кетосульфоксиду **3.42** з різними бензальдегідами, синтезовані фууро[2,3-*h*]флавоу, вилучені раніше з природних джерел: **3.25** – ланцеолатин В [32, 33, 35], **3.31b** – метиловий етер ізопонгаглаболу [32, 35], **3.43** – ізопонгаглабол [32], **3.44** – понгаглаброн (pongaglabrone) [32], **3.45** – мілетокаліксин С (millettocalyxin С) [34], **3.46** – понгол (pongol) [32] (схема 3.7).

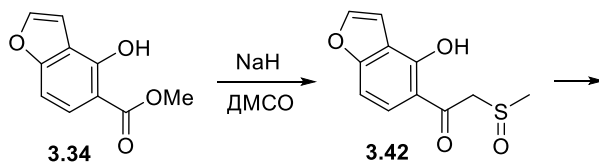
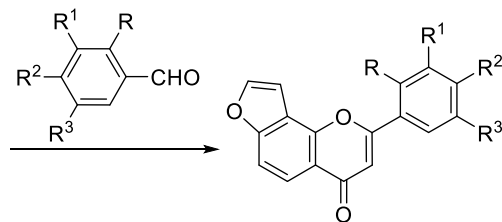


Схема 3.7



3.25, 3.37, 3.43-3.46

3.25, 3.37, 3.43: $R = R^1 = R^3 = H$; **3.25:** $R^2 = H$; **3.37:** $R^2 = OMe$, **3.43:** $R^2 = OH$;
3.44: $R = R^3 = H$, $R^1 + R^2 = OCH_2O$; **3.45:** $R = R^3 = OMe$, $R^1 = R^2 = H$;
3.46: $R = R^2 = R^3 = H$, $R^1 = OH$

Схема 3.7 (закінчення)

3.1.2. Піроло- і тієнохромони

Побудова системи пірано[2,3-*e*]індол-4(7*H*)-ону і тієно[2,3-*h*]хромону здійснюється тими ж двома шляхами, описаними вище в розділі 3.1.1: анелюванням пірольного або тієфенового циклу до хромонового кільця або анелюванням циклу γ -пірону до індолу або бензотієфену.

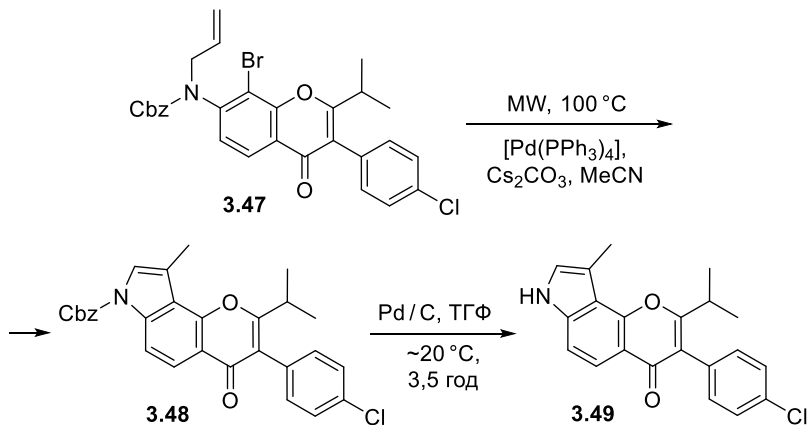


Схема 3.8

Так, виходячи з 7-амінохромону [37] дією NBS з подальшою обробкою фосгеном і бензиловим спиртом, а потім алілбромідом, синтезована сполука **3.47**, яка під дією мікрохвильового опромінення у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію була введена в реакцію внутрішньомолекулярного крос-сполучення, що дозволило анелювати пірольний цикл до ядра хромону. Зняттям захисної групи в проміжному продукті **3.48** був одержаний цільовий 9-метилпірано[2,3-*e*]індол-4(7*H*)-он (**3.49**) [37] (схема 3.8).

Для синтезу похідних піроло- та тіснохромонів, реалізуючи другий підхід, використали 1-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-он (**3.50**) і тетрагідробензо[*b*]тіофен-4-он (**3.51**). Виходячи з кетонів **3.50**, **3.51** були синтезовані 5-метоксикарбоніл-4-гідроксi-N-метиліндол **3.52** та його тіааналог **3.53**, відповідно, які за методом Штрандтмана далі були перетворені на гетероаналоги фурофлавонів **3.54**, **3.55** [1] (схема 3.9).

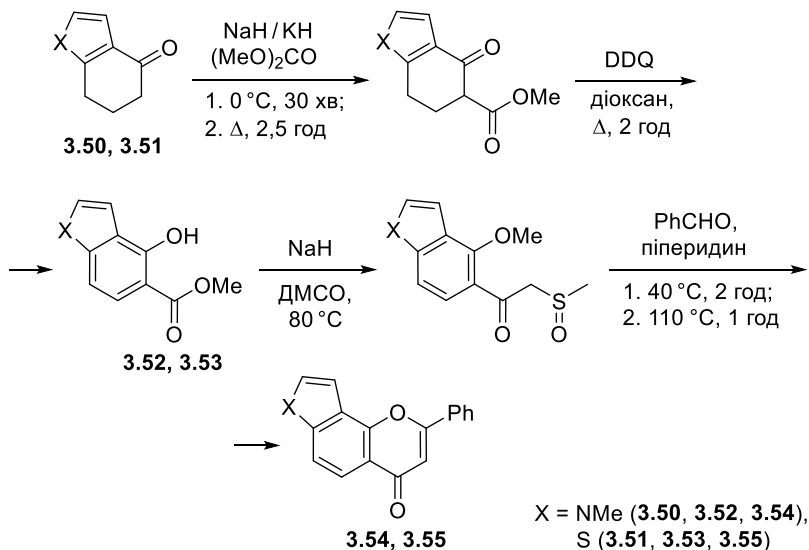
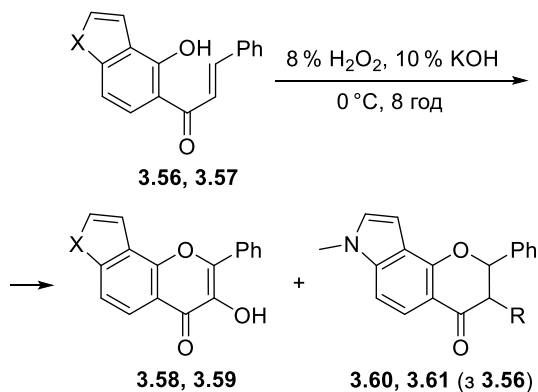


Схема 3.9

Для синтезу відповідних анельованих флавонолів часто використовують реакцію Алгара – Фліна – Оямади (окиснювальна

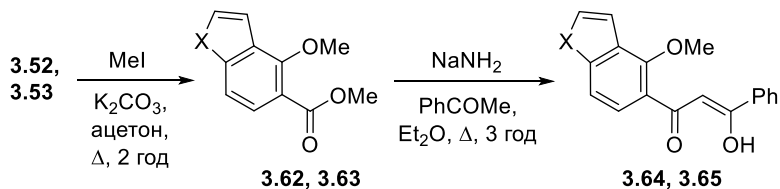
циклізація халконів). Взаємодія халконів **3.56**, **3.57** з пероксидом водню в лужному середовищі веде до утворення флавонолів **3.58**, **3.59** (вихід 30 %), а у випадку похідної *N*-метиліндолу **3.56** утворюється незначна кількість флаванону **3.60** (вихід 3 %) і флаванолу **3.61** (вихід 5 %) [1] (схема 3.10).



X = NMe (**3.56**, **3.58**), S (**3.57**, **3.59**); R = H (**3.60**), OH (**3.61**)

Схема 3.10

Алкілюванням вільної гідроксильної групи індолу **3.52** або його тіааналога **3.53** з подальшою обробкою продуктів **3.62**, **3.63** амідом натрію та ацетофеноном у сухому етері одержують відповідні β -гідроксихалкони **3.64**, **3.65** [1] – попередники хромонів (схема 3.11).



X = NMe (**62**, **64**), S (**63**, **65**)

Схема 3.11

3.1.3. Хромони, анельовані діоксольним циклом

Система з анельованим діоксольним циклом до ядра хромону по грані C(7)–C(8) зустрічається у деяких природних флавоноїдах, таких як гранулозин (granulosin) **3.66a** (рис. 3.1) з *Galipea granuloza* [38], баусплендин (bausplendin) **3.67a** з *Bauhinia shiendens* [39], максимаізофлавонон А **3.68** [40] та 7,8-метилendioкси-4'-метоксиізофлавонон **3.69** з *Indigofera linnaei* [41].

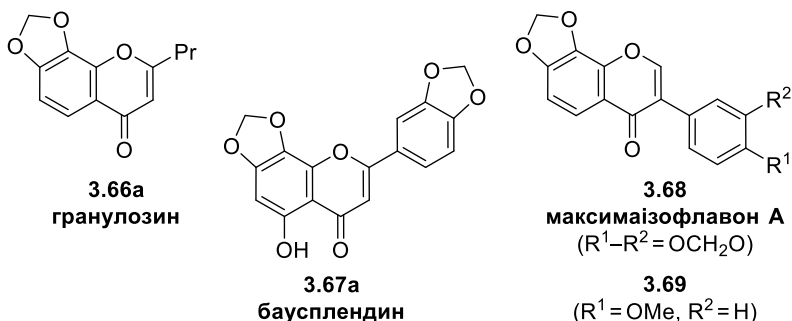
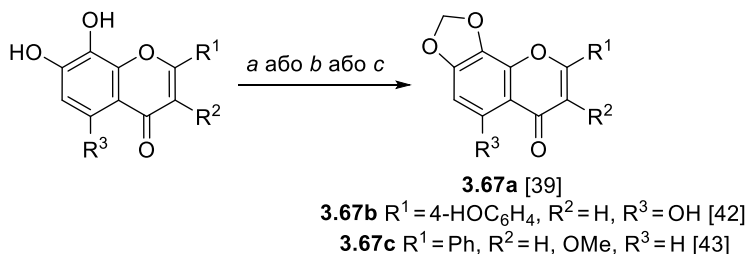


Рис. 3.1

Похідні цієї системи синтезували двома шляхами: побудовою діоксольного циклу на основі 7,8-дигідроксихромону та побудовою γ -піронового циклу до похідних бензодіоксолу.

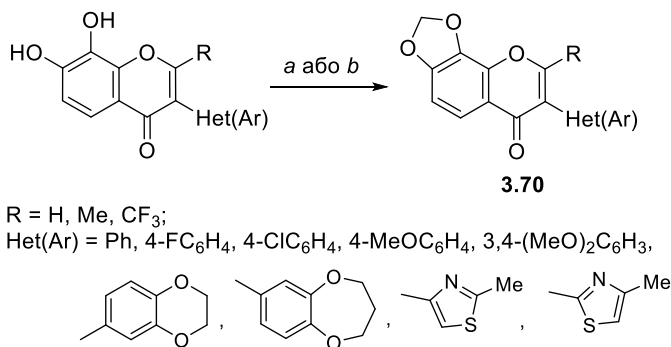


a: $CH_2I_2, Na_2CO_3, DMSO, 8,5 \text{ год}, 50-60^\circ C$; b: $CH_2Br_2, KF, DMFA, 1,5 \text{ год}, 120^\circ C$; c: метиленсульфат, K_2CO_3 , ацетон, 20 год, Δ

Схема 3.12

За першим підходом 7,8-метилендіоксифлавонон: бауспендин **3.67a** та його аналоги **3.67b,c**, – було синтезовано з відповідних 7,8-дигідроксифлавононів при алкілюванні дийодометаном [39], дибромометаном [42] або метиленсульфатом [43] в ДМСО [39], ДМФА [42] або ацетоні [43] в присутності неорганічної основи: Na_2CO_3 [39], K_2CO_3 [43] або KF [42] (схема 3.12).

Для синтезу 7,8-метилендіоксиізофлавононів та їх тiazольних аналогів **3.70** алкілювання відповідних 7,8-дигідроксихромонів проводили дийодо- [44, 45] та дибромометаном [40, 46, 47] у присутності поташу. При нагріванні вказаних компонентів у ацетоні або діоксані час проходження реакції становив 36 год [44] та 15 год [40], відповідно. При використанні в якості розчинника ДМФА [40, 46, 47] або його суміші з ацетоном [45] спостерігалось скорочення часу реакції до 1,5–2 год та підвищення виходу цільових продуктів (схема 3.13).



a: CH_2I_2 , K_2CO_3 , ацетон, 36 год, Δ [44, 45];
b: CH_2Br_2 , K_2CO_3 , ДМФА, 1,5–2 год
 або діоксан, 15 год, 80–90 °С [40, 46, 47]

Схема 3.13

Алкілюванням природного хромону ретузину (retusin) **3.71** α,α -дихлородифенілметаном одержано дифенільну похідну **3.72** [48] (схема 3.14).

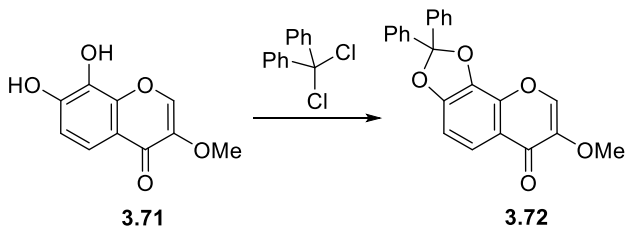


Схема 3.14

Гранулозин **3.66a** та його аналоги **3.66b-e** були синтезовані, використовуючи другий підхід. Перший етап синтезу включав утворення похідної діоксолану **3.73** шляхом регіоселективного алкілювання 2',3',4'-тригідроксиацетофенону **3.74** (схема 3.15), використовуючи бромохлорометан у присутності карбонату цезію. При обробці 2'-гідрокси-3',4'-(метилендіокси)ацетонфенону **3.73** двома еквівалентами етилату натрію в етанолі утворюється енолят, який при взаємодії з естерами карбонових кислот приводив до суміші, що за даними ^1H ЯМР спектроскопії, складалася з відповідних енолів **3.75** та їх циклічних похідних **3.76**. Обробка цих сумішей оцтовою кислотою з додаванням сірчаної кислоти давала 7,8-метилендіоксихромони **3.66a-e** з виходами 58–85 % [38].

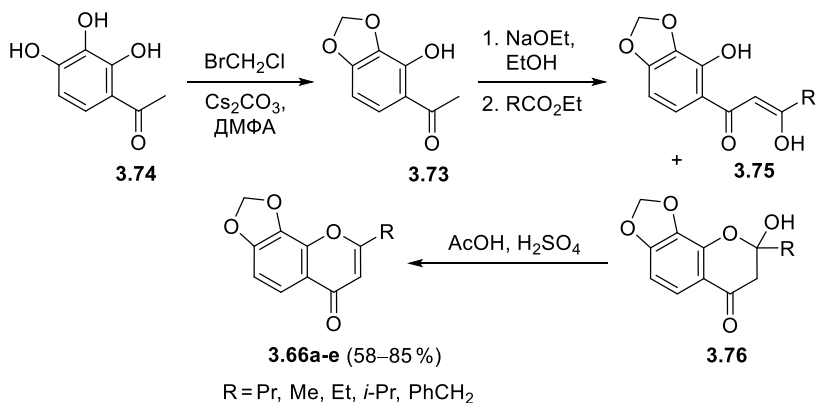


Схема 3.15

Шляхом окиснювальної циклізації халконів **3.77**, одержаних з ацетофенону **3.73** та бензальдегідів, синтезовані природні 7,8-метилendioксифлавори **3.78** [41, 49, 50] (схема 3.16).



Схема 3.16

Суміш 7,8-метилendioксиізофлаворів **3.79**, **3.80** була отримана виходячи з легкодоступних метаболітів рослин із насіння кропу та петрушки [51] (схема 3.17). Реакційна послідовність включає перетворення ключових проміжних епоксидів **3.81** на відповідні β -кетואльдегіди **3.82**, з наступною циклізацією їх Cu(I) у цільові 7,8-метилendioксиізофлавори (загальний вихід 22 %).

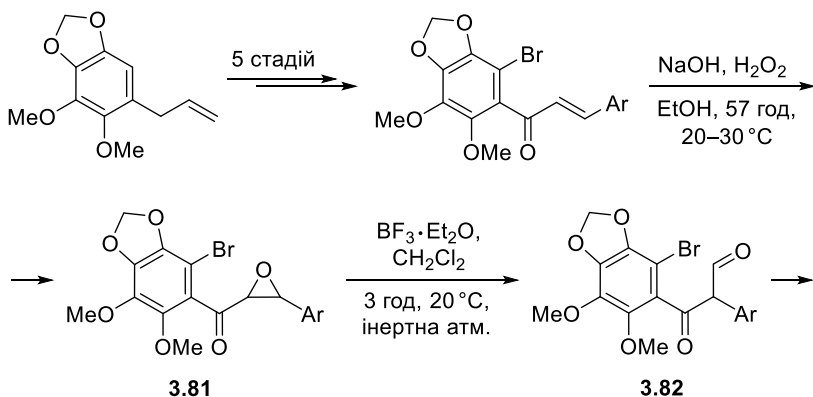


Схема 3.17

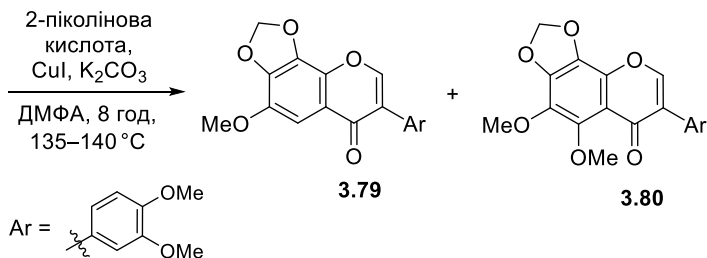


Схема 3.17 (закінчення)

7,8-Метилendioксиізофлаво́ни (**3.83**) та їх гомоанало́ги (**3.84**) також можна одержати при формілюванні дезоксибензоїнів (**3.85**) та гомоаналогів (**3.86**), яке супроводжується замиканням γ-піронового циклу, що відображено на схемі 3.18 [52, 53].

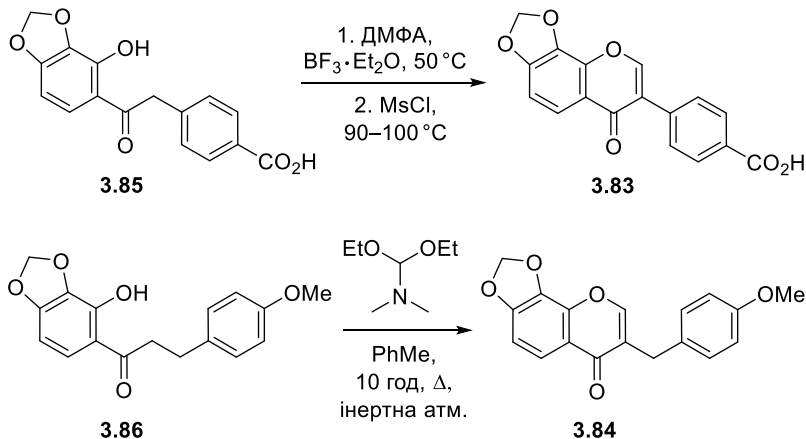


Схема 3.18

У роботі [54] описано синтез 5-гідрокси-2-метил-7,8-метилendioкси-4'-метоксиізофлаво́ну **3.87** за першим підходом та його перетворення на 5-метокси-7,8-метилendioкси-4'-метоксиізофлаво́н **3.88** з використанням другого шляху (схема 3.19).

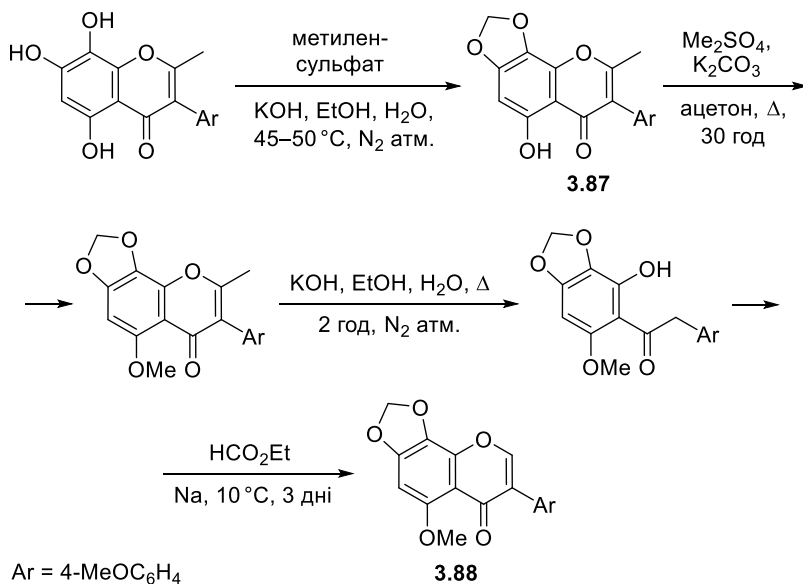


Схема 3.19

3.1.4. Хромони, анельовані азольними циклами

Синтез хромонів, анельованих азольними гетероциклами, базується на принципі добудови азольного гетероциклу до хромонного кільця [37].

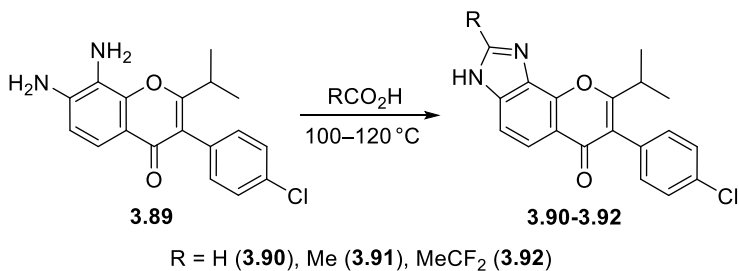


Схема 3.20

При нагріванні 7,8-діаміноізофлавону **3.89** з мурашиною кислотою були отримані незаміщений по імідазольному кільцю хромено[7,8-*d*]імідазол-6(3*H*)-он **3.90** та його таутомер – хромено[7,8-*d*]імідазол-6(1*H*)-он [37]. Використання в цій реакції оцтової або 2,2-дифлуоропропіонової кислот дозволило отримати продукти з різними замісниками в положенні 2 зазначеної системи **3.91**, **3.92** [37] (схема 3.20).

Анелювання піразольного циклу до хромонової системи було здійснено в дві стадії з 8-ацетил(форміл)-7-гідроксихроمونів **3.93**, **3.94**. Останні сполуки через естери мезитиленсульфокислоти **3.95**, **3.96** в умовах реакції нуклеофільного заміщення за участю гідрозину гідрату дають, відповідно, заміщений та незаміщений за положенням 9 пірано[2,3-*e*]індазол-4(7*H*)-он **3.97** і **3.98** [37] (схема 3.21).

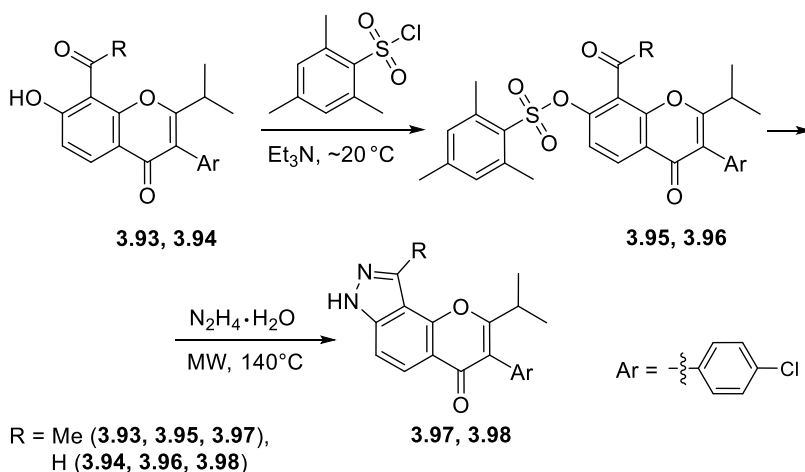


Схема 3.21

Обробкою 7,8-діамінохромону **3.89** нітритом натрію у водному розчині оцтової кислоти була реалізована побудова триазольного циклу до хромонової системи з утворенням 8-(2-пропіл)-7-(4-хлорофеніл)хромено[7,8-*d*][1,2,3]триазол-6(3*H*)-ону **3.99** [37] (схема 3.22).

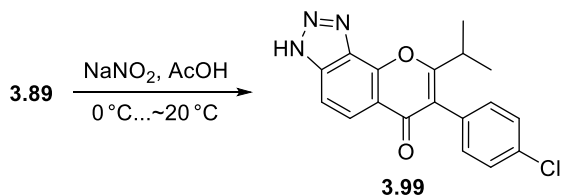


Схема 3.22

Оксазольний аналог фуорохромону **3.100** був отриманий дією поліфосфорної кислоти на 7-азидохромон **3.101** [37] (схема 3.23).

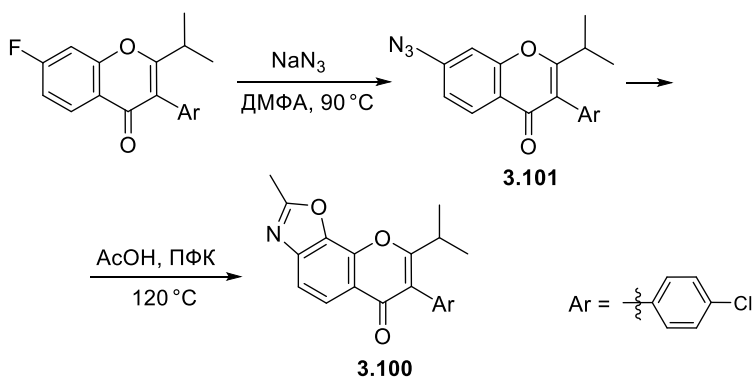


Схема 3.23

В результаті реакції 7-аміно-8-гідроксихромону **3.102** з 20 % розчином фосгену в толуені був синтезований хромено[7,8-*d*]-[1,3]оксазол-2,6(3*H*)-діон **3.103** [37] (схема 3.24).

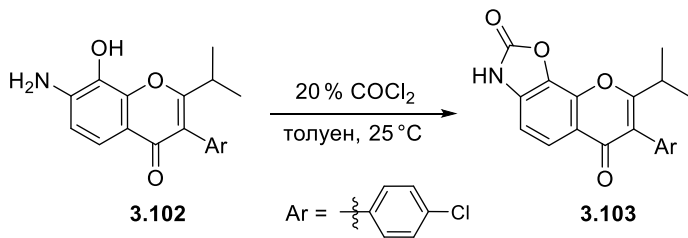


Схема 3.24

Із оксиму 7-гідрокси-8-формілфлавону **3.104** при обробці концентрованою сірчаною кислотою отримали 4*H*-хромено[8,7-*d*]-[1,2]оксазол-4-он **3.105** [55] (схема 3.25).

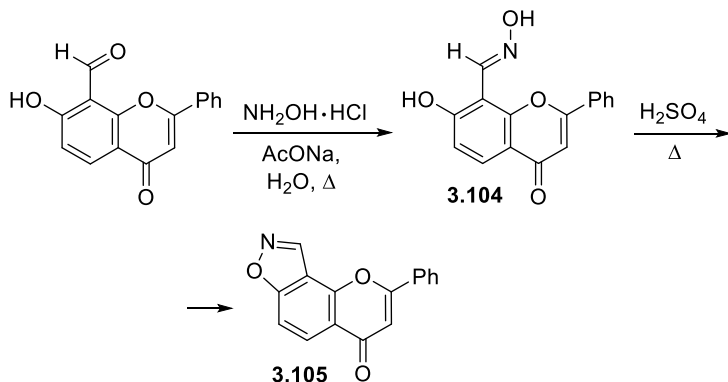


Схема 3.25

3.2. Синтез хромонів, конденсованих по зв'язку С(7)–С(8) з шестичленними гетероциклами

В цьому розділі розглянуті наявні в літературі приклади конденсації хромонів з шестичленними гетероциклами, включно з такими, що входять до складу конденсованої системи α -піроно-піридину.

3.2.1. Хромони, анельовані з циклом α - і γ -пірону

Синтез 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діонів може здійснюватися як анелюванням α -піронового циклу до хромонового кільця, так і анелюванням γ -піронового циклу до кумарину.

Реалізуючи перший підхід, взаємодією 7-гідроксифлавонів з естером ацетилендикарбонової кислоти в присутності три фенілфосфіну отримані етил-4,8-діоксо-2-феніл-4,8-дигідропірано[2,3-*f*]хромен-10-карбоксилати **3.106** [56] (схема 3.26).

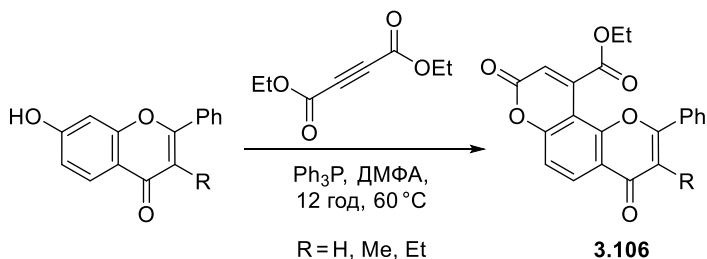
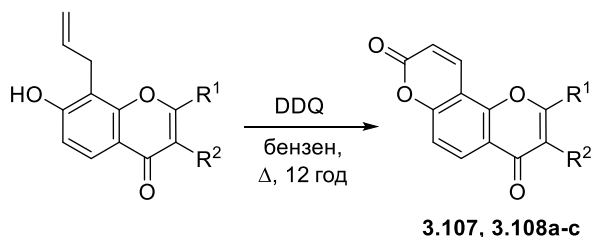


Схема 3.26

Для синтезу похідних **3.107**, **3.108a-c** була використана окиснювальна циклізація 8-аліл-7-гідроксихромонів 2,3-дихлоро-5,6-диціанобензохіноном (DDQ) [57, 58] (*схема 3.27*).

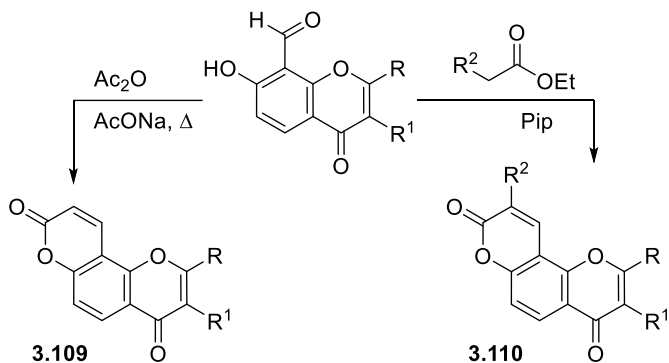


3.107: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Et}$;

3.108: $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (a), Et (b), Ph (c)

Схема 3.27

Зручними синтонами для синтезу похідних системи 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діону виявились 7-гідрокси-8-формілхромони [59]. Виходячи з 7-гідрокси-8-формілхромонів за реакцією Перкіна були отримані 9-незаміщені 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони **3.109** [26, 60–63], а у конденсації за Кневенателем з естерами маленової, ацето- та ціанооцтових кислот утворились 9-карбетокси-, 9-ацетил- та 9-ціано-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони **3.110**, відповідно [26, 64] (*схема 3.28*). Із 9-карбетоксипохідних **3.110** шляхом гідролізу з наступним декарбоксилуванням синтезовано їх 9-незаміщені аналоги [26, 64].



3.109: R = H, Me, Ph; R¹ = H, 4-MeOC₆H₄, Ph;

3.110: R = Me, R¹ = H, Me, R² = CN, CO₂Et, Ac

Схема 3.28

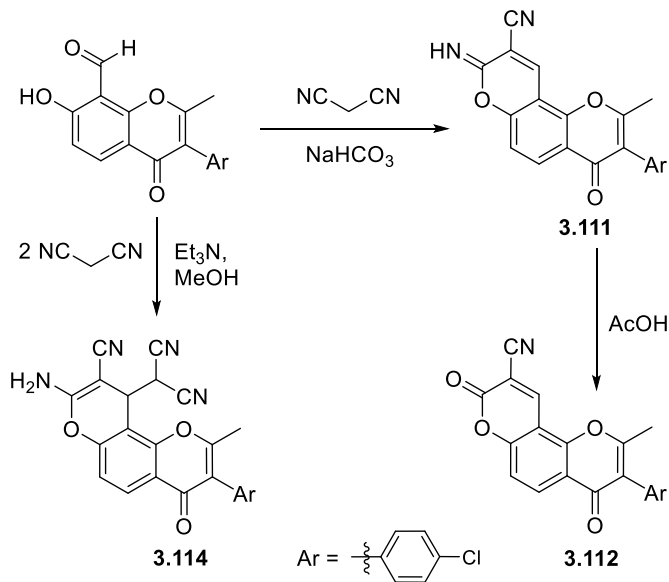


Схема 3.29

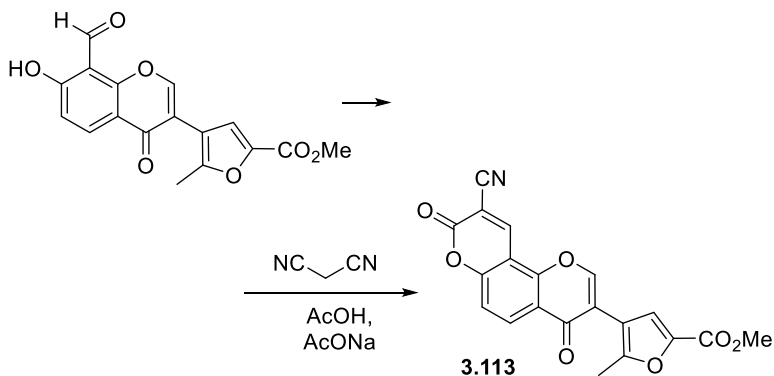
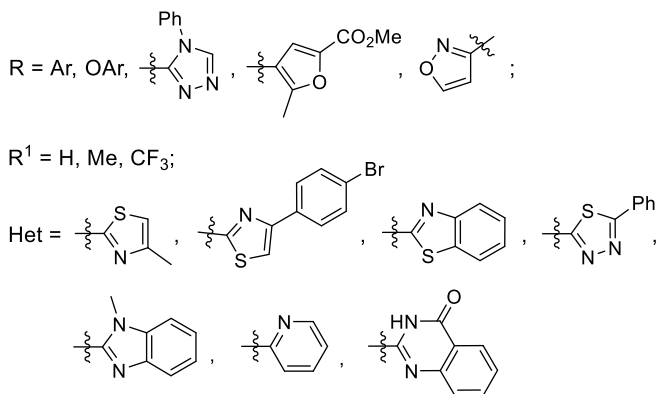


Схема 3.29 (закінчення)

Реакція Кневенагеля 7-гідрокси-8-формілхромонів з малонодинітрилом в залежності від умов проведення і співвідношення реагентів привела до продуктів різної будови [65]. При співвідношенні реагентів 1 : 1 і проведенні реакції у водному розчині бікарбонату натрію утворюється 8-іміно-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]-хромен-4-он **3.111** (вихід 66%), який при гідролізі в оцтовій кислоті дає 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]-хромен-4,8-діон **3.112** (вихід 75%) (схема 3.29). Проведення реакції Кневенагеля в оцтовій кислоті приводить до 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]-хромен-4,8-діону **3.113** (вихід 50%) без виділення проміжної 8-імінопохідної.

Наявність двох акцепторів (нітрильної групи при подвійному зв'язку і атома С(10), спряженого з іміногрупою при подвійному зв'язку) обумовлює здатність імінопохідних типу **3.111** приєднувати за Міхаелем по атому С(10) ще одну молекулу малонодинітрилу. При проведенні реакції 7-гідрокси-8-формілхромону з двома еквівалентами малонодинітрилу в метанолі в присутності триетиламіну був синтезований продукт Міхаеля – 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]-хромен-4-он **3.114** (вихід 60%) (схема 3.29).

Конденсація 7-гідрокси-8-формілхромонів з гетарилацетонітрилами дозволяє ввести гетероциклічний замісник в положення 9 системи 4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]-хромен-4,8-діонів з утворенням продуктів **3.115** [60, 66–70] (схема 3.30).



82

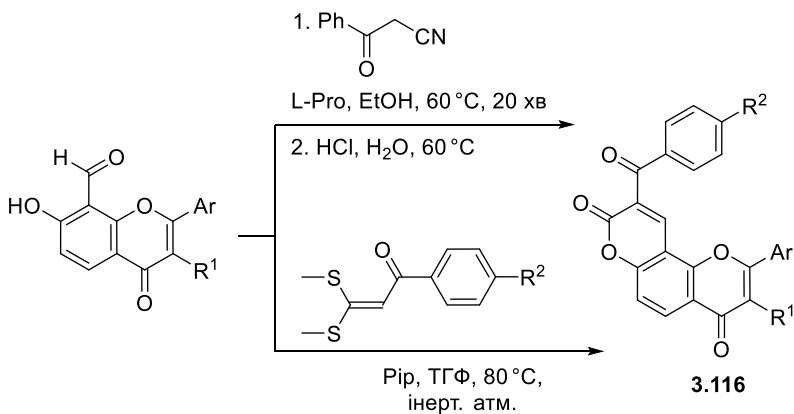


Схема 3.31

Анелювання циклу γ -пірону до системи кумарину було здійснено за реакціями Костанецького та Бейкера-Венкатарамана з використанням 6-ацетил-5-гідроксикумарину **3.117** і ангідридів та хлорангідридів кислот, відповідно. При цьому, були одержані 2-алкіл- [63], 2-арил- [63, 73–76] та 2-гетарилзаміщені продукти **3.118** [77] (схема 3.32).

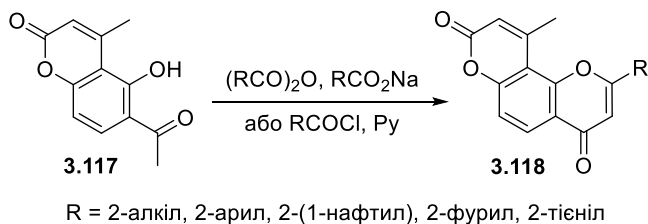


Схема 3.32

Їхні аналоги, заміщені по α -піроновому і бензеновому кільцю одержані за реакцією Костанецького з відповідно заміщених 6-ацетил-5-гідроксикумаринів та оцтового ангідриду в присутності ацетату натрію [78, 79]. Введення в цю реакцію 6-пропіоніл- та 6-бензоїл-5-гідроксикумаринів приводить до 3-заміщених аналогів продуктів **3.118** [80].

2-(Арил- / піридин-3-іл)-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони **3.118** також було синтезовано взаємодією 5-гідрокси-6-ацетилкумарину **3.117** та відповідних альдегідів з подальшою циклізацією проміжних халконів **3.119** в присутності йоду [81] та діоксиду селену [82], відповідно (схема 3.33).

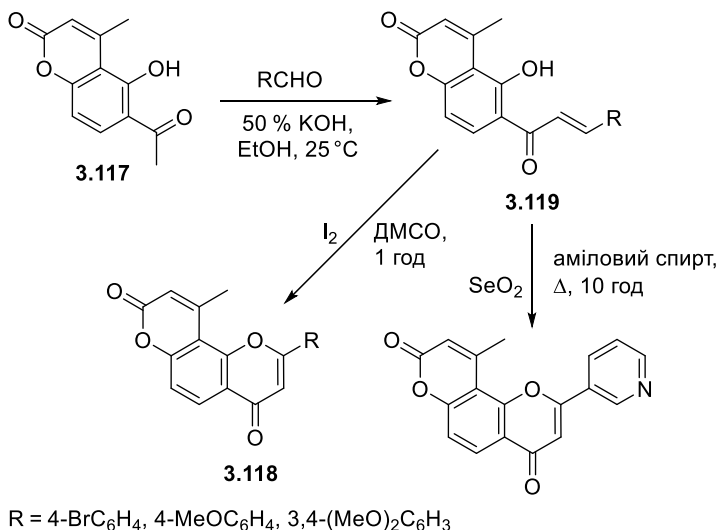
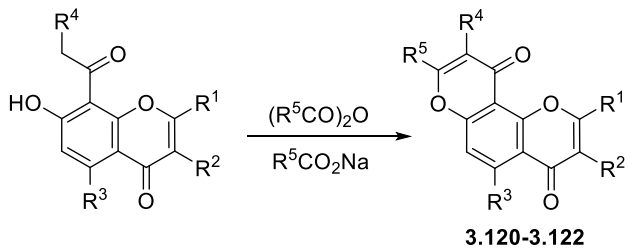


Схема 3.33

Дизайн системи 4*H*,10*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,10-діону можна здійснити як шляхом одночасного анелювання двох γ -піронових циклів до ядра бензену, так і шляхом анелювання γ -піронового циклу до системи хромену. Перевагою другого підходу є можливість синтезу системи з різними замісниками в піронових циклах. Для синтезу системи 4*H*,10*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,10-діону, виходячи з 8-ацил-7-гідроксихроменів, у літературі описано три шляхи. Перший – реакція Костанецького. Конденсація 8-ацетил- і 8-пропіоніл-7-гідроксихроменів з ангітридами оцтової або бензойної кислот в присутності натрієвих солей відповідних кислот приводить до продуктів **3.120-3.122** [26, 83-86] (схема 3.34).



3.120: $R^1 = R^5 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ [26, 83];

3.121: $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$ [84];

3.122: $R^1 = R^5 = \text{Ph}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$ [85, 86]

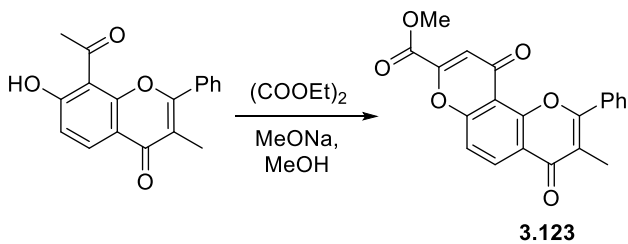


Схема 3.34

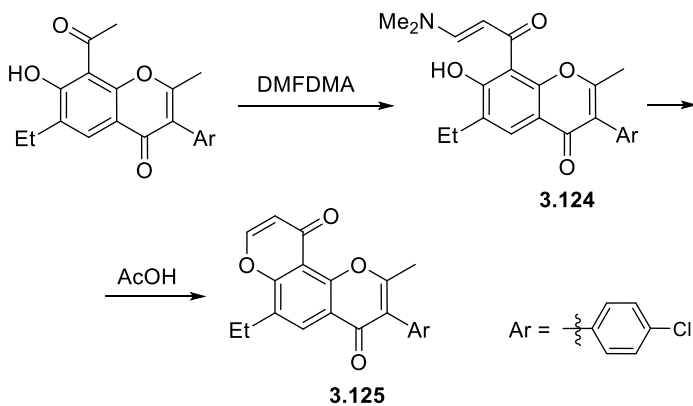


Схема 3.35

Другий шлях – реакція Кляйзена. Так, 8-ацетил-7-гідрокси-3-метилфлавор при нагріванні з діетилоксалатом у метанолі в присутності MeONa утворює продукт **3.123** [87] (схема 3.34).

Третій шлях – енамінокетонний метод, що полягає у взаємодії 8-ацетил-7-гідроксихромену з диметилацеталем диметилформаміду з наступною циклізацією 8-(3-диметиламіно-2-пропеноїл)-7-гідрокси-4*H*-хромен-4-ону **3.124** в оцтовій кислоті у продукт **3.125** [88] (схема 3.35).

3.2.2. Хромони, анельовані піридиновим і хіноліновим циклами

До систем, в яких піридиновий цикл, анельований до хроمونів по зв'язку C(7)-C(8), відносять похідні 4*H*-пірано[2,3-*f*]хінолін-4-ону, 4*H*-пірано[3,2-*h*]хінолін-4-ону. Ці системи синтезують як з відповідних хінолінів, добудовою циклу γ -пірону, так і з похідних хромонів добудовою до них піридинового фрагмента.

Так, 4*H*-пірано[2,3-*f*]хінолін-4-он **3.126** був синтезований алкілюванням 5-гідроксихіноліну **3.127** етиловим естером 3-хлоро-2-бутенової кислоти з наступною циклізацією ПФК отриманого етилового естеру 3-(хінолін-5-ілокси)-2-бутенової кислоти. Аналогічно з 8-гідроксихіноліну **3.128** було отримано 2-метил-4*H*-пірано[3,2-*h*]хінолін-4-он (**3.129**) [89] (схема 3.36). Таким чином, положення групи OH у вихідному хіноліні визначає розташування атома нітрогену в кінцевому продукті.

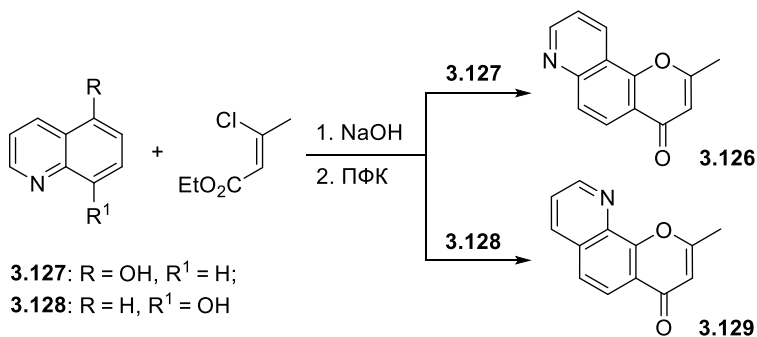


Схема 3.36

4*H*-Пірано[2,3-*f*]хінолін-4-он **3.130** був отриманий при взаємодії диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти та 7-аміно-2-карбетоксихромону з подальшою циклізацією продукту **3.131** нагріванням у дифеніловому етері та ароматизацією сполуки **3.132** під дією POCl₃ [90] (схема 3.37). Аналогічно, з 8-аміно-2-карбетоксихромону були синтезовані похідні системи 4*H*-пірано[3,2-*h*]хінолін-4-ону [90].

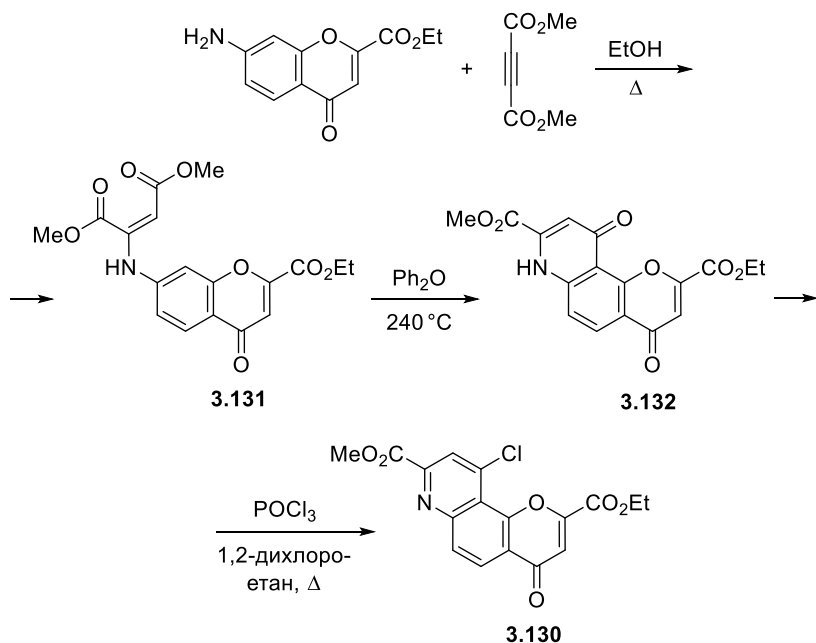


Схема 3.37

Система 4*H*-пірано[3,2-*h*]ізохінолін-4-ону була побудована аелюванням піридинового циклу до ядра хромону. 2,3,8-Триметил-4*H*-пірано[3,2-*h*]ізохінолін-4-он **3.133** був синтезований в 11 стадій із загальним виходом 15 % з 2,4-дигідроксипропіофенону [91]. Ключовим інтермедіатом є 2,3-диметил-7-гідрокси-8-формілхромон **3.134**, який перетворили на трифлат **3.135** та ацеталь **3.136**. Побудова нітрогеновмісного гетероциклу включає крос-сполучення речовини **3.136** з *n*-Bu₃SnCH₂CH=CH₂ за

реакцією Стілле з наступною ізомеризацією 7-алілхромо-
ну **3.137**, оксимуванням формільної групи та циклізацію окси-
му **3.138** при мікрохвильовому опроміненні [91] (схема 3.38).

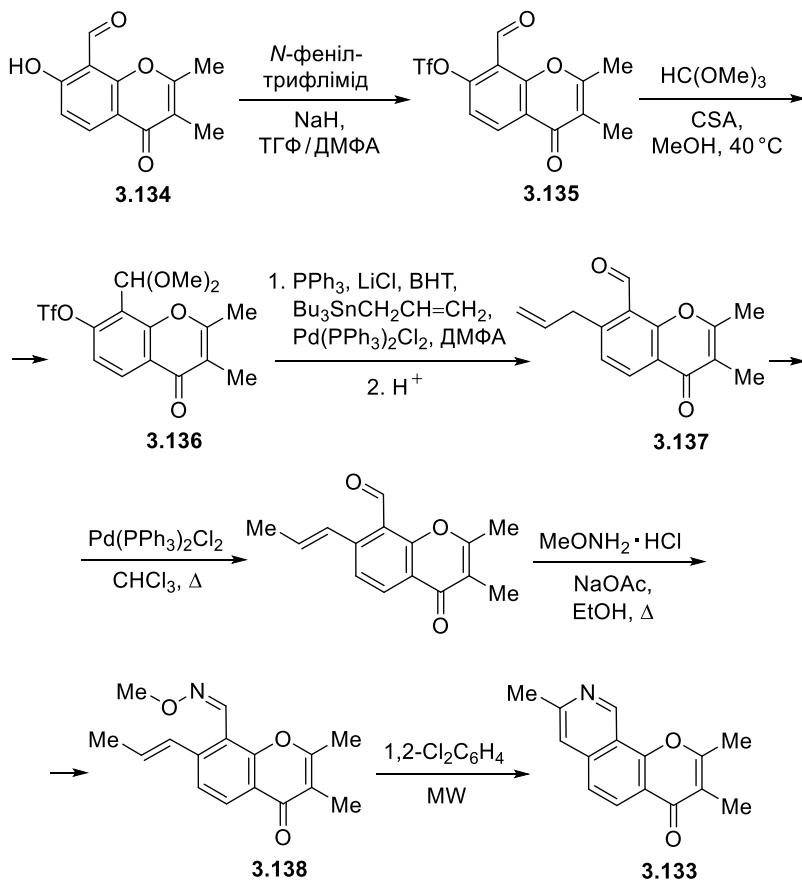


Схема 3.38

7-Флуоро-2,3,8-триметил-4*H*-пірано[3,2-*h*]ізохінолін-4-он
3.139 був синтезований з відповідної солі фенілйодонію **3.140**,
яку одержали з естеру **3.135** за схемою 3.39 [92].

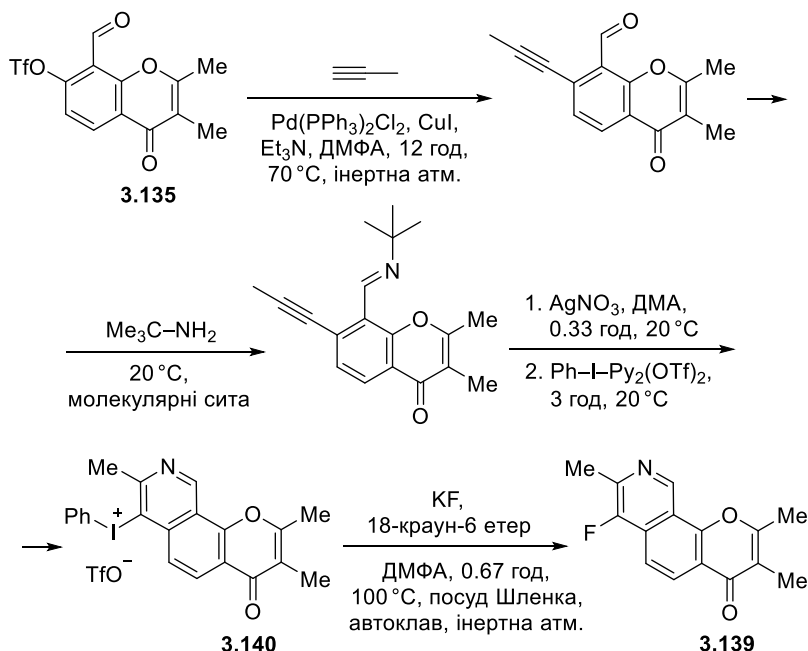
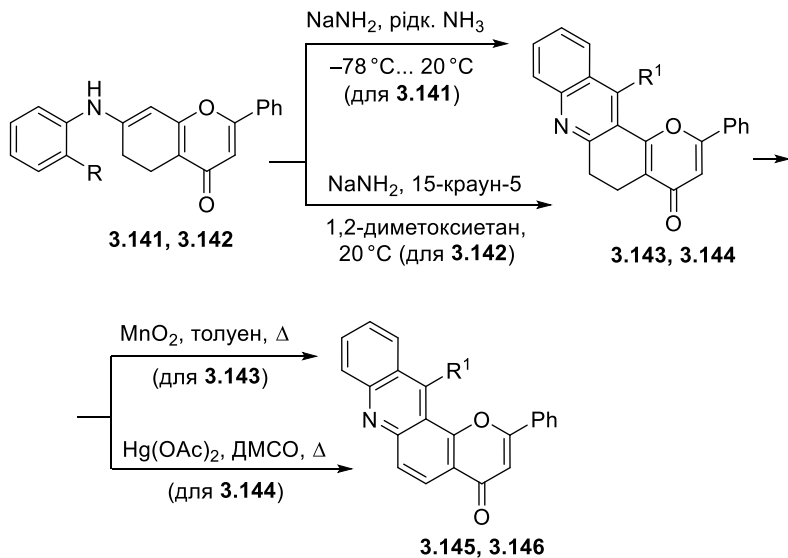


Схема 3.39

Хромони, анельовані по зв'язку C(7)-C(8) хіноліновим циклом, належать до системи 4*H*-пірано[2,3-*a*]акридин-4-ону. Описано два підходи до її побудови. Перший полягає у модифікованому методі Штрековськи [93] – замиканні енамінів **3.141**, **3.142** в дигідропохідні **3.143**, **3.144** в умовах основного каталізу, з наступним окисненням діоксидом мангану або діацетатом меркурію до відповідних похідних **3.145**, **3.146**. Сполуку **3.145**, яка проявляє противоракову активність (див. розділ 3.4.5), за цим методом синтезували у п'ять стадій з загальним виходом 3.2% (схема 3.40).



R = CN (**3.141**), CO₂Et (**3.142**);
 R¹ = NH₂ (**3.143**, **3.145**), OH (**3.144**, **3.146**)

Схема 3.40

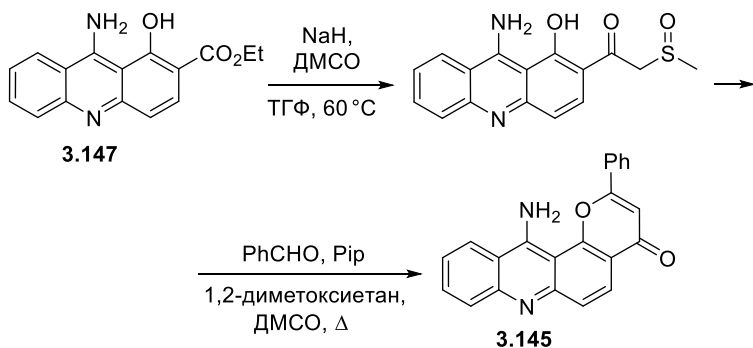


Схема 3.41

Сполуку **3.145** було також синтезовано за іншим методом, виходячи з циклогексан-1,3-діону, через проміжний 9-аміно-1-гідрокси-2-етоксикарбонілакридин (**3.147**), який був введений у реакцію Штрандтмана [94]. За цим методом цільовий продукт **3.145** був отриманий у шість стадій із загальним виходом 3.4% (схема 3.41).

3.2.3. Хромони, анельовані системою піранопіридину

Хромони, анельовані системою піранового та піридинового або піперидинового циклів, представлені алкалоїдами, що виділені з рослин роду *Schumanniophyton*. Залежно від ступеня насиченості нітрогеновмісних циклів розрізняють піперидинові та піридинові алкалоїди. До першої групи відносять шуманніфіцин (Schumannificine) **3.148** (рис. 3.2) [95], ангідрошуманніфіцин (Anhydroschumannificine) **3.149** [96], гідрокси-*N*-метилшуманніфіцин **3.150** [97], шумагнін (Schumagnine) **3.151** [98].

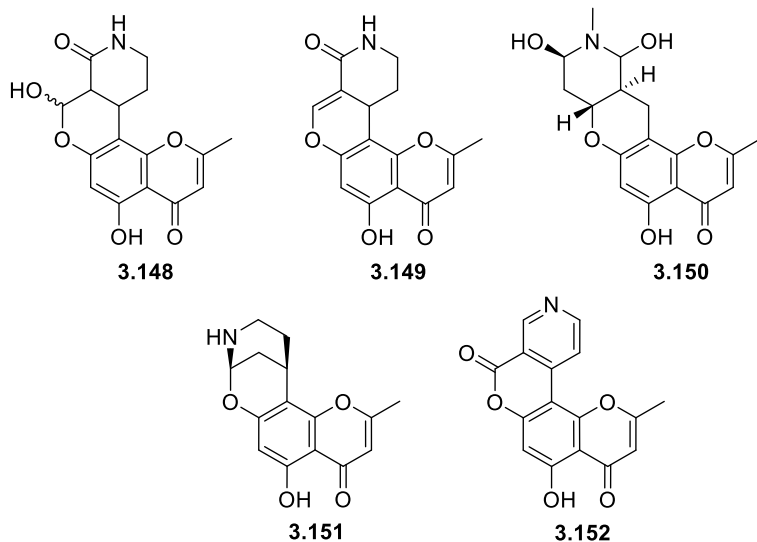


Рис. 3.2

Групу піридинових алкалоїдів представляє шуманніофітин (Schumanniofytine) **3.152** (рис. 3.2) [99].

В літературі описано два повних синтези сполуки **3.152**. При здійсненні першого виходили з 8-бромохромону **3.153**, який вводили в реакцію Стілле (взаємодія алкілстананів з арил-галогенідами) для побудови зв'язку C(8)–C(11) у проміжному хромоні **3.154**. Після зняття бензильного захисту в останньому відбулося замикання α -піронового циклу з утворенням продукту **3.152**, сумарний вихід якого склав 5% [100] (схема 3.42).

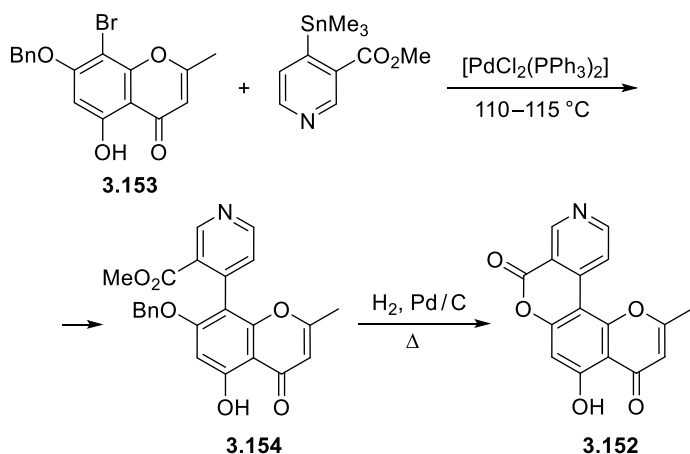


Схема 3.42

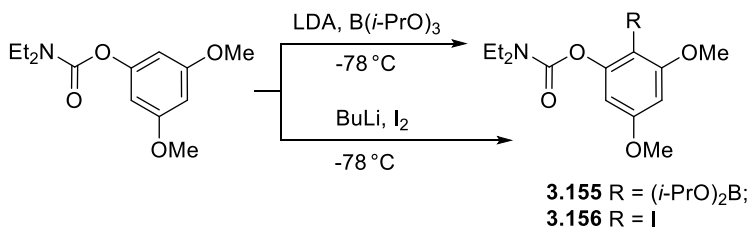


Схема 3.43

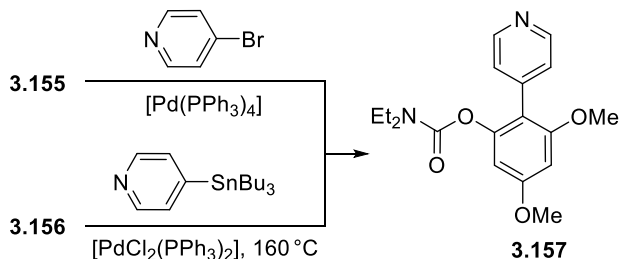


Схема 3.43 (закінчення)

Вихідною сполукою у другому синтезі виступає *N,N*-діетил-(диметоксифеніл)уретан, що був перетворений у подальшому на похідні **3.155** та **3.156**. Із останніх за реакціями Сузукі – Міяури або Стілле, відповідно, був отриманий важливий проміжний продукт **3.157**, вихід якого в першому випадку (виходячи зі сполуки **3.155**) склав 99%, а у другому – 73% (схема 3.43).

Побудова α -піронового циклу є ключовою стадією другого синтезу. Вона полягає у перегрупованні уретану **3.158** під дією діізопропіламіді літію [101]. Наведені на схемі 3.44 наступні перетворення продукту перегруповання привели до шуманніюфітину **3.152**, сумарний вихід якого становив 24% [101].

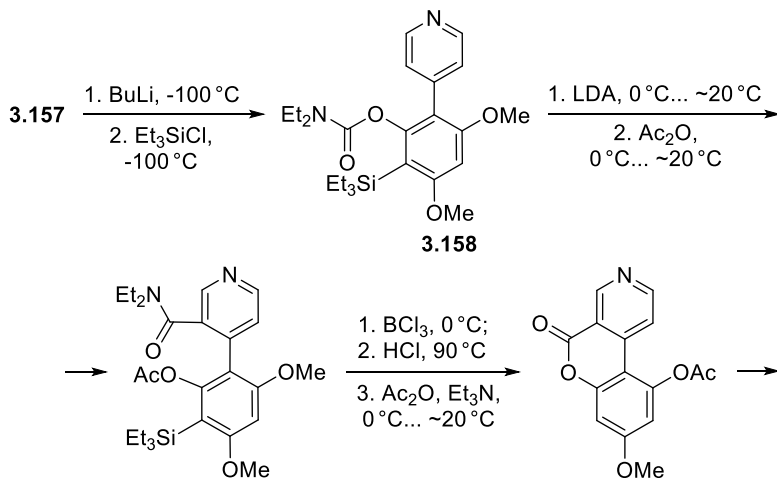


Схема 3.44

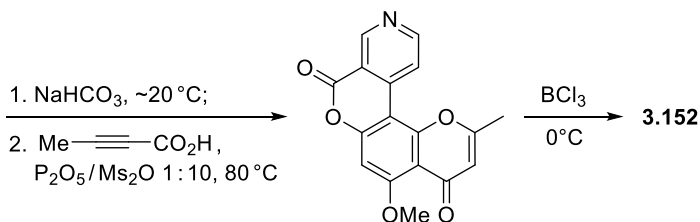


Схема 3.44 (закінчення)

Таким чином, стратегія поєднання перегрупування уретану з крос-поєднанням за Сузукі–Міяурі проходить у більшу кількість стадій, проте дає п'ятикратне збільшення виходу кінцевого цільового продукту **3.152** [101].

Для синтезу ізоструктурної до шуманніфітину **3.152** системи *5H,9H*-пірано[2',3':5,6]хромено[4,3-*b*]піридин-5,9-діону **3.159** використали модифікований синтез Ганча, який дозволяє в одну стадію анелювати систему α -піронового і піридинового циклів до ядра хромену [102, 103] (схема 3.45). При взаємодії 7-гідрокси-8-формілхромонів з надлишком етил 3-амінокротонату в оцтовій кислоті за кімнатної температури були одержані продукти **3.159a-c** [102]. Для успішного синтезу похідних ізофлавонів **3.159d,e** необхідною умовою є нагрівання реакційної суміші при перемішуванні [103].

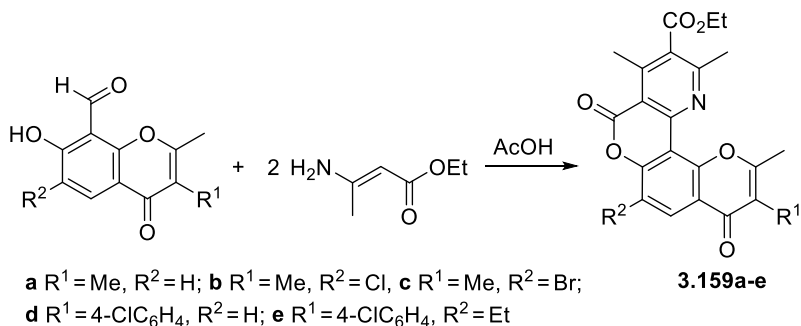


Схема 3.45

3.2.4. Хромони, анельовані шестичленним циклом з двома гетероатомами

Анелювання 1,4-діоксанового гетероциклу до хромонової системи по зв'язку C(7)-C(8) веде до утворення системи 2,3-дигідро-7H-[1,4]діоксино[2,3-с]хромен-7-ону.

Така система входить до складу молекул скутеллапростинів А, В, С (scutellaprostins) **3.160a-c** (рис. 3.3) [104] та ксантоцерцинів А і В (xanthocercin) **3.161a,b** [105] – флаволігнанів, які були виділені з рослин *Scutellaria prostrata* та *Xanthocercis zambesia*, відповідно.

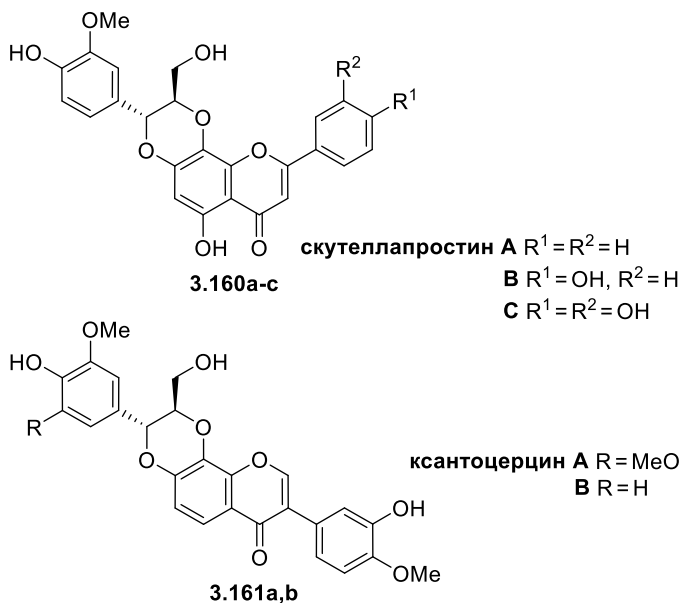


Рис. 3.3

Синтез цих сполук і їхніх аналогів був реалізований шляхом окиснювальної конденсації коніферилового або синапового спирту з відповідними природними флавонами та ізофлавонами в присутності оксиду срібла [104–106] або пероксидази хрину [107] (схема 3.46).

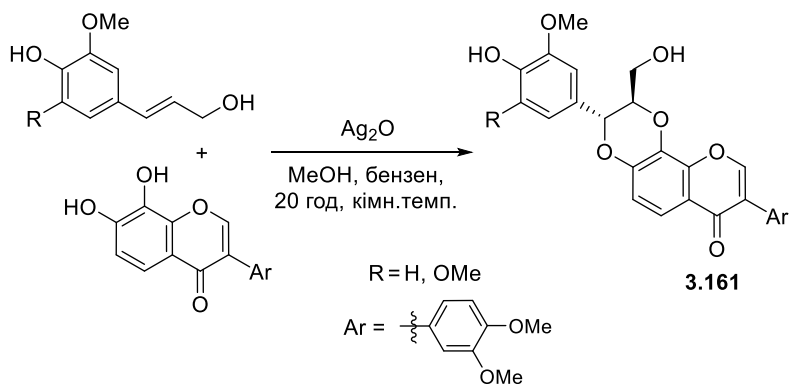
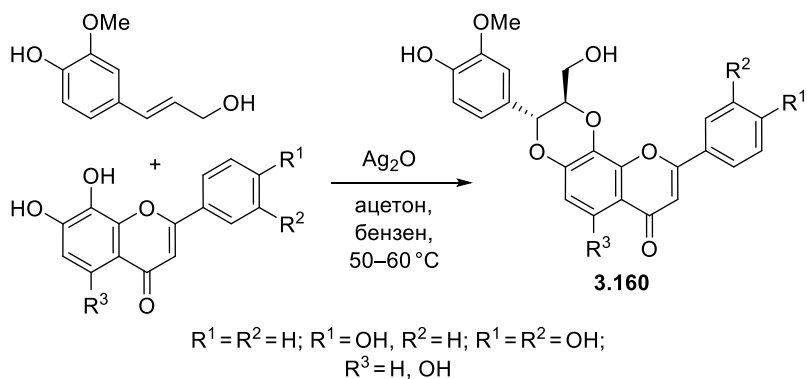
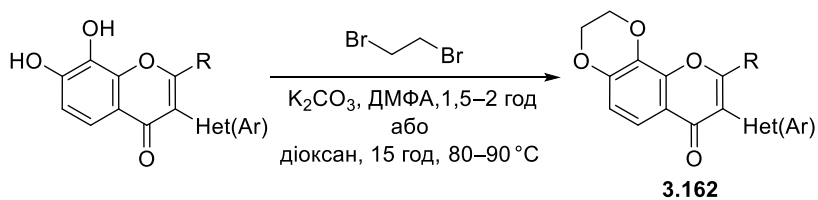


Схема 3.46

Для одержання синтетичних аналогів ксантоцерцину незаміщених по діоксановому кільцю **3.162** використали реакцію алкілування 7,8-дигідроксиізофлавонів та їх 3-гетарил-аналогів 1,2-диброметаном у діоксані або ДМФА в присутності поташу [40, 46, 47] (схема 3.47).

При алкілуванні 7,8-дигідроксифлавону 2-хлорометил-оксираном був одержаний 3-гідроксиметил-2,3-дигідро-7H-[1,4]діоксино[2,3-с]хромен-7-он **3.163** [108], а з етил-2,3-дибропропаноатом утворилась суміш регіоізомерів **3.164** та **3.165**, яка була розділена. Естер **3.165** був перетворений на ряд амідів **3.166** [109] (схема 3.48).



R = H, Me, CF₃;

Het(Ar) = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄,

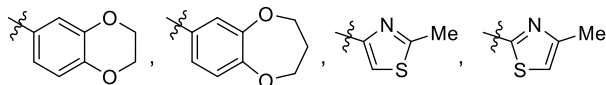
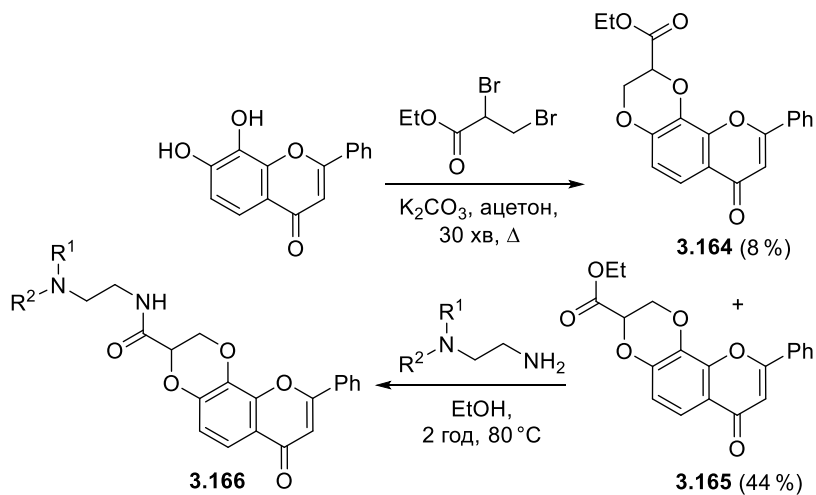
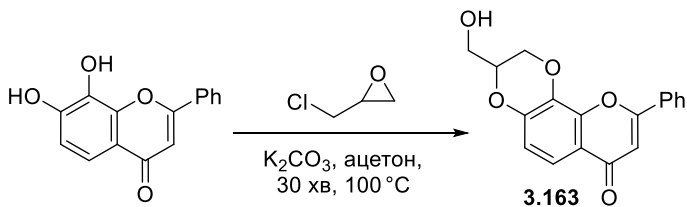


Схема 3.47



R¹ = R² = H, Me, Et; R¹ = H, R² = Me, Et, *i*-Pr

Схема 3.48

Альтернативним шляхом синтезу системи 2,3-дигідро-7*H*-[1,4]діоксино[2,3-*c*]хромен-7-ону є побудова γ -піронового циклу на базі похідних бензодіоксану.

Ацилюванням 5-гідрокси-6-ацетилбензодіоксану **3.167** (гет)-аройлхлоридами з наступним перегрупуванням 5-(гет)аройл-оксипохідних **3.168** у β -дикетони **3.169** та їх циклізацією в кислому середовищі одержані 9-(гет)арил-2,3-дигідро-7*H*-[1,4]-діоксино[2,3-*c*]хромен-7-они **3.170** [110] (схема 3.49).

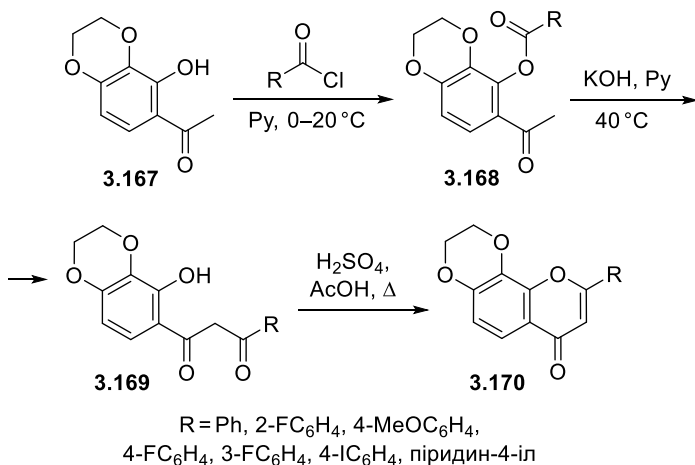


Схема 3.49

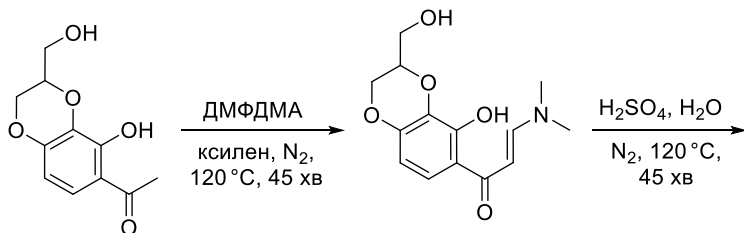


Схема 3.50

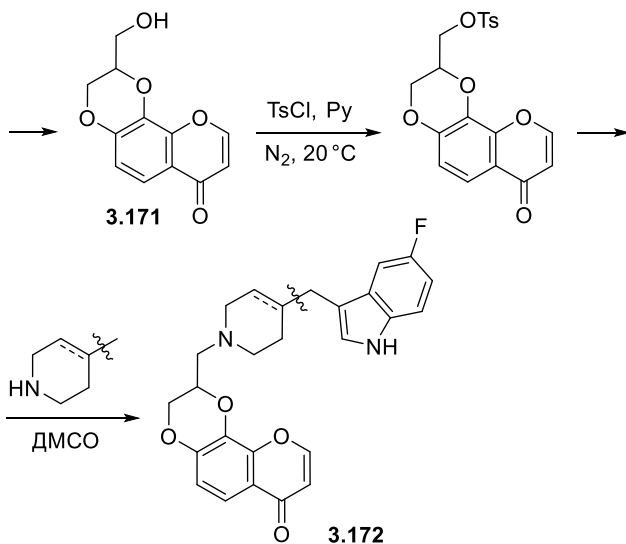


Схема 3.50 (закінчення)

Конденсація 3-гідроксиметил-5-гідрокси-6-ацетилбензодіоксану з диметилацеталем *N,N*-диметилформаміду та наступною циклізацією в присутності сірчаної кислоти приводить до 2-гідроксиметилпохідної **3.171**, яка далі була модифікована за гідроксильною групою у сполуки **3.172** [111, 112] (схема 3.50).

Азааналогом розглянутої вище системи є система 3,4-дгідрохромено[8,7-*b*][1,4]оксазин-7(2*H*)-ону. Похідну цієї системи **3.173** синтезовано реакцією 7,8-дифлуорохромону **3.174** з етаноламіном у *N,N*-диметилацетаміді (DMAA) з подальшою циклізацією отриманого продукту [37] (схема 3.51).

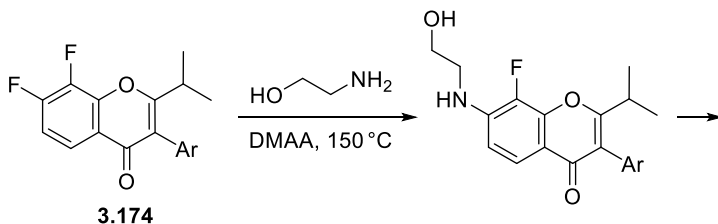


Схема 3.51

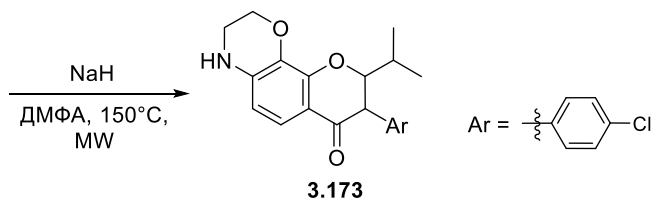


Схема 3.51 (закінчення)

Ізомерною до системи **3.173** є система 2,3-дигідро-1*H*,7*H*-хромено[7,8-*b*][1,4]оксазин-7-ону. 8-Нітро-7-(2-оксопропокси)-хромон **3.175** був селективно відновлений до аміну, який спонтанно циклізується у 2-метил-2,3-дигідро-1*H*,7*H*-хромено[7,8-*b*][1,4]оксазин-7-он **3.176** [113] (схема 3.52).

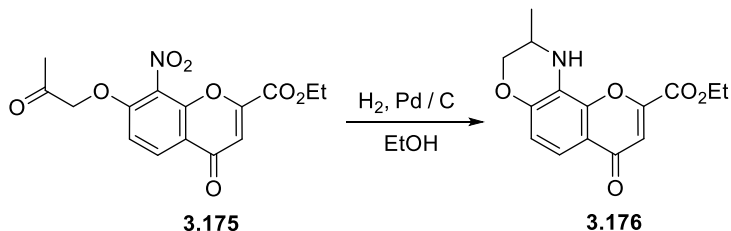


Схема 3.52

2-Оксопохідні цієї системи **3.177**, **3.178** були синтезовані на основі 7-гідрокси-8-амінохромонів **3.179** або 8-хлорацетил-амінопохідної **3.180** [113, 114] (схема 3.53).

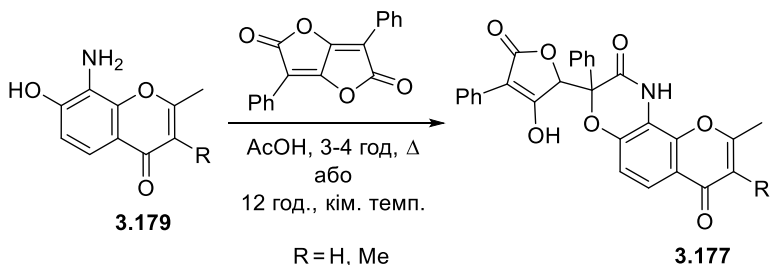


Схема 3.53

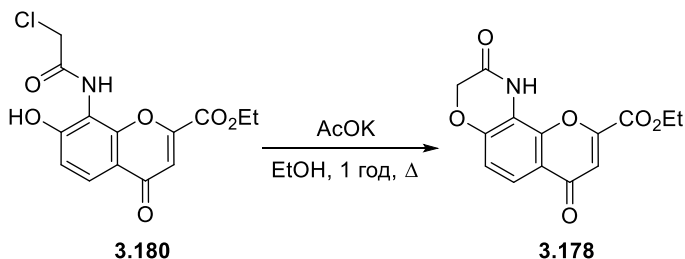


Схема 3.53 (закінчення)

Взаємодія 7-гідрокси-8-амінохромону **3.179** з рядом *o*-нітрохлорбензенів приводить до анелювання бензооксазинового циклу до ядра хромону і утворення системи 4*H*,12*H*-пірано[2,3-*a*]-феноксазин-4-ону **3.181** [115] (схема 3.54).

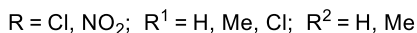
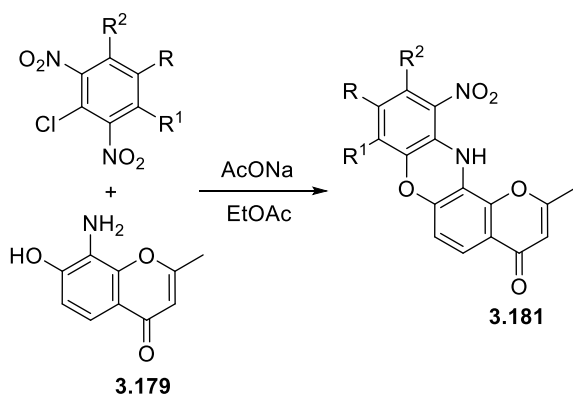
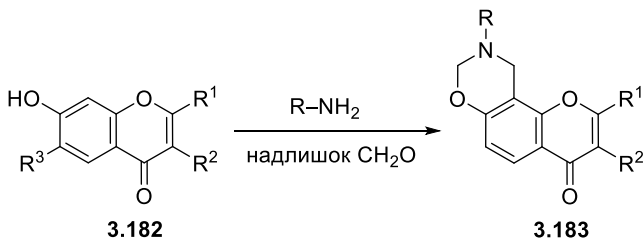
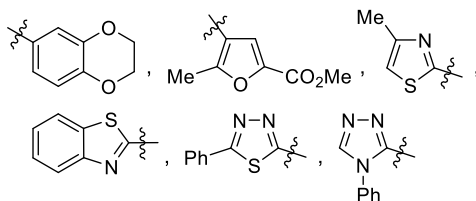


Схема 3.54

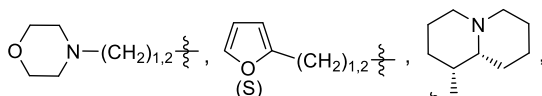
В умовах реакції Манніха при взаємодії 7-гідроксихромонів **3.182** з амінами і двократним надлишком формаліну відбувається одночасне *C*- і *O*-амінометилування бензопіран-4-онового ядра, що приводить до анелювання 3,4-дигідро-1,3-оксазинового циклу до ядра хромону і утворення системи 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону **3.183** [116–122] (схема 3.55).



$\text{R}^1 = \text{H, Me, CF}_3$; $\text{R}^3 = \text{H, Me, Et, Pr}$;
 $\text{R}^2 = \text{Ph, 2-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$,



$\text{R} = \text{Pr, } i\text{-Pr, MeO(CH}_2)_3, \text{MeO(CH}_2)_2, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2, \text{Ph(CH}_2)_3$,
 циклопропіл, сульфолан-3-іл, піколіл-4, 4-MeOC₆H₄,



$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H, (CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H, CH(Alk)CO}_2\text{Me}$;
 $\text{Alk} = \text{Me, CHMe}_2, \text{CH}_2\text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{Ph, CH(Me)Et}$

Схема 3.55

В якості субстрату використовувались природні флавоони [116], ізофлавоони [117, 118], їх синтетичні аналоги [118–120] та 3-гетарилпохідні [121]. В якості аміної компоненти виступали первинні аліфатичні [117, 118], ароматичні [117], гетероциклічні аміни [116], амінокислоти [121] та їх естери [120], аміноспирти [122] та алкалоїди [119].

Вперше похідну системи **3.183** з виходом 31 % одержали з 7-гідроксифлавону і 2-аміно-4-фенілтіазолу при кип'ятінні в оцтовій кислоті з надлишком 40 %-ного формаліну та параформу і обробки амоніаком, після видалення розчинника [116].

Реакцію ізофлавонів з амінами проводили при кип'ятінні в пропанолі-2 у присутності каталітичної кількості *N,N*-диме-

тиламінопіридину (DMAP). З аліфатичними амінами, а також з бензилами́нами або гетарилалкіламінами та похідною алкалоїду лупініну похідні системи **3.183** утворюються з виходами 65–84%. У випадку ароматичних амінів із задовільним виходом утворився продукт з *para*-метоксианіліну, а взаємодія з *орто*-заміщеними анілінами не дала бажаного результату [117].

Реакцію з амінокислотами та їх естерами проводили у водно-спиртовому розчині без каталізатора з двократним надлишком амінокислоти. Якщо взаємодія ізофлавонів з естерами амінокислот проходить гладко і з високими виходами утворюються похідні системи **3.183** [120], то результати реакції 7-гідрокси-3-гетарилхромонів залежать від виду гетероциклу та амінокислоти [121]. Похідні системи **3.183** були одержані з гліцину та 3-азолілхромонів, за винятком 3-ізоксазолілпохідної. В цьому випадку була виділена основа Манніха **3.184** (рис. 3.4). З 3-азинілхромонів (3-піридил- і 3-хіноліл-) утворилась складна суміш неідентифікованих продуктів. Реакція з β -аланіном аналогічна гліцину, а от з проліном були одержані біс(хромен-8-іл)метани **3.185** [121].

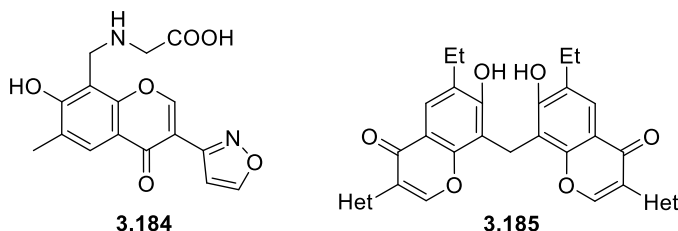
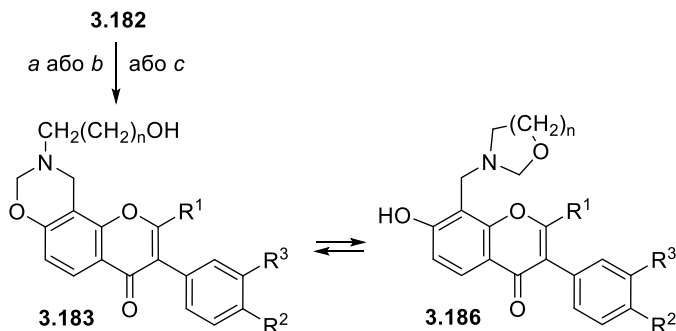


Рис. 3.4

Одержати лінійну систему, ізомерну до **3.183**, з 8-заміщених-7-гідроксихромонів та гліцину за вказаних умов [117] не вдалося (реакція не відбувається).

Амінометилювання 7-гідроксиізофлавонів 2-аміноетанолом, 3-аміно-1-пропанолом, 4-аміно-1-бутанолом та 5-аміно-1-пентанолом у присутності надлишку формальдегіду переважно приводить до 9-(2-гідроксиалкіл)-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*]-[1,3]-оксазин-4-онів **3.183** та / або таутомерних 7-гідрокси-8-(1,3-оксазепан-3-ілметил)-4*H*-хромен-4-онів **3.186** (схема 3.56).

Співвідношення цих таутомерів залежить від полярності розчинника, електронних ефектів арильних замісників в ізофлавіні та структури аміноспирту. Дослідження за допомогою спектроскопії ЯМР підтвердили взаємоперетворення таутомерних форм.



$R^1 = \text{H, Me, CF}_3$; $R^2 = \text{F, OMe}$; $R^3 = \text{H, OMe}$

a: $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, де $n = 1-4$, CH_2O , EtOH

або *i*-PrOH, DMAP, 80 °C, 4–6 год;

b: біс(1,3-оксазолідин-3-іл)метан, діоксан, 100 °C, 2–4 год;

c: 3-бутоксиметил-1,3-оксазолідин, діоксан, 100 °C, 2–4 год

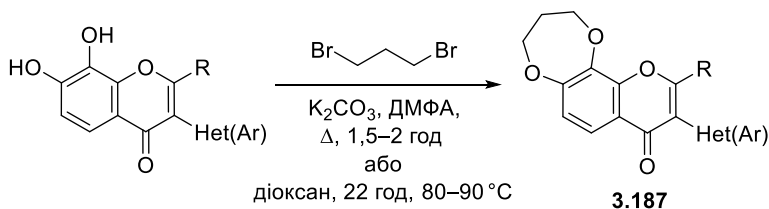
Схема 3.56

3.3. Анелювання семичленних гетероциклів до системи хромону по зв'язку C(7)–C(8)

Анелювання до системи хромону семичленних гетероциклів здійснювалось з використанням тих же вихідних сполук **3.96**, **3.102** і 7,8-дигідроксиізофлавінів, на основі яких були синтезовані хромони, конденсовані з діоксольним та азольними циклами (див. розділ 3.1.3, 3.1.4).

Так, при алкілюванні 1,3-дибромопропаном 7,8-дигідроксиізофлавінів та їх аналогів з бензодіоксановим, бензодіоксепановим та тіазольними замісниками в ДМФА (1.5–2 год) або діок-

сані (22 год) утворюються продукти анелювання діоксепанового циклу до ядра хромену – 3,4-дигідро-2*H*,8*H*-[1,4]діоксепіно-[2,3-*h*]хромен-8-они **3.187** [40, 46, 47] (схема 3.57).



R = H, Me, CF₃;

Het(Ar) = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄,

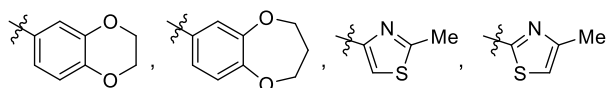


Схема 3.57

Взаємодією одержаної зі сполуки **3.102** *N*-форміл-похідної **3.188** з 1,3-дибропропаном синтезовано похідну системи 2,3,4,5-тетрагідро-8*H*-хромено[8,7-*b*][1,4]оксазепін-8-ону **3.189** [37] (схема 3.58).

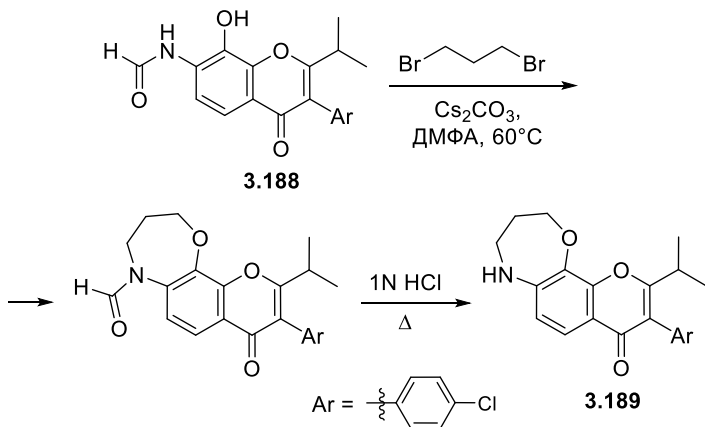


Схема 3.58

З мезитиленсульфонового естеру **3.96** реакцією з етилендіаміном одержаний продукт **3.190**, що є похідною системи гексагідрохромен[7,8-*e*][1,4]діазепін-4-ону [37] (схема 3.59).

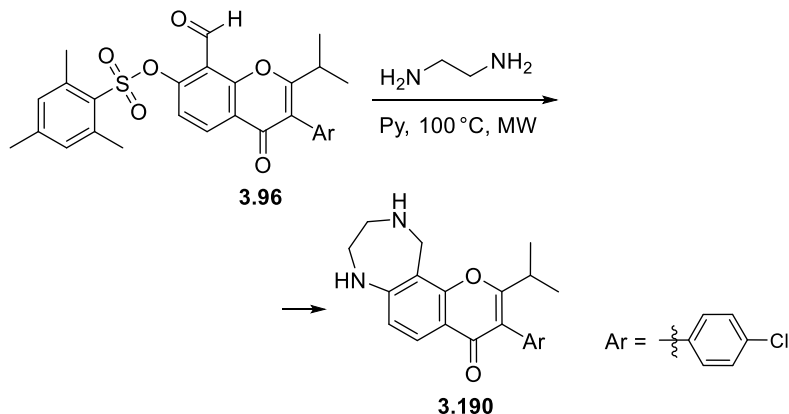


Схема 3.59

3.4. Біологічна активність хромонів, анельованих по зв'язку C(7)–C(8) гетероциклами

Серед хромонів, анельованих по зв'язку C(7)–C(8) гетероциклами, існує велика кількість природних речовин рослинного походження та їх синтетичних аналогів, які виявили високу та різноманітну біологічну активність.

3.4.1. Антивірусна активність

Метилловий етер понголу **3.46** (див. розділ 3.1.1), проявив активність проти обох типів вірусу герпесу HSV-1 і HSV-2 [123]. Для алкалоїдів рослин *Schumanniphyton* виявлена активність по відношенню до вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ), а також вірусу герпесу. Наявність піперидинового кільця та незаміщених гідроксильних груп у молекулі сприяє активності проти ВІЛ

[124]. Порівняння антивірусної активності усіх вказаних в розділі 3.2.3 алкалоїдів [125] показало, що найактивнішим є шуманніфіцин **3.148** [124].

3.4.2. Антимікробна активність

Понгаглабол (pongaglabol) **3.191** (рис. 3.5) виявив активність проти бактерій *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus β -haemolyticus*, *Salmonella typh*, та *Staphylococcus aureus*, мінімальна концентрація інгібування (пригнічення) бактерій перших двох типів становить 64 мкг/мл [126]. Метанольний та етилацетатний екстракти рослин *Pongamia pinnata* в суміші з каранджином (karanjin) **3.24** (див. розділ 3.1.1) виявили антимікробну активність [127]. Серед речовин, що впливають на бактерії *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) каранджин **3.24** виявився найактивнішим [128]. Дихлорометановий екстракт флавоноїдів рослини *Lonchocarpus montanus*, що містить 19% понгамолу **3.192** та 8% ланцеолатину В **3.25** (див. розділ 3.1.1), проявив активність проти мікробів *Staphylococcus aureus*, тоді як сам понгамол **3.192** виявив активність проти мікробів *Bacillus subtilis* і *Cladosporium cladosporioides* [129]. 3-Метил-2-феніл-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]-хромен-4,8-діон **3.109** (див. розділ 3.2.1) виявив активність проти бактерій *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, а ізомерна 2-метил-3-фенілпохідна **3.109** – тільки по відношенню до бактерій *Bacillus subtilis* [63].

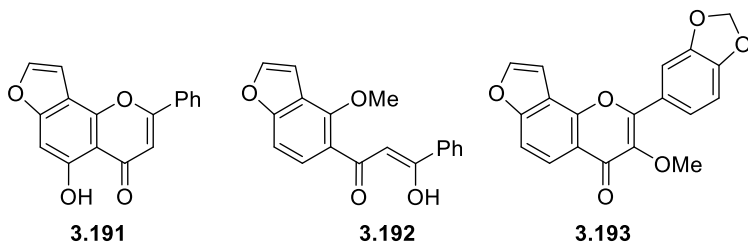


Рис. 3.5

3.4.3. Інсектицидна активність

Каранджин **3.24** відомий також своєю інсектицидною дією, що нагадує дію ювенільного гормону: регулює постадійний розвиток москітів *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) [130], хрущів *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae) [131, 132], мух *Sarcophaga ruficornis* Fabr. (Cyclorrhapha: Diptera) [133]. Показано, що каранджин **3.24** може бути синергістом ряду інших інсектицидів [134], наприклад ліндану [135], а понгапін (pongapin) **3.193** є синергістом інсектициду піретруму проти жуків *Tribolium castaneum* [136].

3.4.4. Фунгіцидна активність

Відомо, що наявність метоксильної групи в положенні 5 системи фуоро[2,3-*h*]хрому сприяє посиленню фунгіцидної активності [137]. Метильний етер понгаглаболу **3.191** є більш активним, ніж каранджин **3.24** та ланцеолатін В **3.25** [137]. Останній, до того ж, показав фунгіцидну активність проти грибків *Erysiphe polygoni* та *Ustilago tritici* [137]. Протигрибкова активність виявлена також у *N*-метильних похідних пірано[2,3-*e*]-індол-4(7*H*)-ону та тіофенових гетероаналогів каранджину **3.24** та понгамолу **3.192**. Мінімальна концентрація, при якій пригнічувався ріст грибів *Trichophyton mentagrophytes*, для стандартного фунгіциду флуконазолу складає 2 мкг/мл, тоді як для понгамолу **3.192** та його тіофенового аналога **3.65**, відповідно, – 12.5 мкг/мл та 6.25 мкг/мл, а для піролофлавоу **3.54** та каранджину **3.24** – 12.5 мкг/мл та 6.25 мкг/мл відповідно [1]. Піролофлавоу **3.54** (див. розділ 3.1.2) виявив виключно фунгіцидну активність, а відповідний йому халкон **3.56** – як фунгіцидну так і антибактеріальну активність [1]. Внаслідок заміни у β -гідроксичалконі **3.64** *N*-метильної групи на сірку у сполуки **3.65** також з'явилися антибактеріальні властивості [1]. У ряду халконів сполука з кільцем тіофену **3.57** проявила більш високу активність, ніж її аза-аналог **3.56**, а флавоу **3.54**, анельований кільцем *N*-метилпіролу, був більш активним ніж тіааналог **3.55** [1].

3.4.5. Протиракова активність

Фууроалоезон (furoaloesone) (5-метил-2-(2-оксопропіл)-4H-фуоро[2,3-*h*]хромен-4-он) [138], виділений з рослини *Cape aloe*, здатен пригнічувати ріст ракових клітин типу асцитичної карциноми Ерліха [139]. Низька токсичність у поєднанні з високою протипухлинною активністю також характерні для похідних пірано[2,3-*e*]індол-4(7H)-ону [140]. Для 12-аміно-2-феніл-пірано[2,3-*a*]акридин-4-ону (APPA) **3.145** (див. розділ 3.2.2) дослідження антипроліфераційної активності по відношенню до тирозинкінази в клітинах DHER показали значення IC_{50} 1.9 нмоль/л, тоді як для акроніцину – 3.6 нмоль/л. Препарат APPA показав також здатність пригнічувати ріст більш ніж 60 ліній ракових клітин; значення IC_{50} змінювалося в межах 0.1–1.4 нмоль/л. Найкращі результати були отримані у випадку інгібування ліній лейкемії [94].

3.4.6. Взаємодія з NADPH-залежною хінон-редуктазою

Дослідження дії екстракту кори рослини *Pongamia pinnata* у петролейному етері, що містить похідну **3.194** (рис. 3.6), показали, що речовини з екстракту активують NADPH-залежну хінон-редуктазу [141].

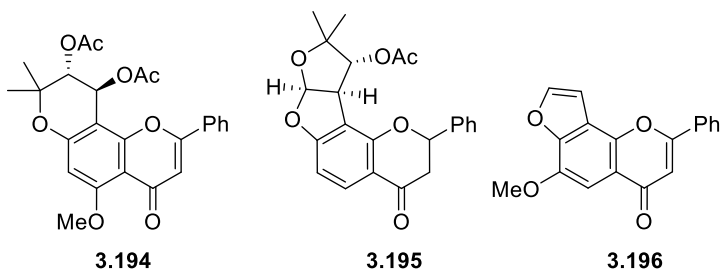


Рис. 3.6

Дослідження екстракту рослини виду *Tephrosia purpurea*, що містить ланцеолатін В **3.25**, ланцеолатін С (lanceolatin C), (пон-

гамол) **3.192**, а також (+)-пурпурин (purpurin) **3.195**, каранджин **3.24** та канджон (kanjone) **3.196**, проведені на клітинах гепатоми щурів Нера 1c1c7, показали його здатність активувати хінон-редуктазу [142].

3.4.7. Психотропна активність

Відомо, що каранджин **3.24** стимулює нервову систему, в той час як понгамол **3.192** є седативним засобом і депресантом (LD₅₀ 14.32 мг/кг та 17.14 мг/кг, відповідно) [143]. Хромони, анельовані азагетероциклами, що представлені сполуками **3.49**, **3.90-3.92**, **3.97-3.100**, **3.103**, **3.173**, **3.189**, **3.190** (див. розділи 3.1.2, 3.1.4, 3.2.4, 3.3), показали значну активність, як антагоністи ванілоїдних рецепторів TRPV-1 [37], що робить їх перспективними, в першу чергу, при лікуванні остеоартриту, зняття (зменшення) больового синдрому різного походження (біль при фіброміалгії, онкозахворюваннях, після операцій загального та гінекологічного профілю). Найбільш активною з досліджуваних сполук виявилася сполука **3.92** (IC₅₀ 0.054 мкМ, в порівнянні з IC₅₀ 0.068 мкМ у капсаїцину).

3.4.8. Інші види біологічної активності

аранджин **3.24**, що був виділений з рослини *Pongamia glabra*, проявив гіпоглікемічну дію [144]. Разом з тим, потрапляння каранджина у кров ссавців викликає гемоліз [145], тому необхідна детоксикація [146] багатих на білок (28-34%) деревини та молока рослин виду *Pongamia glabra* при їх використанні у якості кормів [147]. Каранджин як інгібітор нітрифікації сечовини [148] активніший за диціандіамід (ДЦД) [149]. Для сполуки **3.130** та інших естерів та солей 8-метил-10-хлоро-4-оксо-4*H*-пірано[2,3-*f*]хінолін-2,6-дикарбонової кислоти (див. розділ 3.2.2) виявлена антиалергійна активність [90]. 10-Метил-2-(2-фурил)-4*H*,8*H*-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діон **3.118** (див. розділ 3.2.1) виявив активність проти круглих черв'яків *Trichinella spiralis*, а також екзофталмічну активність [77].

Підсумовуючи викладений матеріал, який базується на оглядах [150–152], з впевненістю можна стверджувати, що висока та різноманітна біологічна активність природних та синтетичних гетаренохромонів визначає перспективність синтезу їх аналогів з метою створення нових високоефективних препаратів для медицини та сільського господарства.

Література до розділу 3

1. Yadav P.P., Gupta P., Chaturvedi A.K., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**. 13. 1497.
2. Jain A.C., Gupta R.K. *Tetrahedron*. **1975**. 31. 1695.
3. Nelson S.G. in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Panek J.S. (ed.). Thieme. **2006**, vol. 20b. 1065.
4. Joshi Sh.C., Trivedi K.N. *Monatsh. Chem.* **1992**. 123. 557.
5. Krupadanam G.L.D., Srimannarayana G., Rao N.V.S. *Indian J. Chem.* **1977**. 15B. 933.
6. Sarin P.S., Sehgal J.M., Seshadri T.R., *et al.* *J. Sci. Ind. Res.* **1957**. 16B. 61.
7. Arora U. *Indian J. Chem.* **1984**. 23B. 373.
8. Pathak V.P., Garg G.P., Khanna R. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**. 110. 123.
9. Pathak V.P., Khanna R. *Gazz. Chim. Ital.* **1981**. 111. 45.
10. Aneja R., Mukerjee S.K., Seshadri T.R. *Tetrahedron* **1958**. 2. 203.
11. Srimannarayana G., Subba Rao N.V. *Curr. Sci.* **1965**. 34. 581.
12. Krishnamurti M., Arthasathathi J.P. *Indian J. Chem.* **1981**. 20B. 167.
13. Andotra C.S., Chawla C. *Indian J. Chem.* **1991**. 30B. 93.
14. Andotra C.S., Chawla C., Jain S.M. *Indian J. Chem.* **1990**. 29B. 632.
15. Rao Y.J., Krupadanam G.L.D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**. 67. 1972.
16. Jain A.C., Khazanchi R., Gupta R.C. *Synth. Commun.* **1978**. 8. 251.
17. Prasunamba P.L., Srimannarayana G. *Indian J. Chem.* **1989**. 28B. 71.
18. Sharada J., Rao M.K. *Indian J. Chem.* **1985**. 24B. 1091.

19. Sarada J., Murthy K.S., Rajitha B., *et al.* *Ind. J. Het. Chem.* **1999.** 9. 7.
20. Krupadanam G.L.D., Srimannarayana G., Subba Rao R.N.V. *Curr. Sci.* **1976.** 45. 852.
21. Kawase Y., Matsumoto T., Fukui K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1955.** 28. 273.
22. Kawase Y., Numata C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962.** 35. 1366.
23. Fukami H., Sakata G., Nakajima M. *Agric. Biol. Chem.* **1965.** 29. 82.
24. Fukui K., Nakayama M., Hatanaka M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963.** 36. 872.
25. Kelkar G.R., Limaye D.B. *Rasayanam.* **1941.** 1. 228.
26. Bheemasankara Rao Ch., Subramanyam G., Venkateswariu V. *J. Org. Chem.* **1959.** 24. 685.
27. Row L.R., Seshadri T.R. *Proc. Indian Acad. Sci.* **1951.** 33A. 168.
28. Matsumoto T., Kawase Y., Nanbu M., *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958.** 31. 688.
29. Fukui K., Kawase Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958.** 31. 693.
30. Kawase Y., Ogawa K., Miyoshi S., *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960.** 33. 1240.
31. Fukui K., Nakayama M., Okazaki K. *Nippon Kagaku Zasshi.* **1964.** 85. 446.
32. Lee Y.R., Morehead A.T. *Tetrahedron.* **1995.** 51. 4909.
33. Pirrung M.C., Lee Y.R. *Tetrahedron Lett.* **1994.** 35. 6231.
34. Lee Y.R., Kang K.Y., Lee G.J., *et al.* *Synthesis.* **2003.** 1977.
35. Goel A., Dixit M. *Synlett.* **2004.** 1990.
36. Kawase Y., Nanbu M., Miyoshi F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968.** 41. 2676.
37. Culshaw A.J., Brain C.T., Dziadulewicz E.K., *et al.* Patent WO 2007065888. **2007.**
38. Kaye P.T., Nchinda A.T., Gray C.A. *J. Chem. Res. (S).* **2002.** (7). 321.
39. Laux D.O., Stefani G.M., Gottlieb O.R., *Phytochemistry.* **1985.** 24(5). 1081.
40. Айтмамбетов А., Хиля В.П. *Химия природ. соединений.* **1994.** 30(3). 337.

41. Menezes J.C.J.M.D.S., Kirtany J K., Kamat S.P. *J. Chemi. Res.* **2010**. 34(1). 28.
42. Iinuma M., Tanaka T., Matsuura S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**. 32(3). 1006.
43. Visweswara Rao K., Viswanadham N. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1949**. 29. 218.
44. Parmar V.S., Singh S., Jain R. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1987**. 26(1-12) 166.
45. Rani I. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1987**. 26(1-12). 1080.
46. Оцалюк В.М., Ткачук Т.М., Бондаренко С.П., и др. *Химия природ. соед.* **1998**. 34(3). 313.
47. Хиля В.П., Ткачук Т.М., Шевчук Л.И. *Химия природ. соед.* **2000**. 36(6). 313.
48. Jurd L., Stevens K., Manners G. *Phytochemistry.* **1972**. 11(8). 2535.
49. Orlikova B., Menezes J. C. J. M. D. S., Ji S., Kamat S., *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2014**. 84. 173.
50. Menezes J. C. J. M. D. S., Cavaleiro J. A. S., Kamat S. *Rapid Comm. in Mass Spectrometry.* **2013**. 27(12). 1303.
51. Semenov V.V., Tsyganov D.V., Semenova M.N. *et al. J. Nat. Prod.* **2016**. 79(5). 1429.
52. Zyma S.A. Patent US 4814346. **1989**.
53. Poisson T., Gembus V., Dalla V., *et al. J. Org. Chem.* **2010**. 75(22). 7704.
54. Fukui M. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1965**. 38. 887.
55. Subhadra Kumari S., Krishna Mohan Rao K.S.R., Subba Rao N.V. *Proc. Indian. Acad. Sci.* **1973**. 77. 149.
56. Jayaprakash Rao Y., Thirupathi G., Prasad Rao Ch., Hemasri Y. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**. 86(5). 1126.
57. Puranik R., Rao Y.J., Krupadanam G.L.D. *Synth. Commun.* **1999**. 29. 1355.
58. Srinivas Rao C., Jyotsna C., Sait S.S. *J. Indian Chem. Soc.* **2012**. 89(9). 1283.
59. Shokol T., Lozinski O., Gorbulyenko N., Khilya V. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2017**. 5(2). 68.
60. Шокол Т.В., Лозинский О.А., Ткачук Т.М., Хиля В.П. *Химия природ. соед.* **2009**. 45(3). 298.

61. Rangaswami S, Seshadri T R. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1939.** 9(1). 7.
62. Kawase Y, Sekiba T, Fukui K. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1958.** 31. 997.
63. Vijaya Lakshmi M., Subba Rao N.V. *Curr. Sci.* **1973.** 42. 19.
64. Pastorini G., Rodighiero P., Manzini P., *et al.* *Gazz. Chim. Ital.* **1989.** 119. 481.
65. Lozinski O.A, Shokol T.V., Shishkin O.V., *et al.* *Fr. Ukr. J. Chem.* **2014** 2 (1) 10.
66. Шокол Т.В., Туров В.А., Семенюченко В.В., Хиля В.П. *Химия природ. соед.* **2006.** 42(6). 544.
67. Шокол Т.В., Лозинский О.А., Туров А.В., Хиля В.П. *Химия гетероцикл. соед.* **2009.** 45(9). 1361.
68. Шокол Т.В., Лозинский О.А., Ткачук Т.М., *и др.* *Химия гетероцикл. соед.* **2010.** 46(6). 843.
69. Шокол Т.В., Горбуленко Н.В., Хиля В.П. *Допов. НАН України.* **2010.** (7). 142.
70. Lozinski O.A., Shokol T.V., Khilya V.P. *Monatsh. Chem.* **2013.** 144(2). 217
71. Thirupathi G., Yadaiah Goud E., Hemasri Y. *et al.* *J. Iranian Chem. Soc.* **2017.** 14(2). 477.
72. Rao H. S. P, Tangeti V.S. *Lett. Org. Chem.* **2012.** 9(3). 218.
73. Band P.M., Gokhale N.L., Jamode V.S. *J. Indian Chem. Soc.* **1983.** 60(8). 804.
74. Thakar K.A., Manjaramkar N.R. *J. Indian Chem. Soc.* **1971.** 48. 221.
75. Bernfeld G.J., Wheeler T.S. *J. Chem. Soc.* **1949.** 1915.
76. Shah N.M., Deliwala C.V. *Proc. Indian Acad. Sci.* **1942.** 16A. 387.
77. Thakar K.A., Manjaramkar N.R. *Indian J. Chem.* **1971.** 9. 892.
78. Deliwala C.V., Shah N.M. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1943.** 17. 7.
79. Deliwala C.V., Shah N.M. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1941.** 13. 352.
80. Deliwala C.V., Shah N.M. *J. Chem. Soc.* **1939.** 1250.
81. Khan, M.S.Y., Sharma P. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1995.** 34(3). 237.

82. Thakar K.F., Joshi R.C. *J. Indian Chem. Soc.* **1981**. 58. 880.
83. Wittig G. *Ann.Chem.* **1926**. 446(1). 155.
84. Wittig G. *Chem. Ber.* **1926**. 59(1). 116.
85. Omote Y., Takizawa Y., Sugiyama N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**. 44(4). 1160.
86. Kaneta M., Hikichi H., Endo S., Sugiyama N. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1978**. 51(6). 1784.
87. Kumar K.A., Srimannarayana G. *Indian. J. Chem., Sect. B.* **1984**. 23(10). 969.
88. Лозинский О., Шокол Т., Горбуленко Н., Хиля В. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Хімія.* **2015**. 1(51). 61.
89. Shimizu K., Fukushima S. *Yakugaku Zasshi.* **1967**. 87. 1079.
90. Cox D., Cairns H., Chadwick N., Suschitzky J.L. *Ger. Offen., DE 2943658.* **1980**.
91. Simonetti S.O., Larghi E.L., Bracca A.B.J., Kaufman T.S. *Org. & Biomolecular Chem.* **2012**. 10(20). 4124.
92. Yuan Z., Cheng R., Chen P. *et al. Angew. Chem. – Int. Ed.* **2016**. 55(39). 11882.
93. Groundwater P.W., Solomons R.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1994**. 173.
94. Drewe J.A., Groundwater P.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1997**. 601.
95. Houghton P.J., Osibogun I.M., Woldemariam T.Z. *Planta Med.* **1995**. 61. 154.
96. Houghton P.J., Yang H. *Planta Med.* **1985**. 51. 23.
97. Houghton P.J. *Planta Med.* **1988**. 54. 239.
98. Houghton P.J., Hairong Y. *Planta Med.* **1987**. 53. 262.
99. Schlittler E., Spitaler U. *Tetrahedron Lett.* **1978**. 19. 2911.
100. Kelly T.R., Kim M.H. *J. Org. Chem.* **1992**. 57. 1593.
101. Macklin T.K., Reed M.A., Snieckus V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**. 1507.
102. Rao Y.J., Krupadanam G.L.D. *Indian J. Chem.* **2000**. 39B. 610.
103. Lozinski O.A., Shokol T.V., Zubatyuk R.I., *et al. XTC.* **2018**. 54(1). 96.
104. Kikuchi Y., Miyaichi Y., Tomimori T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**. 39(6). 1466.

105. Bezuidenhout S.C., Bezuidenhout B.C.B., Brandt E.V., Ferreira D. *J Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1988**(5). 1237.
106. Guz N.R., Stermitz F.R., Johnson J.B., et al. *J. Med. Chem.* **2001**. 44(2). 261.
107. Куркин В.А.; Запесочная Г.Г., *Химия природ. соед.* **1990**. 26(6). 830.
108. Goker H., Ertan R. *Pharmazie*. **1990**. 45(10). 734.
109. Ertan R., Goker H., Pindur U. *Arch. Pharm.* **1989**. 322(4). 237.
110. Springsteel M.F., Galiotta L.J.V., Ma T., et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**. 11(18). 4113.
111. Pat. US 225157. **2003**.
112. Pat. US 6906206. **2005**.
113. Barker G., Ellis G.P., Wilson D.A. *J. Chem. Soc. Sect. C*. **1971**. 2079.
114. Raju K.R., Rao P.S. *Indian J. Chem., Sect. B*. **1986**. 25. 94.
115. Kumar S. *J. Med. Chem.* **1968**. 11(4). 913.
116. Nayak A., Jesthi P.K., Rout M.K. *J. Inst. Chem. (India)*. **1968**. 40(3). 109.
117. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Хиля В.П. *Химия природ. соед.* **2009**. 45(4). 418.
118. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Хиля В.П. *Химия гетероцикл. соед.* **2010**. 46(2). 180.
119. Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Галаев А.И., Виноградова В.И. *Химия природ. соед.* **2012**. 48(2). 212.
120. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Огороднийчук А.С., и др., *Химия природ. соед.* **1998**. 34(5). 632.
121. Горбуленко Н.В., Ткачук Т.М., Шокол Т.В., и др. *Химия гетероцикл. соед.* **2007**. 43(5). 683.
122. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Khilya V.P., et al. *Org. Biomolecular. Chem.* **2015**. 13(4). 1053.
123. Likhitwitayawuid K., Sritularak B., Benchanak K., et al. *Nat. Prod. Res.* **2005**. 19. 177.
124. Houghton P.J., Woldemariam T.Z., Khan A.I., et al. *Antiviral Res.* **1994**. 25. 235.
125. Houghton P.J., Woldermarian T.Z., Mahmood N. PCT Int. Appl. WO 9607409. **1996**.
126. Alam S., Sarkar Z., Islam A. *J. Chem. Sci.* **2004**. 116. 29.

127. Simin K., Ali Z., Khaliq-Uz-Zaman S.M., *et al.* *Nat. Prod. Lett.* **2002.** 16. 351.
128. Ramaswamy A.S., Sirsi M. *Indian J. Pharm.* **1960.** 22. 34.
129. Magalhães A.F., Tozzi A.M.G.A., Magalhães E.G., *et al.* *Anais da Academia Brasileira de Ciencias.* **2007.** 79. 351.
130. Padmaja B., Kulkarni N.V., Ram G.M. *Pestology.* **2007.** 31. 64.
131. Rao A.P., Niranjan B. *Compar. Physiol. Ecol.* **1982.** 7. 234.
132. Dhingra S., Sarup P. *J. Entomol. Res.* **1981.** 5. 101.
133. Mathur Y.K., Srivastava J.P., Nigam S.K., *et al.* *J. Entomol. Res.* **1990.** 14. 44.
134. Sighamony S., Naidu M.B., Osmani Z. *Int. Pest Control.* **1983.** 5. 120.
135. Dhingra S., Sarup P. *J. Entomol. Res.* **1981.** 5. 1.
136. Attri B.S., Gupta S.C., Mukerje S.K., *et al.* *Pyrethrum Post.* **1973.** 12. 87.
137. Pan S., Mukherjee B., Ganguly A.S.R., *et al.* *Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz.* **1985.** 92. 392.
138. Speranza G., Manitto P., Cassara P., *et al.* *J. Nat. Prod.* **1993.** 56. 1089.
139. Kametani S., Kojima-Yuasa A., Kikuzaki H., *et al.* *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007.** 71. 1220.
140. Sugumi H., Niiijima J., Kotake Y., *et al.* *WO Pat. Appl.* 9638446. **1996.**
141. Carcache-Blanco E.J., Kang Y., Park E.J., *et al.* *J. Nat. Prod.* **2003.** 66. 1197.
142. Chang L.C., Gerhäuser C., Song L., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **1997.** 60. 869.
143. Mahli S.S., Basu S.P., Sinha K.P., *et al.* *Indian J. Animal Sci.* **1989.** 59. 657.
144. Mandal B., Maity C.R. *Acta Physiol. Pharm. Bulgarica.* **1987.** 12. 42.
145. Gandhi V.M., Cherian K.M. *Toxicology in Vitro.* **2000.** 14. 513.
146. Panda A.K., Sastry V.R.B., Kumar A., *et al.* *Asian-Australas. J. Animal Sci.* **2006.** 19. 1776.
147. Panda A.K., Sastry V.R.B., Mandal A.B. *Indian J. Anim. Nutr.* **2006.** 23. 146.
148. Sahrawat K.L. *Plant Soil.* **1981.** 59. 495.

149. Majumdar D., Mitra S. *Biol. Fertil. Soils*. **2004**. 39. 140.
150. Лозинский О.А., Шокол Т.В., Хиля В.П. *Химия гетероцикл. соед.* **2011**. 47(9). 1283.
151. Lozinski O., Shokol T., Gorbulenko N., Khilya V. *Fr. Ukr. J. Chem.* **2017**. 5(2). 68.
152. Shokol T., Gorbulenko N., Khilya V. *Fr. Ukr. J. Chem.* **2019**. 7(1). 121.

Розділ 4

СИНТЕЗ ЛІНІЙНИХ ГЕТАРОАНЕЛЬОВАНИХ ХРОМОНІВ НА ОСНОВІ 7-ГІДРОКСИ- 6-ФОРМИЛ(АЦЕТИЛ)ХРОМОНІВ

Хромони є важливим класом природних сполук, що належать до сімейства флавоноїдів з широким спектром біологічної активності та низькою токсичністю [1]. Їхня структурна різноманітність та висока фармакологічна ефективність зробили їх привілейованими структурами для пошуку нових лікарських засобів [2, 3].

Першим хромоном, що був використаний як індивідуальна речовина в клінічній практиці, був лінійний фуροхромон келлін [4]. Природні гетаренохромони представлені насамперед похідними фурохромону та піранохромону. Бензопіранони та фуробензопіранони є сполуками, що мають велике значення внаслідок їх широкого розповсюдження у рослинах та їх потенціалу як важливих фармацевтичних препаратів у лікуванні ниркової колики, ангінозних синдромів, коклюшу, виразкової хвороби, у фотохіміотерапії різних шкірних захворювань, таких як псоріаз, вітіліго, грибоподібний мікоз, як противірусні, протипухлинні, антипроліферативні засоби та агенти ЦНС [5].

Дизайн гетаренохромонів можна здійснити як шляхом анелювання гетероциклу до ядра хромону, так і шляхом анелювання циклу γ -пірону до системи бензогетарену. *орто*-Гідроксиформіл(ацетил)хромони є зручними вихідними речовинами для синтезу ангулярних і лінійних гетаренохромонів за першим шляхом. Синтез ангулярних гетаренохромонів висвітлено в оглядах [6, 7].

В цьому розділі представлено сучасний стан досліджень по синтезу лінійних гетаренохромонів, а саме фуро[3,2-*g*]хромонів, пірано[3,2-*g*]хромонів та деяких їх *N*-вмісних аналогів на основі 7-гідрокси-6-формил- та 7-гідрокси-6-ацетилхромонів і наведені дані щодо їх біологічної активності (*схема 4.1*).

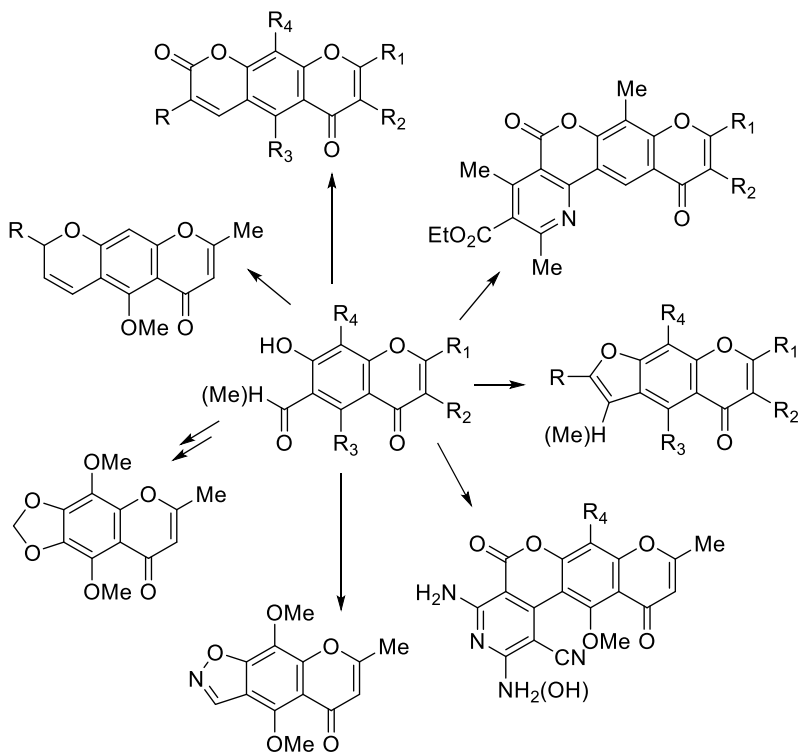


Схема 4.1

4.1. Синтез 6-форміл- та 6-ацетил-7-гідроксихромонів

Декілька представників 7-гідрокси-6-формілхромонів було виділено з природних джерел. Два гомоізофлавоної: 5,7-дигідрокси-3-(4-метоксибензил)-8-метил-4-оксо-4*H*-6-хромонкарбальдегід (**4.1**, рис. 4.1), який виявив виражену цитотоксичну активність щодо клітин раку легень та 3-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-5,7-дигідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-6-хромонкарбальдегід (**4.2**, рис. 4.1) були виділені з коренів *Ophiopodon japonicus* [8, 9].

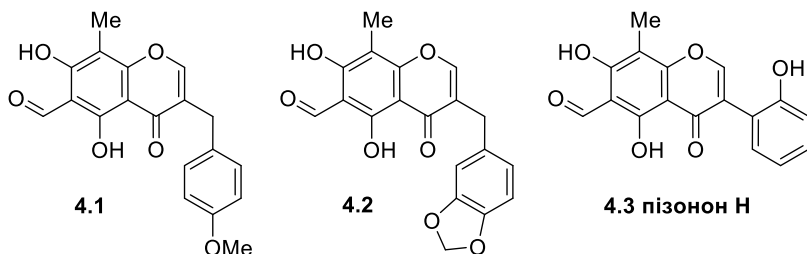


Рис. 4.1

5,7,2'-Тригідрокси-6-формілізофлавоон (**4.3**, рис. 4.1), названий пізеноном Н (Pisonone H), був ідентифікований у дослідженні стебел *Pisonia umbellifera*, що використовуються у китайській народній медицині, та протестований на протизапальну та цитотоксичну активність [10].

Зазвичай 7-гідрокси-6-формілхромони синтезують шляхом окиснення природних лінійних фурурохромонів: віснагіну (Visnagin) (**4.4**) та келліну (Khellin) (**4.5**) та їхніх синтетичних аналогів [11–15] (схема 4.2).

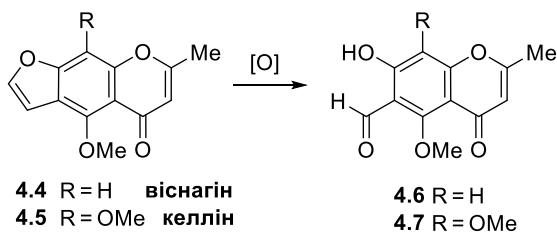


Схема 4.2

При окисненні віснагіну (**4.4**) хромовою кислотою утворюється гідроксальдегід **4.6** з хорошим виходом [11]. Проте обробка келліну (**4.5**) хромовою кислотою за тих же умов (та їх модифікацій) не привела до гідроксальдегіду **4.7** [13]. Це можна пояснити, якщо взяти до уваги, що хромова кислота, як відомо, впливає на окиснювальне деметилювання деяких *n*-метоксиаренів приводячи до хінонів [13]. Гідроксальдегід **4.7** з виходом 24 % було одержано при окисненні келліну $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ у водному ТГФ з подальшою обробкою NaIO_4 , а каталітичне осмію-

вання келліну, з використанням NaIO_4 для повторного окиснення осмію, в ТГФ при 50°C дозволило отримати гідроксальдегід **4.7** з виходом 73 % [12, 13].

6-Форміл-7-гідроксихромони (**4.8**) також можна синтезувати з 7-гідроксихромонів (**4.9**) за реакцією Даффа (метод А) шляхом нагрівання їх з уротропіном (від 1 екв. [16] до 7 екв. [17]) у льодяній оцтовій кислоті при 100°C протягом 6–8 год з наступним кислотним гідролізом ($\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}$ 1 : 1) протягом 15–30 хв (схема 4.3). Метод Даффа успішно застосовувався в ряді випадків [16–18], проте при здійсненні реакції виникають певні труднощі. Через низьку активність положення 6 у 7-гідроксихромонах до електрофільної атаки у цій реакції можна використовувати лише 8-заміщені 7-гідроксихромони (**4.9**). Для складніших субстратів, особливо з більшою кількістю вільних гідроксилів, присутніх у молекулі, а саме для норвогоніну ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OH}$) та 5,7,8-тригідрокси-2-метилхромону, цей метод не спрацював і бажані альдегіди одержати не вдалося [17].

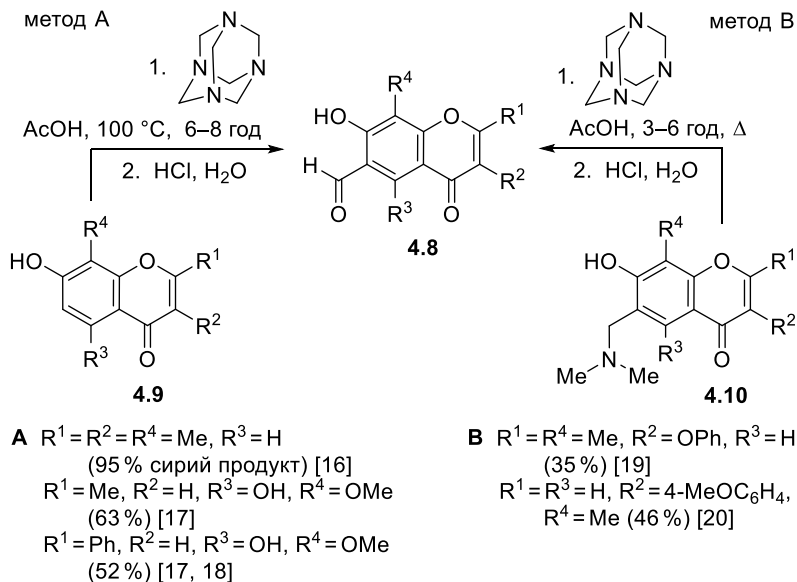


Схема 4.3

У роботах [19, 20] описано варіант синтезу 6-форміл-7-гідроксихромонів (**4.8**) (метод В) у модифікованих умовах реакції Даффа, виходячи з 6-амінометильних похідних 7-гідроксихромонів (**4.10**), який полягає у кип'ятінні продукту **4.10** з 2 екв. уротропіну в АсОН протягом 3–6 год з подальшим кислотним гідролізом (схема 4.3). Слід зазначити, що проведення цієї реакції при нагріванні на водяній бані (100 °С) не привело до бажаного результату. За цих умов виділявся лише гідрохлорид вихідної сполуки **4.10** [19].

6-Ацетил-7-гідроксихромони синтезували ацилюванням 8-заміщених 7-гідроксихромонів оцтовим ангідридом у присутності безводного ацетату натрію з подальшим перегрупуванням Фріса у безводному хлориді алюмінію, як показано на схемі 4.4 для 6-ацетил-7-гідрокси-2,3,8-триметилхромону (**4.11**) [21].

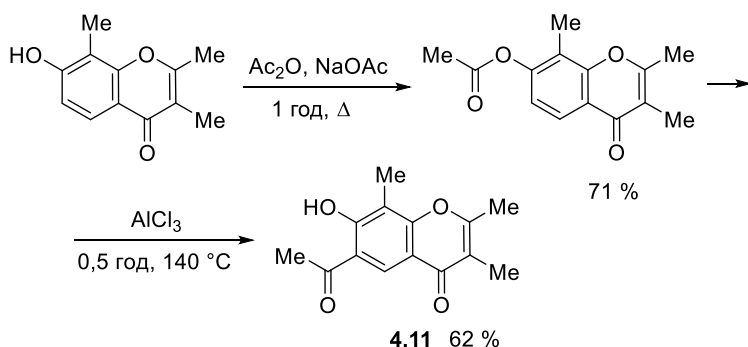


Схема 4.4

При взаємодії резодіацетилацетофенону (**4.12**) з етилортоформіатом (6 екв.) у присутності 70 % перхлоратної кислоти одержано 4-алкоксибензопірилієву сіль **4.13**, яка при кип'ятінні у воді перетворюється на 6-ацетил-7-гідроксихромон **4.14** з майже кількісним виходом [22] (схема 4.5). Реакція продукту **4.12** з ароматичними альдегідами в етилортоформіаті з наступним кип'ятінням у водному ДМФА привела до утворення 6-ацетил-7-гідроксифлавонів **4.15**, які володіють гіполіпідемічною активністю [23] (схема 4.5).

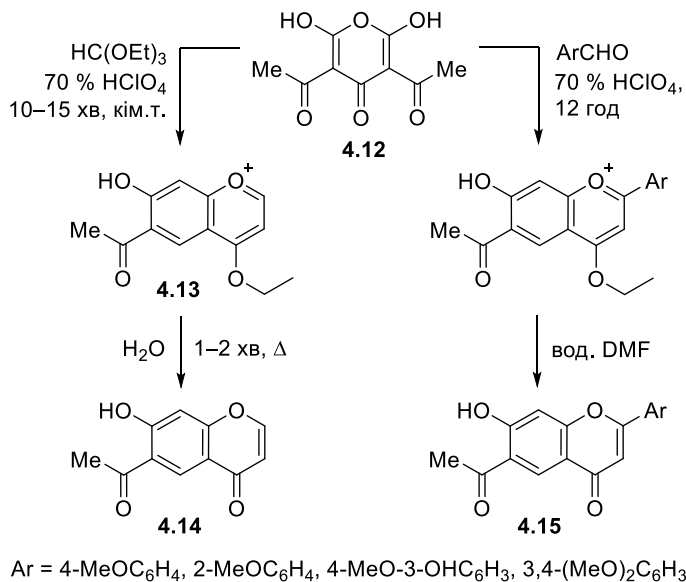


Схема 4.5

6-Форміл- та 6-ацетил-7-гідроксихромони широко використовувалися у синтезі хромонів, анельованих п'яти- та шестичленними гетероциклами, а саме фуро[3,2-*g*]хромонів, діоксо[4,5-*g*]хромонів, хромено[6,7-*d*]ізоксазолів, пірано[3,2-*g*]хромонів, пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-*b*]піридинів та пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-*c*]піридинів.

4.2. Хромони, анельовані п'ятичленними гетероциклами

4.2.1. Фуро[3,2-*g*]хромони

Келлін та віснagin (схема 4.2) – найвідоміші природні лінійні фуро[3,2-*g*]хромони, що містяться у плодах та насінні *Ammi visnaga*, рослини, яка належить до родини *Umbelliferae*. Вони володіють фототоксичною та генотоксичною активністю проти різних видів мікроорганізмів. Їх фототерапевтичні властивості,

подібні до властивостей псоралену, але вони мають значно менші фототоксичні та ДНК пошкоджуючі ефекти. Також для цих сполук знайдена гербіцидна та судинорозширювальна активність. Це обумовлює застосування келліну та віснагіну у фотохіміотерапевтичному лікуванні вітіліго та псоріазу, корисність у лікуванні спазматичних станів, таких як астма та кишкова коліка, а також деяких захворювань серця та їх потенціал як біогербіцидів та молекул-лідерів для розробки нових лікарських засобів [24–26].

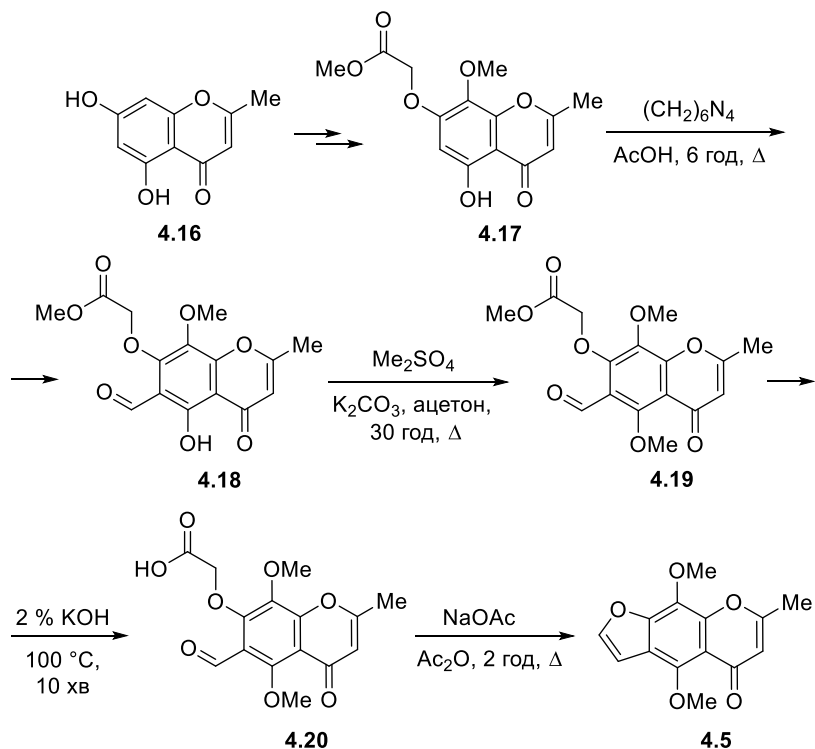


Схема 4.6

У 1949 році келлін (4.5) було синтезовано у сім стадій, виходячи з 2-метил-5,7-дигідроксихромону (4.16). Підхід ґрунтувався на формілюванні 5-гідрокси-8-метокси-7-*O*-карбометокси-

метил-2-метилхромону (**4.17**) уротропіном у розчині льодяної оцтової кислоти з утворенням 6-форміл-похідної **4.18**, з подальшим повним метилюванням до ключового проміжного альдегідо-естеру **4.19** і м'яким лужним гідролізом до альдегідокислоти **4.20**, яка при кип'ятінні з ацетатом натрію в оцтовому ангідриді формує фурановий цикл з одночасним декарбоксилюванням [26] (схема 4.6).

Альтернативний підхід було запропоновано для синтезу альдегідо-естеру **4.21** – алкілювання 5,8-диметокси-7-гідрокси-2-метил-6-формілхромону **4.7** етилбromoацетатом у присутності K_2CO_3 в ацетоні [13]. При обробці естеру **4.21** 1 екв. метилату натрію в метанолі утворився 2-етоксикарбонілкеллін (**4.22**) з виходом 54% [13] (схема 4.7). 2-Бензоїлкеллін (**4.23**) та його прекурсор **4.24** отримали за тих же умов із застосуванням фенацилброміду як алкілюючого агента [13] (схема 4.7).

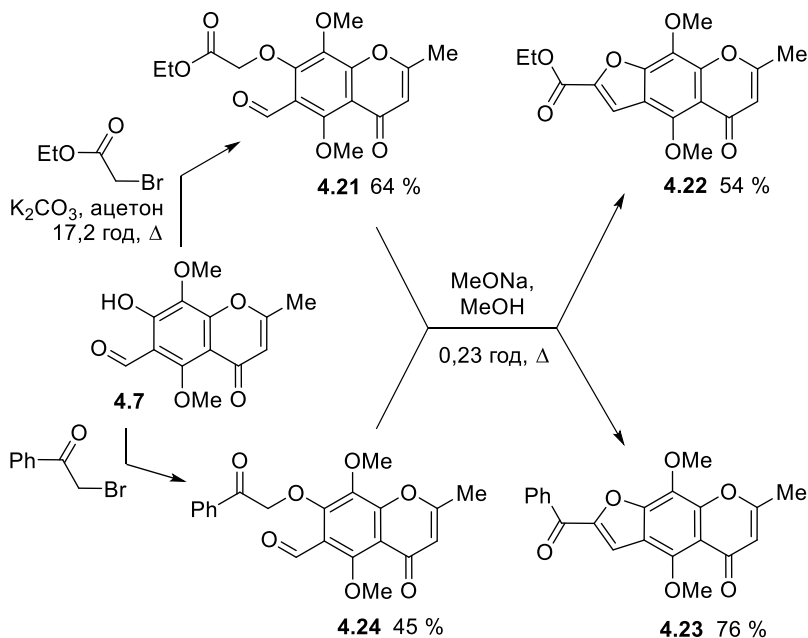


Схема 4.7

Тетраметилфуор[3,2-*g*]хромон **4.25**, що запропонований як потенційний фотохіміотерапевтичний засіб, було синтезовано, виходячи з 6-ацетил-7-гідрокси-2,3,8-триметилхромону (**4.11**) при алкілюванні стилбромоацетатом у безводному ацетоні в присутності K_2CO_3 з подальшим гідролізом естеру та внутрішньомолекулярною конденсацією, як показано на *схемі 4.8* [21].

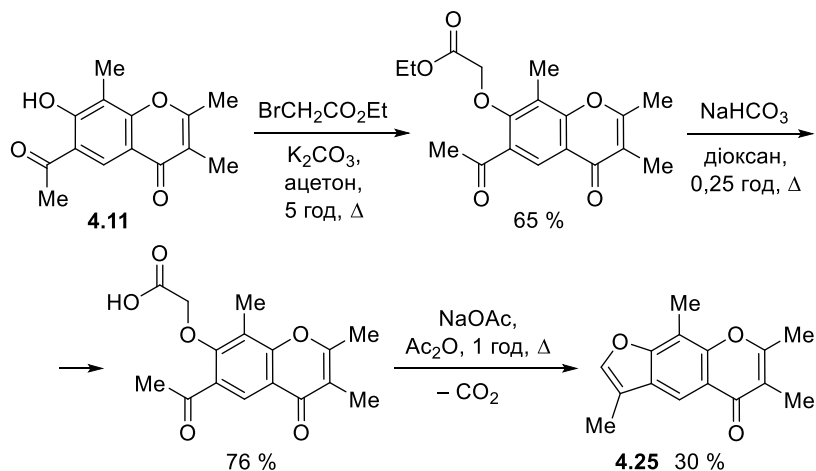


Схема 4.8

На відміну від вищенаведених прикладів, при кип'ятінні 7-гідрокси-6-формілхромону **4.7** з хлороацетоном у ТГФ, що містить 18-краун-6 / K_2CO_3 , 2-ацетилкеллін **4.26** було синтезовано в одну стадію з хорошим виходом [12, 13] (*схема 4.9*).

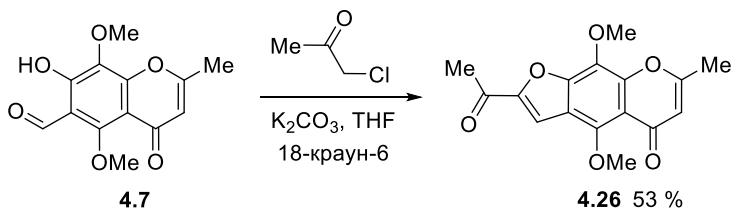


Схема 4.9

При взаємодії 6-ацетил-5,7-дигідроксифлавону **4.27** з хлороацетоном у ДМФА в присутності K_2CO_3 за кімнатної температури 2-ацетилфурофлавіон **4.28** був отриманий лише з виходом 27 % [27] (схема 4.10).

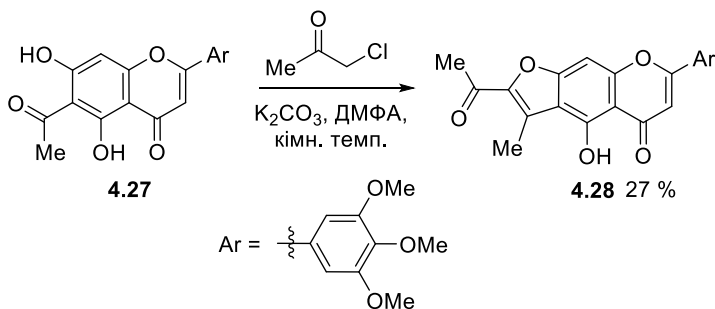


Схема 4.10

Алкилювання 7-гідрокси-6-формілізофлавоу **4.29** 2-бromoацетилбензофураном у ДМФА у присутності K_2CO_3 при нагріванні ($60^\circ C$) супроводжується конденсацією по карбонільній групі, що приводить до анелювання фуранового кільця до ядра ізофлавоу й утворення 2-бензо[*b*]фуран-2-ілкарбоніл-6-(4-метоксифеніл)-9-метил-5*H*-фуро[3,2-*g*]хромону (**4.30**) з виходом 62 % [20] (схема 4.11).

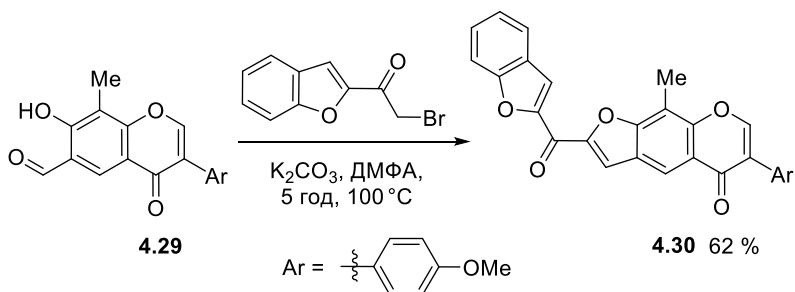


Схема 4.11

4.2.2. Діоксоло[4,5-*g*]хромони

Система діоксоло[4,5-*g*]хромону була синтезована з 5,8-диметокси-2-метил-7-гідрокси-6-формілхромону (**4.7**) у дві стадії. Спочатку окисненням гідроксильдегіду **4.7** за Дакіном ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$) одержали діол **4.31**, який проалкілювали дийодометаном ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМФА}$) з утворенням 4,9-диметокси-6-метил-8*H*-[1,3]діоксоло[4,5-*g*]хромен-8-ону **4.32** з виходом 65 % [13] (схема 4.12).

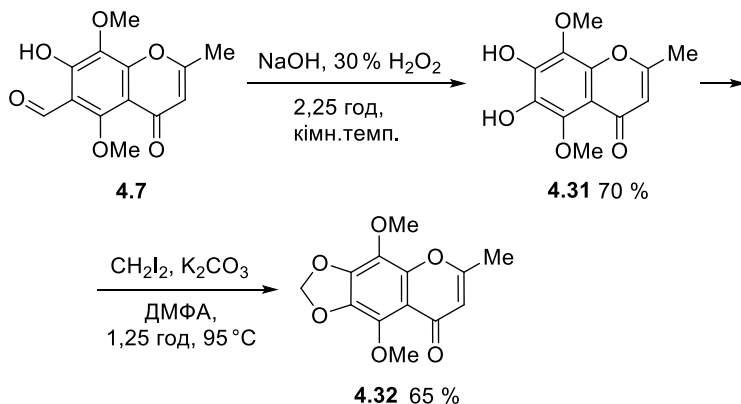


Схема 4.12

4.2.3. Хромено[6,7-*d*]ізоксазоли

Анелювання циклу ізоксазолу до хромонової системи було здійснено на основі 6-форміл-7-гідроксихромонів **4.6** та **4.7**.

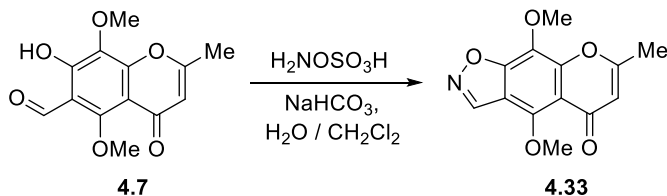


Схема 4.13

4,9-Диметокси-7-метил-5*H*-хромено[6,7-*d*]ізоксазол-5-он (**4.33**) був отриманий з виходом 79 % при повільному додавання гідроксиламін-*O*-сульфонової кислоти до альдегіду **4.7** у двохфазній системі (H₂O / CH₂Cl₂), що містить NaHCO₃ (2 екв.) [12] (схема 4.13).

6-Форміл-7-гідрокси-5-метокси-2-метилхромон (**4.6**) при обробці сечовиною або тіосечовиною в етанолі у присутності безводного карбонату калію утворює похідні 2,3-дигідроізоксазолу **4.34**, **4.35** [28] (схема 4.14).

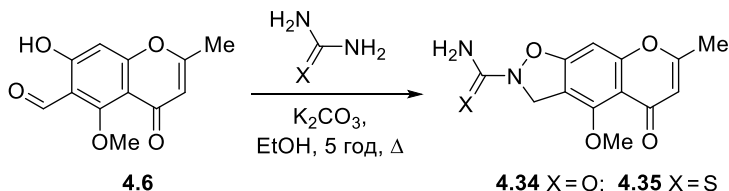


Схема 4.14

4.3. Хромони, анельовані шестичленними гетероциклами

4.3.1. 2*H*,6*H*-Пірано[3,2-*g*]хромони

Серед природних хромонів з протипухлинним потенціалом були виявлені сполуки, в яких до ядра хромону анельовані пірановий або дигідропірановий цикли, що належать до похідних піранохромону [29]. Метилловий естер 3,3-диметилалілспателіахромену (**4.36**, рис. 4.2), 3,3-диметилалілспателіахромон (3,3-dimethylallylspatheliachromene) (**4.37**) та 5-*O*-метил-кнеорумхромон К (5-*O*-methyl-cneorumchromone К) (**4.39**), що виділені з *Dictyoloma vandellianum* A. Juss (*Rutaceae*), досліджували на цитотоксичну активність щодо лінії пухлинних клітин В16-*F*10, НерG2, К562 та НL60 та непухлинних клітин РВМС. Сполука **4.36** виявилась найактивнішою, демонструючи значення IC₅₀ у діапазоні від 6,26 до 14,82 мкг/мл для клітинних ліній В16-*F*10 та К562 відповідно, і значення IC₅₀ = 11,65 мкг/мл

для лінії клітин РВМС [30]. 3,3-Диметилалілспателіахромен (4.37, *рис. 4.*) та пульверохроменол (pulverochromenol) (4.38), виділені з *Sneorum tricocsum* та *C. pulverulentum*, можуть представляти потенційний інтерес як протипухлинні препарати, що демонструють інгібуючу активність на клітинах HeLa з ID₅₀ 5 та 1 мкг/мл, відповідно [31].

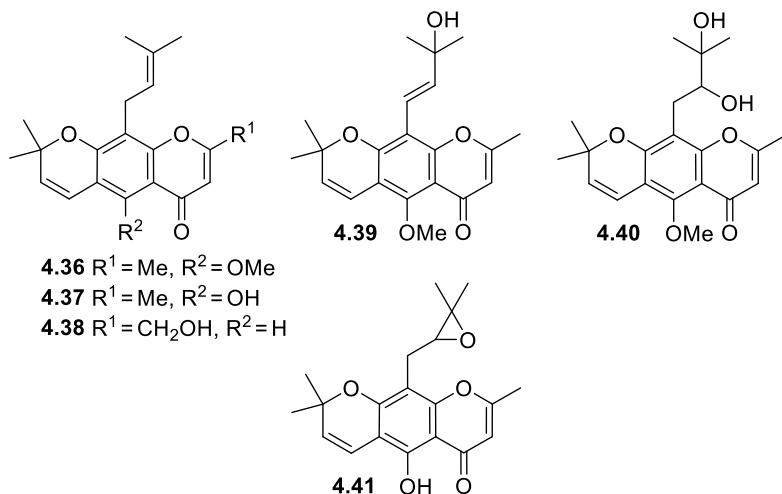


Рис. 4.2

При фітохімічному дослідженні коренів *Spathelia excelsa* було виділено піранохромони 10-(2,3-дигідрокси-3-метилбутаніл)-метоксиспателіахромен (5-метокси-спателіабісхромен) (4.40) та 10-(2,3-епокси-3-метилбутаніл)спателіахромен (4.41) [1, 32]. Останній за результатами тестування проти найпростіших паразитів виявив значну трипаноцидну активність [32].

Синтез похідних системи пірано[3,2-*g*]хромонів 4.42а-с було здійснено шляхом конденсації 6-форміл-7-гідроксихромону 4.6 з аміноацетофеноном, ацетофеноном або келліноном, що привела до халконів 4.43а-с, які при відновленні NaBH₄ утворювали 5-метокси-8-метил-2-*R*-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромон-6-они 4.42а-с. Сполуки 4.42b, 4.42с, 4.43b та 4.43с протестували на знеболювальну, протизапальну та виразкову активність.

Сполуки **4.42b** та **4.42c** виявилися потужними анальгетиками, для сполуки **4.42c** виявили мінімальний ульцерогенний ефект. Жодна з протестованих сполук не виявила протизапальної активності [28] (схема 4.15).

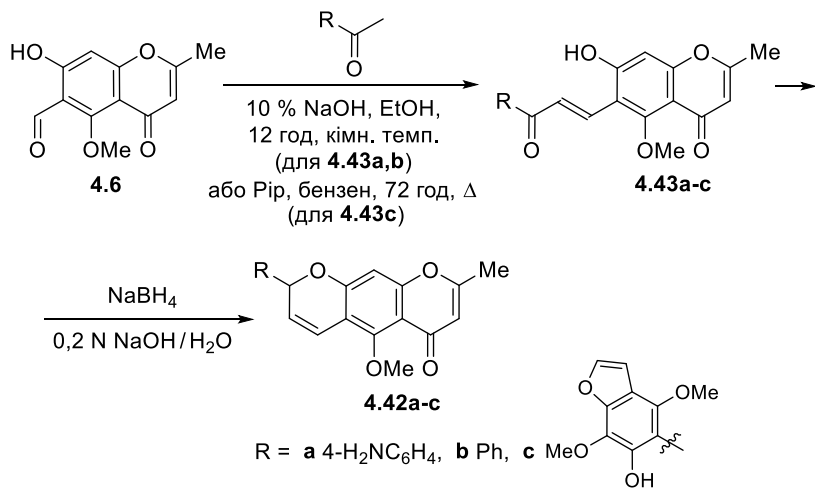


Схема 4.15

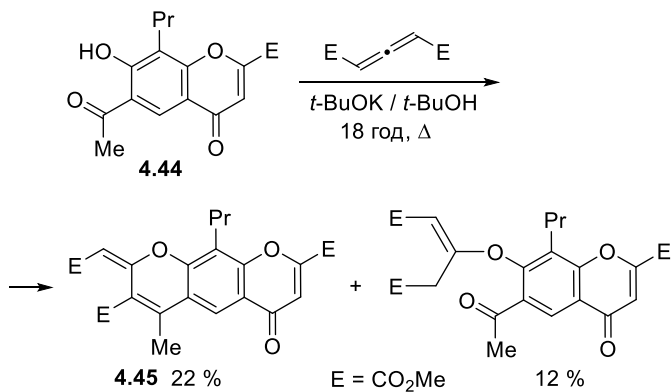


Схема 4.16

6-Ацетил-7-гідроксихромон **4.44** був перетворений на пірано[3,2-*g*]хромон **4.45** з виходом 22 % при кип'ятінні з естером аллен-1,3-дикарбонової кислоти в *трет*-бутиловому спирті з *трет*-бутилатом калію протягом 18 год [33] (схема 4.16).

4.3.2. 2*H*,6*H*-Пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діони

На основі *o*-гідроксиформілхромонів також можна одержати похідні α -піронохромону. За реакцією Перкіна при кип'ятінні 7-гідрокси-6-формілхромону **4.6** в оцтовому ангідриді з надлишком ацетату натрію протягом 5 годин з виходом 36 % синтезовано 5-метокси-8-метил-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (**4.46**) [34] (схема 4.17). За цих же умов *o*-гідроксиформілхромон **4.7** дає α -піронохромон **4.47** із виходом 16,5 % та триацетат **4.48** із виходом 65 % [13] (схема 4.17).

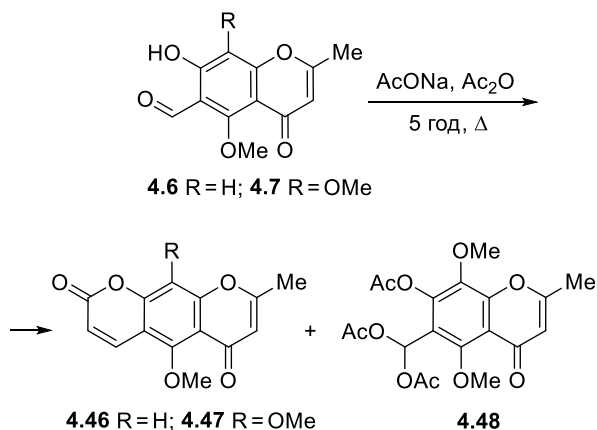


Схема 4.17

Конденсація Кневенагеля, заснована на взаємодії саліцилових альдегідів або їх складніших похідних та сполук з активною метиленовою групою, наприклад, заміщеними ацетонітрилами, є найбільш універсальним методом синтезу кумаринів та їх конденсованих аналогів. Введення 6-форміл-7-гідроксихромонів у цю реакцію привело до ателювання α -піронового циклу до хромонової системи. Реакція протікає в кілька стадій і залежно від

умов реакції можна виділити проміжні продукти. В якості карбонільного компонента застосовувались 6-форміл-7-гідрокси-5-метокси-2-метилхромон (**4.6**), його 8-нітро- (**4.49**) та 8-бромо- (**4.50**) похідні, а також 8-бромо-6-форміл-5,7-дигідрокси-2-метилхромон (**4.51**) (схема 4.18).

Заміщені ацетонітрили **4.52-4.68**, що використовувались як метиленовий компонент, представлені на схемі 4.18. Зазвичай реакцію проводили в EtOH в присутності піперидину в якості каталізатора, що приводило до утворення 2-імінопірано[3,2-*g*]-хромен-6-ону, який в результаті подальшого кислотного гідролізу перетворювався на пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон. У деяких випадках в якості основи застосовували триетиламін та ацетат амонію. Діетилмалонат (**4.69**), етилацетацетат (**4.70**) та бензоїлацетат (**4.71**), естери **4.72** та **4.73** також використовувались як метиленовий компонент у конденсації Кневенагеля з 6-форміл-7-гідроксихромонами для синтезу відповідних пірано[3,2-*g*]-хромен-2,6-діонів (схема 4.19). Отримані продукти, їхні виходи та умови реакції наведені в таблицях 4.1–4.3.

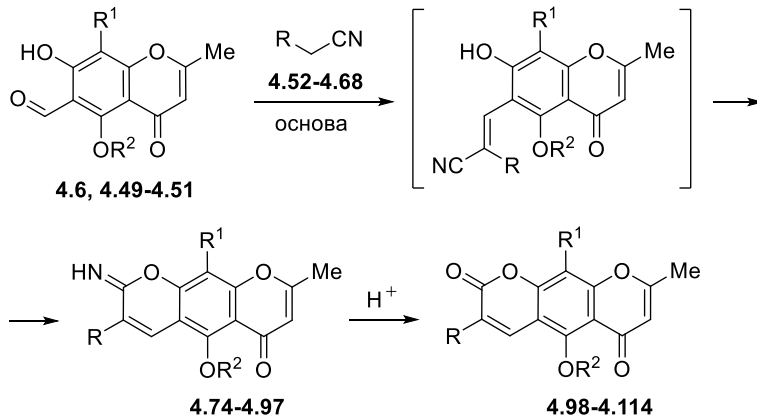
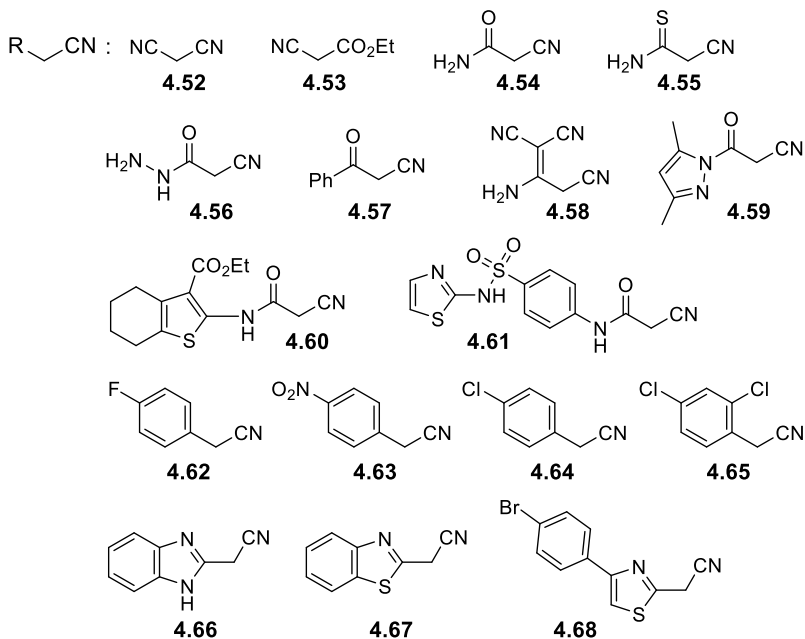
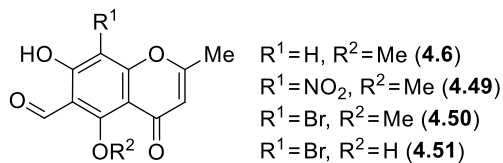


Схема 4.18



Таблиця 4.1

Синтез 2-імінопірано[3,2-*g*]хромен-6-онів **4.74-4.97**,
їхні виходи та умови реакції

N	R ¹	R ²	R	Умови реакції	Вихід, %	Поси- лання
4.74	H	Me	CN	4.6+4.52, A: NH ₄ OAc, EtOH, 1 год, кім. темп. B: NH ₄ OAc, EtOH, 1 год, Δ	85 *	[35] [36]

4.75	NO ₂	Me	CN	4.49+4.52, Pip, EtOH, 10 год, Δ	75	[37]
4.76	Br	Me	CN	4.50+4.52, Pip, EtOH, 10 год, Δ	80	[37]
4.77	Br	Me	CO ₂ Et	4.50+4.53, Pip, EtOH, 2 год, кiм. темп.	54	[38]
4.78	Br	H	CO ₂ Et	4.51+4.53, Pip, EtOH, 2 год, кiм. темп.	84	[38]
4.79	H	Me	CONH ₂	4.6+4.54, NH ₄ OAc, EtOH, 15 хв, Δ	79	[38]
4.80	Br	Me	CONH ₂	4.50+4.54, NH ₄ OAc, EtOH, 15 хв, Δ	82	[38]
4.81	Br	H	CONH ₂	4.51+4.54, NH ₄ OAc, EtOH, 15 хв, Δ	83	[38]
4.82	H	Me	CSNH ₂	4.6+4.55, NH ₄ OAc, EtOH, 1 год, Δ	80	[36]
4.83	H	Me	CONHNH ₂	4.6+4.56, NH ₄ OAc, EtOH, 1 год, Δ	70	[36]
4.84	Br	Me	CONHNH ₂	4.50+4.56, Pip, EtOH, 4 год, Δ	70	[37]
4.85	NO ₂	Me	CONHNH ₂	4.49+4.56, Pip, EtOH, 4 год, Δ	55	[37]
4.86	H	Me	PhCO	4.6+4.57, Pip, EtOH, 1 год, Δ	70	[36]
4.87	NO ₂	Me	PhCO	4.49+4.57, Pip, EtOH, 4 год, Δ	62	[37]
4.88	Br	Me	PhCO	4.50+4.57, Pip, EtOH, 4 год, Δ	60	[37]

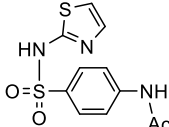
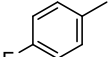
4.89	NO ₂	Me		4.49+4.58 , Pip, EtOH, 4 год, Δ	80	[37]
4.90	Br	Me		4.50+4.58 , Pip, EtOH, 4 год, Δ	85	[37]
4.91	H	Me		4.6+4.60 , Pip, EtOH, 0.5 год, 80°C	67	[39]
4.92	H	Me		4.6+4.61 , NH ₄ OAc, EtOH, 2 год, Δ	67	[40]
4.93	H	Me		4.6+4.63 , Pip, EtOH, 5 год, Δ	85	[5]
4.94	H	Me		4.6+4.64 , Pip, EtOH, 5 год, Δ	90	[5]
4.95	H	Me		4.6+4.65 , Pip, EtOH, 5 год, Δ	90	[5]
4.96	H	Me		4.6+4.66 , Pip, EtOH, 5 год, Δ	80	[5]
4.97	H	Me		4.6+4.67 , Pip, EtOH, 5 год, Δ	97	[5]

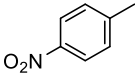
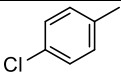
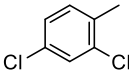
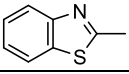
* вихід не наведений

Таблиця 4.2

Синтез пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діонів **4.98-4.114**,
їхні виходи та умови реакції

N	R ¹	R ²	R	Умови реакції	Ви- хід, %	Поси- лання
4.98	H	Me	CN	4.6+4.52 , NH ₄ OAc, AcOH, 1 год, кім.т.	80 85 68	[35] [35] [41]

				4.6+4.53 , Pip, EtOH, 1 год, Δ 4.6+4.59 , Pip, EtOH, 1,5 год, Δ		
4.99	Br	Me	CN	4.50+4.53 , Pip, AcOH, 10 год, Δ	60	[37]
4.100	Br	Me	CO ₂ Et	4.50+4.53 , Pip, EtOH, 0,5 год, Δ 4.77 , AcOH, Δ	*	[38]
4.101	H	Me	CONH ₂	4.6+4.54 , NH ₄ OAc, AcOH, 20,5 год, Δ 4.79 , AcOH, Δ	78 *	[38]
4.102	Br	Me	CONH ₂	4.50+4.54 , NH ₄ OAc, AcOH, 20,5 год, Δ	73	[38]
4.103	Br	H	CONH ₂	4.51+4.54 , NH ₄ OAc, AcOH, 20,5 год, Δ	64	[38]
4.104	H	Me	CSNH ₂	4.82 , конц. HCl, EtOH, 1 год, Δ	85	[36]
4.105	H	Me	CONHNH ₂	4.83 , конц. HCl, EtOH, 1 год, Δ	80	[36]
4.106	Br	Me	CONHNH ₂	4.84 , AcOH, 0,5 год, Δ	60	[37]
4.107	H	Me	PhCO	4.86 , конц. HCl, EtOH, 1 год, Δ	60	[36]
4.108	NO ₂	Me	PhCO	4.87 , AcOH, 0,5 год, Δ	50	[37]
4.109	H	Me		4.6+4.61 , NaOAc, AcOH, 2 год, Δ 4.92 , конц. HCl, діоксан, 2 год, Δ	58	[40]
4.110	H	Me		4.93 , AcOH, 1 год, Δ	85	[5]

4.111	H	Me		4.94 , AcOH, 1 год, Δ	80	[5]
4.112	H	Me		4.95 , AcOH, 1 год, Δ	85	[5]
4.113	H	Me		4.96 , AcOH, 1 год, Δ	95	[5]
4.114	H	Me		4.97 , AcOH, 1 год, Δ	95	[5]

* вихід не наведений

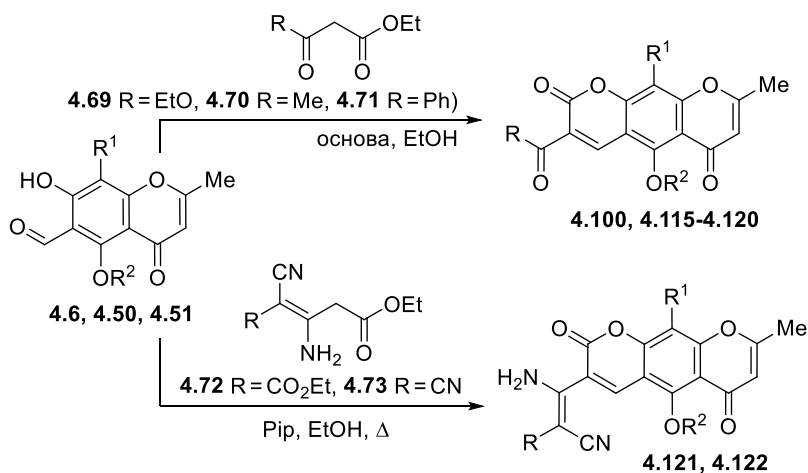


Схема 4.19

Таблиця 4.3

Продукти **4.100, 4.115-4.122**, отримані в реакції Кневенагеля з естерами, їхні виходи та умови реакції

N	R ¹	R ²	R	Умови реакції	Ви-хід, %	Поси- лання
4.100	Br	Me	EtO	4.50+4.69 , Pip, EtOH, 0,5 год, Δ	53	[38]
4.115	H	Me	EtO	4.6+4.69 , Pip, EtOH, 0,5 год, Δ	81	[38]

4.116	H	Me	Me	4.6+4.70 , Pip, EtOH, 0,5 год, кім. темп.	70	[42]
4.117	Br	Me	Me	4.50+4.70 , Pip, EtOH, 0,5 год, Δ	75	[38]
4.118	Br	H	Me	4.51+4.70 , Pip, EtOH, 1 год, кім. темп.	53	[38]
4.119	H	Me	Ph	4.6+4.71 , A: Pip, EtOH, 0,5 год, кім. темп.; B: NH_4OAc , EtOH, 0,5 год, Δ	83	[38]
4.120	Br	Me	Ph	4.50+4.71 , Pip, EtOH, 0,5 год, кім. темп.	80	[38]
4.121	H	Me	CO_2Et	4.6+4.72 , Pip, EtOH, 3 год, Δ	85	[43]
4.122	H	Me	CN	4.6+4.72 , Pip, EtOH, 1 год, Δ	90	[36]

Слід підкреслити деякі моменти і обговорити окремо деякі реакції. При проведенні реакції Кневенагеля в оцтовій кислоті безпосередньо утворюються α -піронохромони **4.98**, **4.99**, **4.101-4.103**, **4.109** [35, 37, 38, 40] (таблиця 4.2).

В роботі [38] зазначено, що 8-бромо-6-форміл-7-гідрокси-5-метокси-2-метилхромон (**4.50**) при перемішуванні з ціаноцтовим естером (**4.53**) в етанолі в присутності піперидину за кімнатної температури утворював відповідний 3-карбетокси-2-імінопіранохромон **4.77** (таблиця 4.1), а при кип'ятінні протягом 30 хв – 3-карбетокси-5-метокси-8-метил-10-бромо-6-оксо-2*H*,6*H*-бензо-[1,2-*b*;5,4-*b'*]дипіран (**4.100**) (таблиця 4.2). Сполука **4.100** також була синтезована кип'ятінням 2-імінопіранохромону **4.77** в льодяній оцтовій кислоті (таблиця 4.2) або обробкою вихідного продукту **4.50** діетилмалонатом у присутності піперидину [38] (схема 4.19, таблиця 4.3). Водночас здається дивним, що при взаємодії 6-форміл-7-гідрокси-5-метокси-2-метилхромону (**4.6**) з

ціаноцтовим естером (**4.53**) при кип'ятінні в етанолі в присутності піперидину протягом 1 год, яка описана раніше тими самими авторами [35], утворилась відповідна 3-ціанопохідна **4.98** [35] (таблиця 4.2).

Конденсацією 6-форміл-7-гідрокси-8-метил-4'-метоксиізофлавону (**4.29**) з 2-[4-(4-бромовеніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетонітрилом (**4.68**) в присутності каталітичної кількості піперидину отримано 2-імінопірано[3,2-*g*]ізофлавіон **4.123**, який шляхом гідролізу в оцтовій кислоті перетворено на відповідний піранохроменодіон **4.124** [20] (схема 4.20).

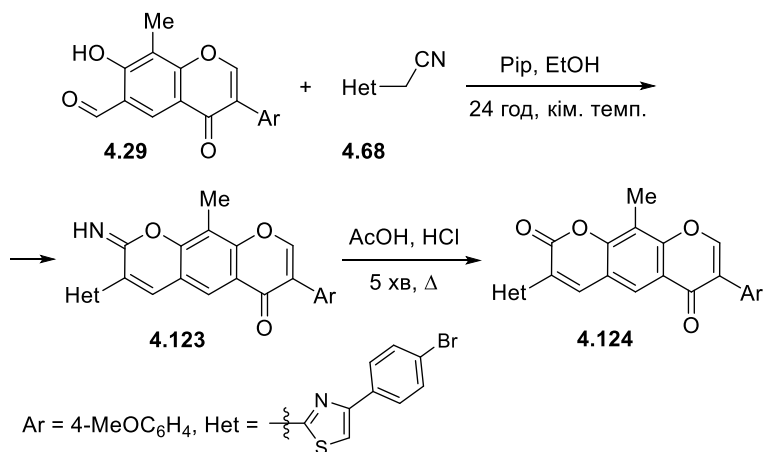


Схема 4.20

Таким же чином при конденсації 6-форміл-7-гідрокси-хромону **4.6** з бензотіазол-2-ацетонітрилом (**4.67**) були отримані відповідні імінопірано[3,2-*g*]хромон **4.97** та α -пірано[3,2-*g*]хромон **4.114** [5] (схема 4.18, таблиці 4.1, 4.2). Слід зазначити, що при взаємодії сполуки **4.6** з бензотіазол-2-іацетонітрилом (**4.67**), бензімідазол-2-іацетонітрилом (**4.66**) та малонітрилом (**4.52**) у діоксані при 20°C протягом 5 год у присутності триетиламіну як каталізатора, авторам роботи [44] вдалося виділити проміжні ілідени **4.125-4.127**, що підтверджено наявністю у спектрах ІЧ смуги поглинання $C\equiv N$ (схема 4.21). Сполуку **4.127** перетворили на пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон **4.98** при нагрі-

ванні в оцтовій кислоті протягом 5 год, а 3-гетарилпірано[3,2-*g*]-хромен-2,6-діони **4.114** і **4.128** були отримані з продуктів **4.125** та **4.126** при нагріванні в ДМФА протягом 8 год [44] (схема 4.21).

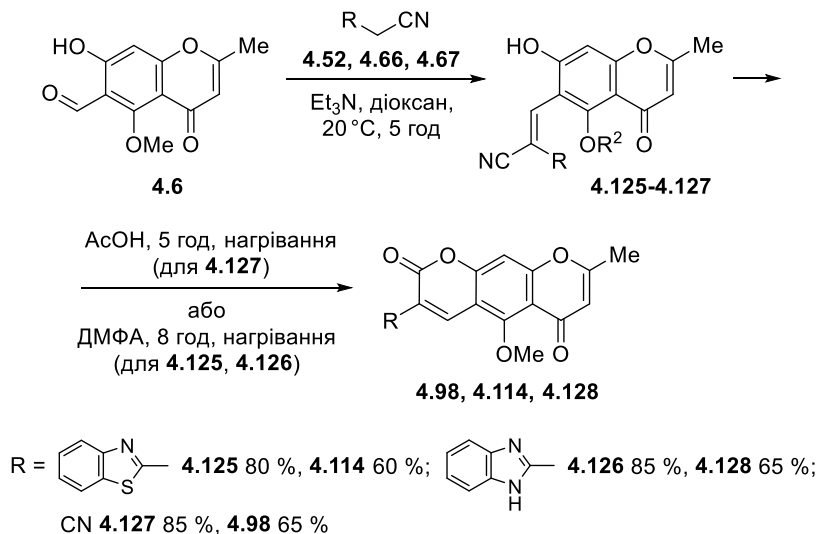


Схема 4.21

Отримані похідні були протестовані на молюскоцидну та протипухлинну активність [44]. Виявлено, що похідна 6-(2-ціаноакрилонітрилу) **4.127** має значну молюскоцидну активність з LC_{50} 18.7 ppm проти равликів *Biomphalaria alexandrina*, а також значну протипухлинну активність проти всіх клітинних ліній, тобто раку грудей, лейкемії та раку нирок, що мають LD_{50} у межах 7–10 мкг/мл [1, 44].

Ще один метод синтезу лінійних α -піронохромонів полягає у взаємодії 8-форміл-7-гідроксихромонів з ілід-фосфоранами **4.129-4.133**. Реакція хроменкарбальдегіду **4.6** з (*N*-феніл-іміновініліденден)трифенілфосфораном (**4.129**) або (2-оксо-вініліден)трифенілфосфораном (**4.130**) у ТГФ за кімнатної температури протягом 10 год для сполуки **4.129** та 15 год для сполуки **4.130** завершилася утворенням 5-метокси-2-метил-8-феніл-іміно-8*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-4-ону (**4.134**) та 5-метокси-8-метил-

пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діону (**4.135**) з виходом 70 % та 45 %, відповідно, та трифенілфосфін оксиду [45] (схема 4.22). При кип'ятінні сполук **4.6** і **4.130** у ТГФ протягом 2 год пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон **4.135** було отримано з виходом 80 % [46]. Реакція субстрату **4.6** з тіокетенілідитрифенілфосфораном (**4.131**) завершилася за 6 год з утворенням продукту **4.136**. 10-Бромопірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діони **4.137**, **4.138** були виділені з виходом 75 % за тих самих умов [46] (схема 4.22).

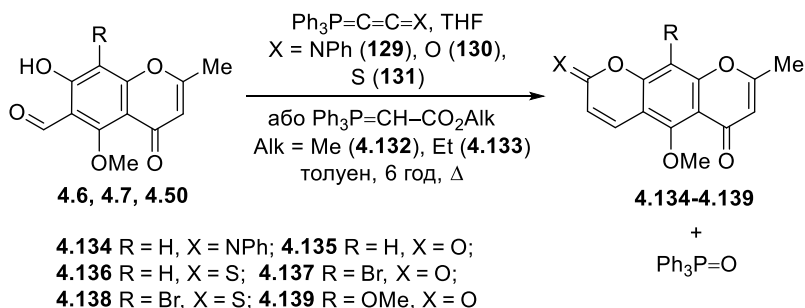


Схема 4.22

Сполуку **4.135** одержали подібним чином при взаємодії продукту **4.6** з алкоксикарбонілметилентрифенілфосфоранами **4.132**, **4.133** у киплячому толуені протягом 6 годин. Реакцією 6-формілхромону **4.7** з алкоксикарбонілметилентрифенілфосфоранами за тих же умов синтезовано 10-метоксипірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон **4.139** [47, 48] (схема 4.22).

4.3.3. Пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-*b*]піридин-5,11-діони та пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-*c*]піридин-5,11-діони

Хромонові алкалоїди мають структурну подібність до флавоноїдів. Алкалоїди, що виділені з кори *Schumanniohytium magnificum* Harms. (*Rubiaceae*), містять фрагмент хромену нореугеніну (noreugenin), пов'язаного з піридиновим або піперидиновим циклом і виявляють противірусну активність [49–51]. Серед них знайдено лінійний α -пірохромон з анельованим піридиновим циклом – ізошуманіофітин (isoschumanniohytine)

4.140 (рис. 4.3), що має структуру 12-гідрокси-9-метил-5*H*,11*H*-пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-с]піридин-5,11-діону, будова якого підтверджена синтезом [52].

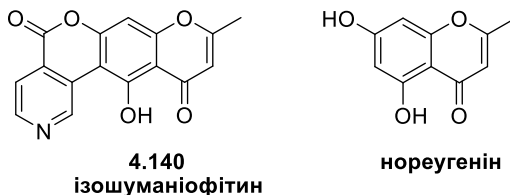
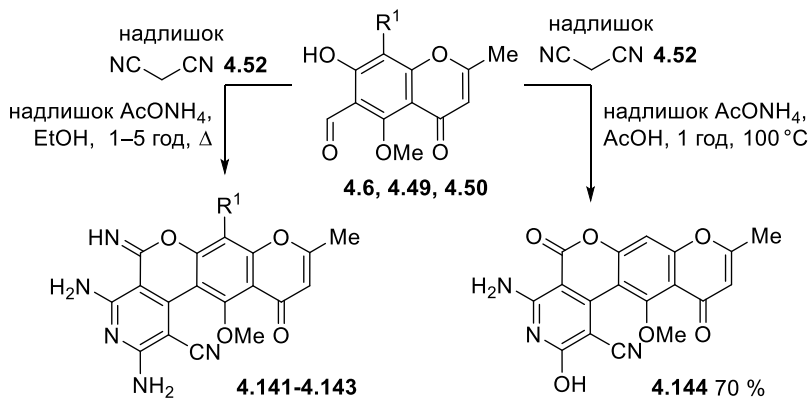


Рис. 4.3

В роботах [35, 37] наведено синтез похідних системи пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-с]піридин-5,11-діону **4.141-4.144** на основі 6-форміл-7-гідроксихромонів **4.6**, **4.49**, **4.50** (схема 4.23). При їх взаємодії з надлишком малононітрилу (**4.52**) в етанолі в присутності надлишку ацетату амонію були отримані 2,4-діаміно-9-метил-5-іміно-11-оксо-5*H*,11*H*-пірано[3',2':6,7]-хромено[4,3-с]піридин-1-карбонітрили **4.141-4.143**. Інтермедіатами у цій реакції виступили 3-ціано-2-імінопірано[3,2-*g*]-хромен-6-они **4.74-4.76**, які реагували з іншою молекулою малононітрилу в присутності ацетату амонію шляхом приєднання за Міхаелем з наступною циклізацією [35, 37]. Коли реакцію 6-форміл-7-гідроксихромону **4.6** з малононітрилом (**4.52**) проводили у льодяній оцтовій кислоті утворився 4-аміно-2-гідрокси-9-метил-5,11-діоксо-5*H*,11*H*-пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-с]піридин-1-карбонітрил **4.144** [35].

Систему пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-*b*]піридин-5,11-діону, ізомерну до структури ізошуманіофїтіну, синтезували виходячи з 6-форміл-7-гідроксихромону **4.145** та ізофлавону **4.29** шляхом взаємодії з надлишком етил 3-амінокротонату в оцтовій кислоті [16, 20] (схема 4.24). Слід зазначити, що якщо реакція 6-форміл-7-гідрокси-2,3,8-триметилхромону (**4.145**) проходила при кімнатній температурі протягом 2 днів з утворенням етил 2,4,7,9,10-пентаметил-5,11-діоксо-5*H*,11*H*-пірано[3',2':6,7]хромено[4,3-*b*]піридин-3-карбоксилату (**4.146**) [16], то для успішного отримання етил 10-(4-метоксифеніл)-2,4,7-триметил-5,11-діоксо-5*H*,11*H*-

пірано[3',2':6,7]-хромено[4,3-*b*]піридин-3-карбоксилату (**4.147**) знадобилось нагрівання до 60°C; за кімнатної температури реакція не відбувалась [20].



R = H (**4.141** 70 %), NO₂ (**4.142** 85 %), Br (**4.143** 60 %)

Схема 4.23

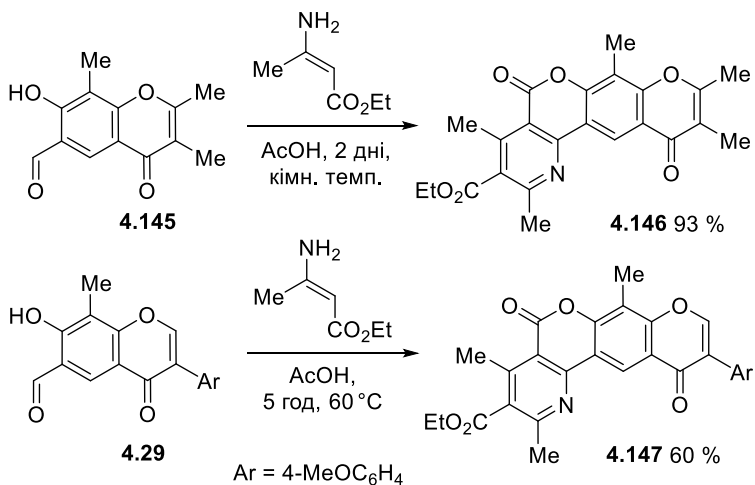


Схема 4.24

Сполуку **4.146** було протестовано *in vitro* на антибактеріальну активність проти золотистого стафілокока та кишкової палички і виявлено слабку активність щодо обох штамів бактерій [16].

У підсумку слід зазначити, що при анелюванні хромонової системи до інших гетероциклів можна досягти синергетичного ефекту у біологічній активності обох гетероциклів. Це підтверджується високою біологічною активністю природних лінійних фурохромонів та піранохромонів. Враховуючи цей факт, розробка методів синтезу лінійних гетаренохромонів є актуальним завданням. Узагальнені в цьому огляді [53] літературні дані свідчать, що циклоконденсації на основі 6-форміл(ацетил)-7-гідроксихромонів виявились зручним, простим та універсальним підходом для синтезу хромонів, конденсованих з гетероциклами по зв'язу C(6)-C(7), які будуть корисними для потреб медичної хімії.

Література до розділу 4

1. Sharma S.K., Kumar S., Chand K., *et al.* *Curr. Med. Chem.* **2011**. 18. 3825.
2. Keri R.S., Budagumpi S., Pai R.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**. 78. 340.
3. Mohsin N.A., Irfan M., Hassan S., Saleem U. *Pharm. Chem. J.* **2020**. 54(3). 241.
4. Egwards A.M., Howell J.B.L. *Clin. Exp. Allergy.* **2000**. 30(6). 756.
5. El-Desoky E.S.I., Al-Shihry S.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**. 45(6). 1855.
6. Lozinski O.A., Shokol T.V., Khilya V.P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2011**. 47(9). 1055.
7. Shokol T., Lozinski O., Gorbulenko N., Khilya V. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2017**. 5(2). 68.
8. Zhu Y., Yan K., Tu G. *Phytochemistry.* **1987**. 26(10). 2873.
9. Zhou C.-X., Zou L., Mo J.-X., *et al.* *Helv. Chim. Acta.* **2013**. 96(7). 1397.

10. Liu Z., Zheng X., Wang Y., *et al.* *RSC Advance*. **2018**. 8(29). 16383.
11. Schonberg A., Badran N., Starkowsky N.A. *J. Am Chem. Soc.* **1953**. 75. 4992.
12. Gammill R.B, Nash S.A. *Tetr. Lett.* **1984**. 25(28). 2953.
13. Gammill R.B, Nash S.A. *J. Org. Chem.* **1986**. 51(16). 3116.
14. Ragab F.A., Yahya T.A.A., El-Naa M.M., Arafa R.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**. 82. 506.
15. Schonberg A., Badran N., Starkowsky N. *J. Am Chem. Soc.* **1955**. 77. 5439.
16. Jayaprakash Rao Y., David Krupadanam G.L. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2000**. 39(8). 610.
17. Murti V.V.S., Seshadri T.R., Sundaresan V., Venkataramani B. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1959**. 50(3). 192.
18. Mohan S.B., Murti V.V.S. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1982**. 21(9). 887.
19. Шокол Т.В., Горбуленко Н.В., Хиля В.П. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія.* **2018**. 55(1). 54.
20. Shokol T.V., Gorbulyenko N.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2020**. 56(3). 420.
21. Rodighiero P., Pastorini G., Chilin A., *et al.* *J. Heterocycl. Chem.* **1988**. 25(2). 527.
22. Dorofeenko G.N., Tkachenko V.V. *Chem. Het. Compd.* **1972**. 8(8). 935.
23. Oganessian E.T., Vasilenko Yu.K., Khachatryan M.M., Pyshchev A.I. *Pharm. Chem. J.* **1990**. 23(11). 927.
24. Abu-Hashem A.A., El-Shazly M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**. 90. 633.
25. Travaini M.L., Sosa G.M., Ceccarelli E.A. *et al.* *J. Agric. Food Chem.* **2016**. 64. 9475.
26. Sreerama Murti V.V., Seshadri T.R. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1949**. 30. 107.
27. Briggs M.T.D., Duncan G.L.S., Thornber C.W., Cooper C.R. *J. Chem. Res., Miniprint.* **1982**. 2461.
28. Hishmat O.H., El-Diwani H.I., Melek F.R., *et al.* *Indian J. Chem. Sect. B.* **1996**. 35(1). 30.

29. Duan Y.D., Jiang Y.Y., Guo F.X., *et al.* *Fitoterapia*. **2019**. 135. 114.
30. Alves I.M., Abreu L.S., Costa C.O., *et al.* *Chem. Biodivers.* **2016**. 14. e1600276.
31. Gonzalez A.G., Darias V., Estevez E., Vivas J.M. *Planta Med.* **1983**. 47(1). 56.
32. dos Santos Moreira W.A., da Paz Lima M., Ferreira A.G. *et al.* *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**. 20(6). 1089.
33. Nixon N.S., Scheinmann F., Suschitzky J.L. *J. Chem. Res, Synop.* **1984**. 12. 380.
34. Mustafa A., Starkovsky N.A., Zaki E. *J. Org. Chem.* **1961**. 26(2). 523.
35. Hishmat O.H., El Ebrashi N.M.A, El Naem Sh.E., Abd El Rahman A.H. *Synthesis*. **1982**. (12). 1075.
36. Gohar A.-K.M.N., Abdel-Latif F.F., El-Ktatny M.S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1987**. 26(1-12). 274.
37. Hishmat O.H., Khalil K.H.M., Abdel Galil F.M., *et al.* *Pharmazie*. **1989**. 44(11). 793.
38. Hishmat O.H., Khalil Kh.M.A., El-Naem Sh.I, Abd El-Rahman A.H. *Z. Naturforsch.* **1986**. 41(2). 252.
39. El Bialy S.A.A., Gouda M.A. *J. Het. Chem.* **2011**. 48(6). 1280.
40. Farag A.A., Abd-Alrahman S.N., Ahmed G.F., *et al.* *Arch. Pharm.* **2012**. 345(9). 703.
41. Gouda M.A. *Arch. Pharm.* **2013**. 346(8). 626.
42. Hishmat O.H., Khalil Kh.M.A. El-Naem Sh.E., *et al.* *Indian J. Chem., Sect. B.* **1986**. 25. 897.
43. Gohar A.-K.M.N., Abdel-Latif F.F. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1987**. 26(1-12). 363.
44. Yakout El-S.M.A. *Egypt. J. Chem.* **2002**. 45(6). 1029.
45. Maigali S.S., Arief M.H., El-Hussieny M., Soliman F.M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**. 187(2). 190.
46. Soliman F.M., Khalil K.M., Elnaem S.I. *Phosphorus, Sulfur and Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**. 60(3/4). 183.
47. Atta S.M.S., Hafez T.S., Mahran M.R. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**. 80(1-4). 109.
48. Bodendiek S.B., Mahieux C., Haensel W., Wulff H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**. 44(5). 1838.

49. Houghton P.J., Hairong Y. *Planta Med.* **1985**. 51(1). 23.
50. Houghton P.J., Woldemariam T.Z., Khan A.I., *et al.* *Antivir. Res.* **1994**. 25(3-4). 235.
51. Houghton P.J., Hairong Y. *Planta Med.* **1995**. 61(2). 154.
52. Houghton P.J., Hairong Y. *J. Org. Chem.* **1992**. 57(5). 1593.
53. Shokol T., Gorbulenko N., Khilya V. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2021**. 9(1). 70.

Розділ 5

ФЛАВОНИ, ІЗОФЛАВОНИ, 2- ТА 3-ГЕТАРИЛХРОМОНИ В РЕАКЦІЯХ З ГІДРОКСИЛАМІНОМ

Заміщені флавори та ізофлавори, як природні, так і синтетичні, завдяки своїй високій біологічній активності та низькій токсичності застосовуються як лікарські препарати в медицині, як харчові добавки в сільському господарстві та харчовій промисловості. Важливі в цьому плані і аналоги цих сполук – 2- та 3-гетарилзаміщені хромони, можливості використання яких ще повністю не розкриті [1–10].

Хімічна поведінка флаворів, ізофлаворів та їх похідних у багатьох випадках непередбачувана і несподівана, обумовлена їх поліфункціональною природою. Представники цих класів сполук вступають в різноманітні реакції: електрофільного заміщення, окиснення, відновлення, циклоприєднання, конденсації, рециклізації та багато інших. Перші роботи, присвячені взаємодії хромонів з нітрогеновмісними нуклеофілами, наприклад, з гідрaziном, з'явилися ще в XIX ст., а з гідроксиламіном – на початку XX ст. Але до цього часу відбувається перегляд та уточнення попередньо опублікованих результатів поряд з виявленням подальших шляхів розвитку цієї реакції.

В результаті обробки флаворів та ізофлаворів гідроксиламіном, гідрaziном та іншими нуклеофілами можуть утворюватися як продукти реакції по карбонільній групі, так і ізомерні продукти розщеплення піронового циклу з подальшим формуванням нового гетероциклу (ізоксазоли, піразоли, тощо). Це особливо цікаво у випадку модифікованих флаворів та ізофлаворів, з яких можуть бути одержані сполуки, які практично не можуть бути синтезовані іншим шляхом. Неоднозначність перебігу реакцій з нітрогеновмісними нуклеофілами призвела до неправильних уявлень про їх механізм, а, отже, і про будову проміжних та кінцевих продуктів [11–24].

Взаємодії флаворів, ізофлаворів, а також 2- і 3-гетарилхромонів з нуклеофілами присвячена велика кількість публікацій, але одержані в них відомості недостатньо узагальнені.

У цьому розділі узагальнені та проаналізовані дані (одержані в тому числі й авторами монографії) про взаємодію з гідроксиламіном флавонів (розділ 5.1), ізофлавонів (розділ 5.2), 2- і 3-гетарилхромонів (розділ 5.3), а також фізико-хімічні характеристики, на основі яких визначається будова одержаних продуктів (розділ 5.4). В розділі 5.1, окрім перетворень флавонів, розглядаються реакції за участю інших хромонів, що не мають 2 і 3 арильних або гетарильних замісників, оскільки співставлення одержаних результатів дозволяє робити висновки про вплив будови вихідних сполук (наприклад, арильного замісника в положенні 2 або 3) на їхню реакційну здатність і характер продуктів, що утворюються.

5.1. Взаємодія з гідроксиламіном флавонів і хромонів, що не містять у положеннях 2 та 3 (гет)арильних замісників

Реакції флавонів та ізофлавонів з гідроксиламіном можуть проходити, в основному, за двома напрямками, які показані на прикладі незаміщених флавона **5.1** та ізофлавона **5.2** (схема 5.1). У першому випадку (шлях *a*) спостерігається збереження піронового циклу й утворення оксимів **5.3**, **5.4** відповідно, а в другому (шлях *b*) – розмикання вказаного циклу і наступна циклізація, що призводить до ізомерних ізоксазолів **5.5** (структура типу **A**) і **5.6** (структура типу **B**).

В розглянутій та аналогічних реакціях здається природньою нуклеофільна атака по атому $C_{(4)}$ піронового циклу, що приводить до оксимів. Саме так і вважали автори перших робіт [11–16]. Багато дослідників на протязі досить довгого часу використовували реакцію з гідроксиламіном для підтвердження структури синтезованих ними хромонів, вважаючи, що при цьому утворюються оксими [17–24]. Повідомлялося про синтез такого роду сполук і у випадку 4-тіоксоаналогів хромонів [14]. Продукт взаємодії 3-ацетил-2,6-диметилхромона з двома молекулами гідроксиламіну розглядався як діоксим (по ацетильній та карбонільній групі хромонового циклу) [15]. При відтворенні реакції

флавона **5.1** з гідроксиламіном [25] було показано, що її продуктом є ізоксазол **5.5**, а не оксим **5.3**, як вважали раніше [16]. Слід зазначити, що в цій же роботі [25] з 4-тіоксофлавоу був одержаний оксим **5.3**.

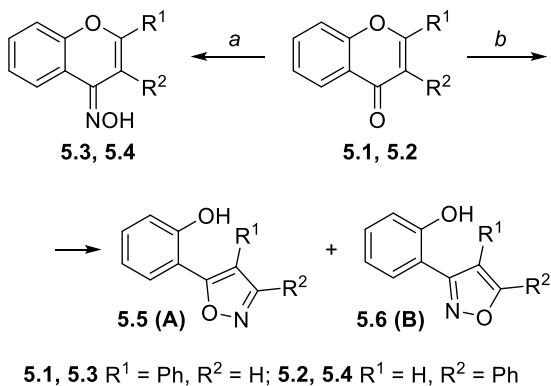


Схема 5.1

Пізніше з 4,4-дихлорфлавена-2 і гідроксиламіну в присутності триетиламіну був синтезований оксим **5.3** [26], а при оксимуванні келліну та віснагіну в середовищі водного піридину одержані відповідні ізоксазоли **5.7** (типу А) і **5.8** (тип В), причому останній був основним продуктом реакції (рис. 5.1) [27].

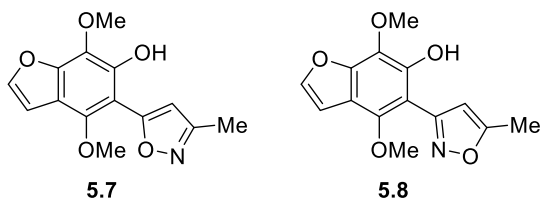


Рис. 5.1

У наступних роботах [28–32] в результаті взаємодії флавонів з гідроксиламіном констатовалось утворення ізоксазолів, але без точного доказу форми **A** чи **B**.

При оксимуванні сполуки **5.9** (схема 5.2) були одержані ізоксазоли **5.10** та **5.11**, форми **A** і **B** відповідно, і переважував про-

дукт **5.10** (вихід 31,4 %). Одночасне утворення сполук **5.10** та **5.11** було пояснено амбідентністю гідроксиламіну [33]. У цій роботі вперше віднесення структури одержаних ізоксазолів та їх 1-ацетоксипохідних до форм **A** чи **B** було зроблено на основі спектрів ^1H ЯМР шляхом порівняння останніх зі спектрами 2- і 3-фенілізоксазолів, що мають суттєву різницю в хімічних зсувах протону, який знаходиться в сусідньому з гетероатомом положенні (3-Н 8,66, 5-Н 8,85 м.ч.).

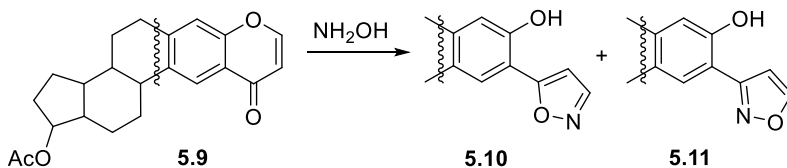


Схема 5.2

Утворення в лужному середовищі із 2-метилхромону і гідроксиламіну ізоксазола **5.12** (тип **A**), а не його ізомеру (схема 5.3), як повідомлялось раніше [30], пояснювалось можливим механізмом реакції через проміжний продукт **5.13** [34]. В цій же роботі зазначалось, що навіть в реакції 2-метил і 2-стирил-4-тіоксохромонів разом з оксимами утворюються ізоксазоли.

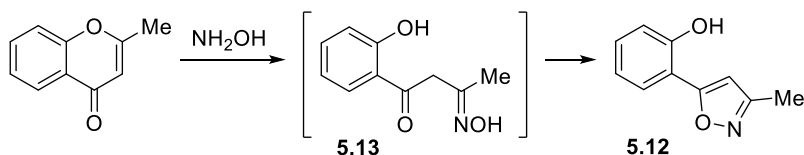


Схема 5.3

Будова ізоксазолів, синтезованих із хромонів і гідроксиламіна, найбільш переконливо, з допомогою детальних мас-спектрометричних досліджень, доведена в серії робіт польських вчених [35–41], що врешті дало змогу уточнити деякі одержані раніше результати.

У роботах [24] і [42] будову вказаних продуктів встановлювали на основі їх незалежного синтезу із дибромохалконів, вважаючи, що із останніх завжди утворюються ізоксазоли типу **B**.

У публікаціях [38, 40] було показано, що це не завжди так, особливо, якщо карбонільна група халконів зв'язана внутрішньо молекулярним зв'язком з 2-гідроксигрупою фенільного кільця.

Всупереч даним [14] і незалежно від аналогічного дослідження [34] авторами робіт [36, 37] із 6- або 8-заміщених 2-метилхромонів і гідроксиламіна з виходами майже 90 % були одержані похідні ізоксазола **5.14** форми **A** (рис. 5.2).

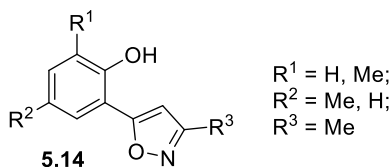


Рис. 5.2

Ізоксазоли типу **A** одержувались із 2-фторпохідних хромону [94–96]. Такого ж типу ізоксазоли утворюються і при оксимуванні 2-етил-хромону і хромон-2-карбонової кислоти [38], а також 3-нітрохромону [96].

Дуже часто природа продуктів взаємодії гідроксиламіну з хромонами залежить як від замісника в положенні 2 останніх, так і від умови проведення процесу. При дослідженні вказаної реакції за участю флавонів в середовищі сухого піридину було встановлено, що поряд з ізоксазолами типу **A** можуть утворюватися одночасно і оксими флавонів [39, 40]. Із 2,3-диметилхромону і гідроксиламіну, як в піридині при нагріванні, так і в лужному розчині на холод, був одержаний ізоксазол **5.15** (рис. 5.3) [42], а не відповідний оксим, як вважали раніше [11]. У випадку утворення із хромонів лише ізоксазолів, ізомерні їм оксими були синтезовані із аналогічних 4-тіоксопохідних [39, 40].

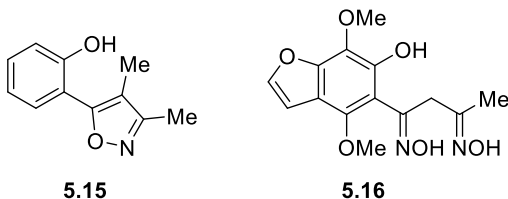


Рис. 5.3

При оксимуванні келліну в піридині в якості основного продукту реакції з виходом 37% був одержаний ізоксазол **5.7**, а не **5.8**, як вважалось раніше [27], хоча в невеликих кількостях утворювались ізоксазол **5.8** та діоксим **5.16** (рис. 5.3). Структури синтезованих сполук були підтверджені даними мас-спектрів [43, 44].

У роботах [44, 45] запропонована методика одержання оксимів хромонів в середовищі сухого метанолу при співвідношенні хромон – солянокислий гідроксиламін 1 : 3.

При варіюванні умов оксимування незаміщеного хромону (рН, співвідношення реагентів) замість очікуваного оксиму була одержана суміш продуктів, серед яких переважали ізомерні ізоксазоли типу **A** та **B** [46]. Вказаний результат є додатковим підтвердженням того, що сполука, одержана в роботах [13, 20] є не оксимом хромону, а ізоксазолом типу **A**.

Слід особливо відмітити реакції гідроксиламіну з хромонами, що містять функціональні групи. Якщо ця група знаходиться в положенні 3, то атака гідроксиламіну може здійснюватися як по цій групі, так і по атому C₍₂₎ піронового циклу, що призводить до різноманітних продуктів.

Наприклад, в роботах [47–50] описані оксими будови **5.17–5.19** (рис. 5.4), які одержуються з виходами 75–82 % із відповідних 2-, 6-, 8-форміл- (R = H) або ацилхромонів (R = Me).

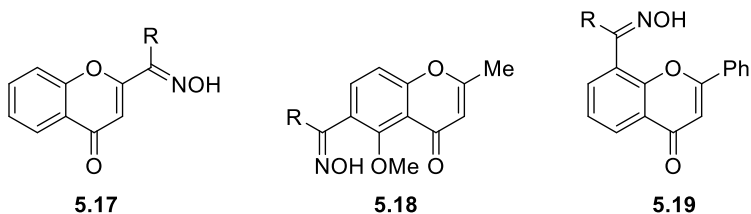


Рис. 5.4

Навпаки, в роботі [51] було показано, що синтезовані раніше оксимуванням 3-ацетил-2-метилхромонів продукти [15] мають будову ізоксазолів **5.20**, **5.21** (рис. 5.5).

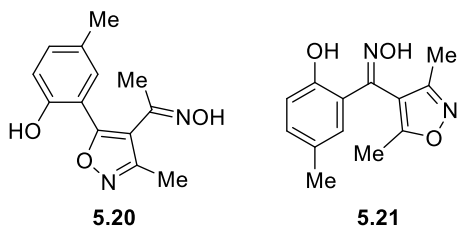


Рис. 5.5

Взаємодія 3-формілхромонів з солянокислим гідроксил-аміном вивчалась багатьма авторами. Було показано, що із 3-формілхромону і гідроксиламіна в різних умовах (рН, співвідношення субстратів), утворюється суміш речовин, основними компонентами якої є сполуки **5.22-5.24** (*рис. 5.6*) [52, 53], або навіть один ізоксазол типу А (як проміжна сполука в подальших перетвореннях) [98–101].

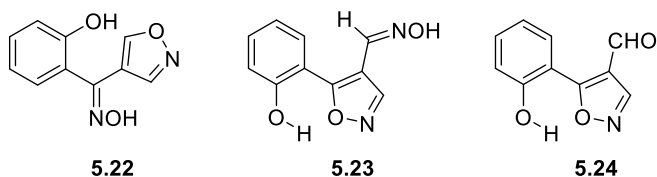


Рис. 5.6

При проведенні цієї реакції в кислому середовищі були одержані нітрil **5.25** та ізоксазол **5.26** (*рис. 5.7*) [10, 54]. Таке перетворення формільної групи в нітрильну широко використовується для синтезу 3-тетразоліл- та 3-імідазолілхромонів. У вказаних умовах з 3-бензоїлхромону утворювались оксим **5.27**, а також ізоксазоли **5.28** та **5.29** (*рис. 5.7*) [55].

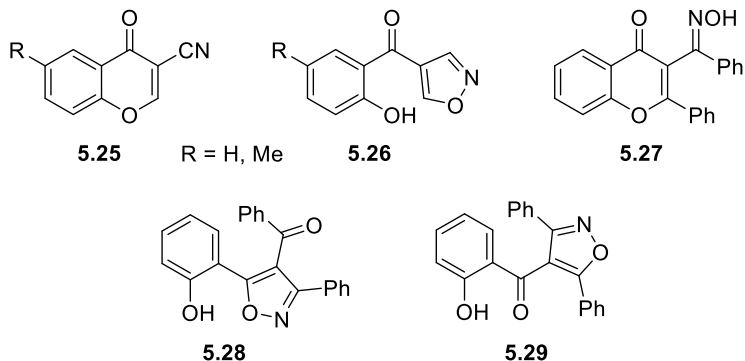


Рис. 5.7

Із 2-амінохромону через проміжний оксим в лужному середовищі був одержаний 2-аміно-3-формілхромон **5.30** (рис. 5.8). Дія на останній солянокислого гідроксиламіну призвело до оксиму **5.31** [56]. Із 6-R-3-ціанхромонів та гідроксиламіну синтезовані продукти будови **5.32** (рис. 5.8) [57].

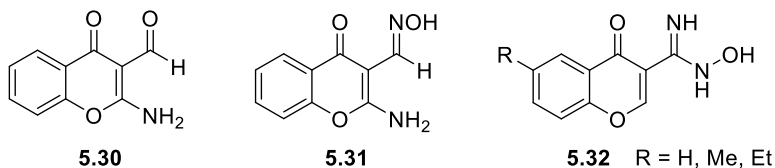


Рис. 5.8

Зазначена інертність 3-гідрокси- та 3-метоксифлавонів до дії гідроксиламіну в різних умовах: в піридині, в слабкокислому, нейтральному та лужному середовищах [42]. Відсутність активності у 3-гідроксифлавонів автори даної роботи пояснюють ефектом спряження пари електронів групи 3-ОН. Донорний ефект метоксигрупи досить сильний і заважає розкриттю кільця пірона гідроксиламіном – слабким нуклеофільним реагентом (не реагує в середовищі піридину). При оцінці реакційної здатності 3-метоксифлавона по відношенню до гідроксиламіну в сильно лужному середовищі, в якому розмикання піронового циклу відбувається під дією іонів ОН (наприклад, в киплячому етанолі в

присутності гідроксиду натрію), був одержаний продукт, що є за аналітичними та спектральними характеристиками ізоксазолом **5.33** (рис. 5.9) [42].

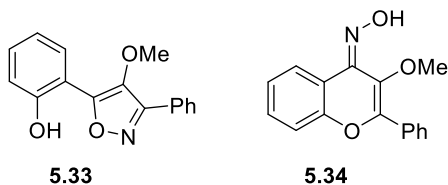


Рис. 5.9

Оксим 3-метоксифлавоу **5.34** (рис. 5.9) вдалося одержати лише з 3-метокси-4-тіоксофлавоу і гідроксиламіна в піридині [42]. Синтез сполук **5.33** та **5.34** є першим прикладом непрямого одержання ізоксазолу та оксиму в ряду флавонолів.

На основі вище наведених фактів можна зробити висновок, що взаємодія хрому та його похідних з гідроксиламіном, незалежно від характеру замісника при атомі С (2) (електронодонорного чи електроноакцепторного), призводить до утворення в основному ізоксазолів типу **A** і відбувається за запропонованою в роботі [40] схемою 5.4. Реакція починається з нуклеофільної атаки гідроксиламіна по атому С (2) хромонового циклу, потім відбувається розщеплення піронового кільця і утворення нового гетероциклу з виділенням молекули води, що і визначає форму **A** для ізоксазолу, що утворився.

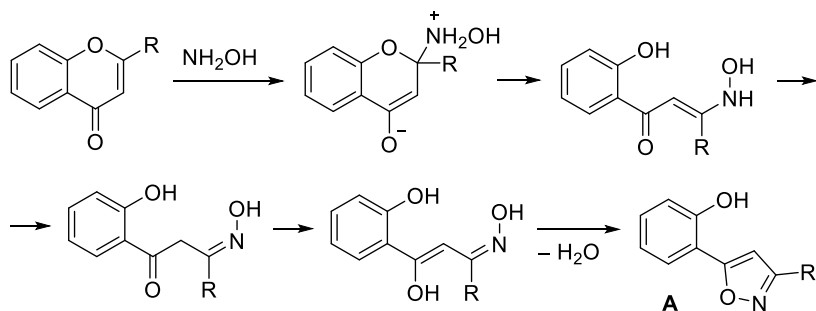


Схема 5.4

Утворення оксимів флавонів можна пояснити М-ефектом фенільної групи на атом С (2) та існуванням флавонів у трьох резонансних формах (рис. 5.10) [39]. Існує також думка, що атака нуклеофілом карбонільного карбону хромона відбувається лише в абсолютно безводному середовищі [43, 44].

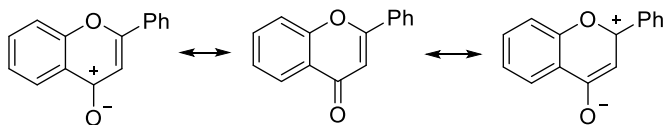


Рис. 5.10

В роботах [58, 59] показано, що з поліфлуорованих хромонів при дії гідроксиламіна також утворюються оксими, очевидно, внаслідок підвищеної електрофільності карбонільної групи, обумовленої впливом поліфлуоароматичного кільця та карбетоксигрупи.

Більш поглиблене дослідження оксимування хромонового циклу показало, що кінцевими продуктами цієї реакції можуть бути не тільки оксими та ізоксазоли. Це пов'язано з виявленою раніше чутливістю ізоксазольного циклу до дії нуклеофільних реагентів [60]. Наприклад, описано перетворення 5-фенілізоксазол-3-карбонової кислоти при нагріванні у ціаноацетофеноні, але з дуже низьким виходом [61]. В свою чергу, 2-гідроксибензоїлацетонітрил здатен термічно трансформуватись у 2-амінохромон [62].

Відомо також новий приклад синтезу Костянецького – Робінсона – утворення 2-метил-3-ціанохрому 5.35 (схема 5.5) при нагріванні альдоксиму 5.36 або кислоти 5.37 в оцтовому ангідриді з піридином або з ацетатом натрію [60]. Ця реакція дозволяє синтезувати важкодоступні 2,3-дизаміщені похідні хромона.

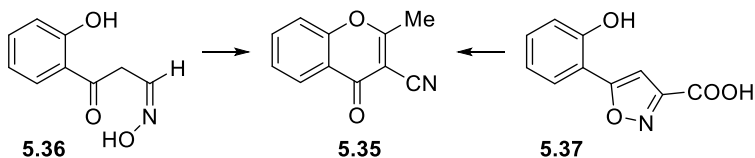


Схема 5.5

В роботах [38, 62] повідомляється про нові перегрупування заміщених ізоксазолів, що утворюються при оксимуванні, у похідні кумаринів або хромонів. Наприклад, одержаний із незаміщеного хромону ізоксазол **5.14a** (схема 5.6), а також карбонова кислота **5.37** при нагріванні вище точки топлення перетворюються в одну і ту саму сполуку, яка на основі даних ІЧ та УФ спектрів, була ідентифікована як 2-амінохромон **5.38**, що був синтезований раніше іншими шляхами [62–64].

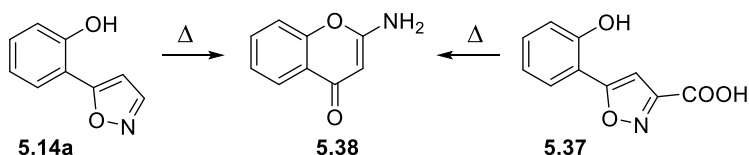


Схема 5.6

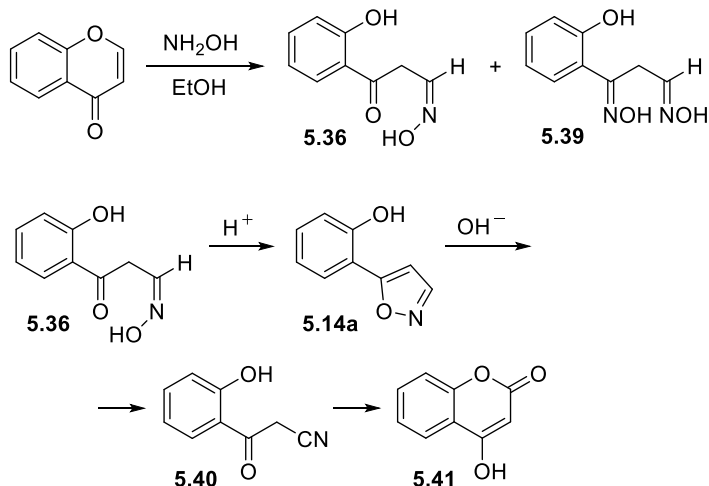


Схема 5.7

При оксимуванні незаміщеного хромону у водному етанолі була одержана суміш монооксиму **5.36** та діоксиму **5.39** у співвідношенні, що залежить від концентрації нуклеофільного реа-

гента (схема 5.7). Сполука **5.36** в оцтовокислому або нейтральному розчинах швидко перетворювалась на ізоксазол **5.14a**, який у лужному середовищі ізомеризувався в нітрил **5.40**. Останній при кислому гідролізі, в свою чергу, перетворювався на кумарин **5.41** [65].

Аналогічно на 4-гідроксикумарини були перетворені і 3-метилхромони [66]. Пізніше у роботі [67] було показано, що з 3-метилхромона і гідроксиламіна утворюються три продукти в залежності від умов реакції. Наприклад, в лужному середовищі при 3-кратному надлишку гідроксиламіна і кімнатній температурі були одержані відомий 2-аміно-3-метилхромон (**5.42**) [64, 66] та 5-гідроксиламіно-3-(2-гідроксифеніл-4-метилізоксазолін-2 (**5.43**) (схема 5.8). Структура останнього була встановлена на основі даних мас-спектрів. Сполука **5.42** утворюється, за даними авторів роботи [66], в результаті ізомеризації ізоксазола **5.44** під дією луку або при нагріванні.

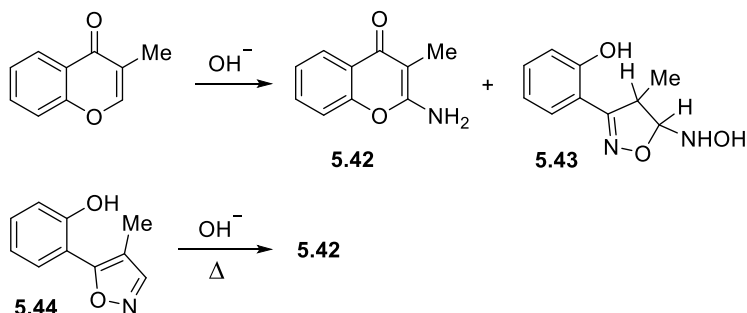


Схема 5.8

5.2. Взаємодія ізофлавонів з гідроксиламіном

Вивчення взаємодії ізофлавонів з гідроксиламіном було розпочато угорськими дослідниками, які не уникнули широко розповсюдженій помилки, і в перших публікаціях [68, 69] вважали, що ця реакція призводить до оксиму ізофлавона. Але в ході по-

дальших досліджень реакційної здатності одержаних продуктів ці ж автори виявили, що при взаємодії з гідроксиламіном в лужному середовищі відбувається розмикання піронового циклу ізофлавонів і наступна циклізація проміжних сполук в похідні ізомерних ізоксазолів (головним чином, ізоксазолів типу **A**) або 4-гідроксикумаринів [66, 70, 71].

Унаслідок взаємодії 4-тіоксоаналога ізофлавона та гідроксиламіна як основний продукт був одержаний стійкий діоксим **5.45** (схема 5.9, вихід 62 %), а також невелика кількість ізоксазола **5.46** (вихід 12 %) [72]. Кип'ятіння діоксима **5.45** в розчині соляної кислоти призвело до утворення двох ізомерних ізоксазолів **5.46** та **5.47** із загальним виходом 47 %. У подальшому ізоксазол **5.46** при кімнатній температурі в лужному розчині перетворюється в нітрил **5.48**, в той час як ізоксазол **5.47** залишився без змін (схема 5.9).

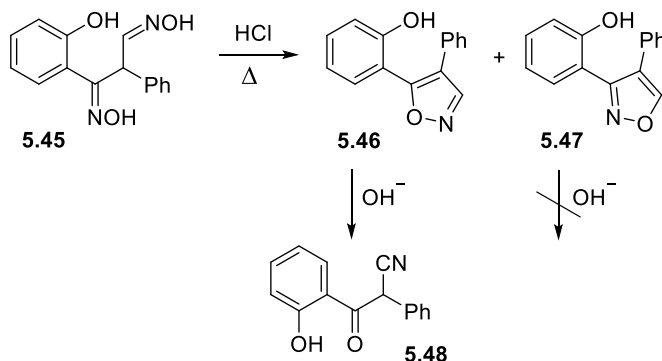


Схема 5.9

Таким чином, різниця в будові помітно позначається на стійкості та реакційній здатності ізомерних ізоксазолів, що дає можливість для їх структурних віднесення.

Більш детально взаємодію заміщених ізофлавонів та їхніх 4-тіоксоаналогів з гідроксиламіном вивчали В.П. Хиля із співавторами. В їхніх роботах [73, 74] показано, що напрямок цієї реакції залежить від наявності і природи замісника в положенні 2 хромонового ядра. Так, при взаємодії 2-метил і 7-метокси-

2-трифлуорметилізофлавіонів з гідроксиламіном у піридині практично завжди утворюються ізоксазоли типу **A** [73]. Це відноситься і до інших ізофлавіонів з різними замісниками в другому положенні хромонового ядра, в бензольному кільці в третьому положенні, а також із замісниками в кільці В [105–113, 115–120]. У випадку 4-тіоксоаналогів цих ізофлавіонів із загальним виходом 91 % утворюються ізоксазоли обох типів [74]. Взаємодія гідроксиламіну з похідними ізофлавіонів, що не мають замісників у положенні 2, як правило, призводить до багатокомпонентної суміші різних за будовою продуктів, серед яких, крім ізоксазолів обох типів, були виділені 3-аміноізоксазол **5.49** (рис. 5.11, вихід 15%) і 2-амінохромон **5.50** (вихід 24%).

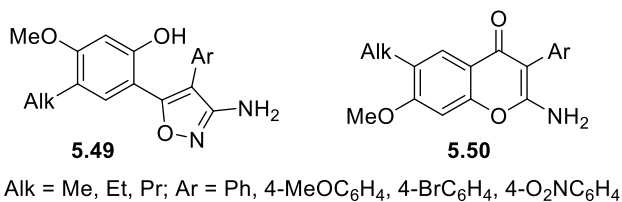


Рис. 5.11

Таким чином, ні ізофлавіони, ні їхні тіоксоаналогі при взаємодії з гідроксиламіном в різних умовах не утворюють оксими хроمونів, що відрізняє їх від флавіонів, з яких в дуже рідкісних випадках в абсолютно безводних розчинниках можна одержати такі похідні [74, 75, 114].

5.3. Реакції 2- або 3-гетарилхромонів з гідроксиламіном

З початку 80-х рр. почались інтенсивні дослідження взаємодії 2- та 3-гетарилхромонів (модифікованих флавіонів та ізофлавіонів) з гідроксиламіном. Уже в перших роботах [76–78] було показано, що перебіг реакції і одержані продукти залежать як від замісників в бензопіроновому фрагменті, так і від природи гетероароматичного залишку у положеннях 2- чи 3.

Так, взаємодія метилзаміщених 2-бензофурилхромонів **5.51** (схема 5.10) з солянокислим гідроксиламіном в піридині призводить до оксимів хромонів **5.52** (вихід 91%). Такі ж продукти утворюються з виходами 85–90% і з відповідних 4-тіоксохромонів **5.53** [79].

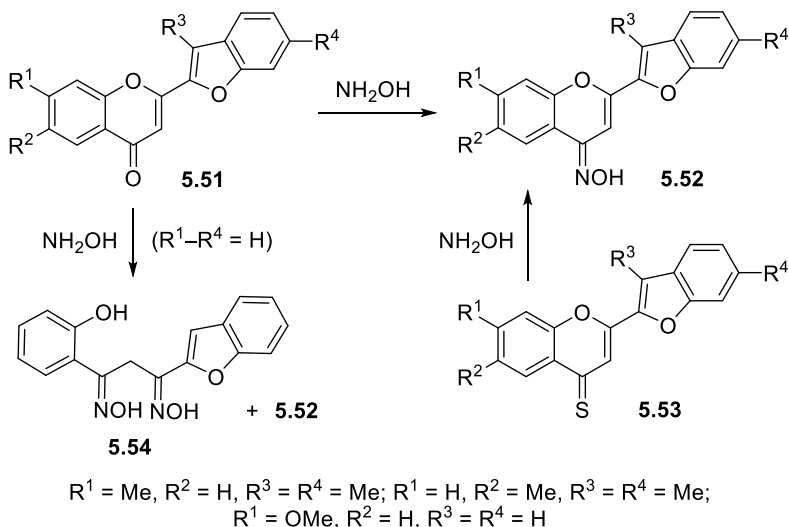


Схема 5.10

Хоча у випадку незаміщеного 2-(2-бензофурил)хромона **5.51** (схема 5.10, $R^1-R^4 = \text{H}$) у вказаній роботі були одержані два продукти: його оксим **5.52** ($R^1-R^4 = \text{H}$) (вихід 32%) та діоксим **5.54** (49%). За даними авторів [121] при взаємодії незаміщеного 2-(2-фурил)хромону утворювався лише один ізомер типу **A**. При проведенні реакції хромону **5.51** з солянокислим гідроксиламіном в абсолютному метанолі в умовах роботи [45] утворюється лише відповідний оксим **5.52**.

В роботах, присвячених вивченню взаємодії з гідроксиламіном в сухому піридині похідних 2-метил- і 2-трифлуорметил-7-метокси-3-гетарил(арил) хромонів **5.55** (Alk = Me, Et, Pr, Bu) із залишками (Het) хіноліну [76, 80], тіазолу [77, 78, 81], фурану [75] і бензофурану [79, 82] або з ароматичними замісниками

C_6H_5 , 4- BrC_6H_4 , 4- $O_2NC_6H_4$, 4- $CH_3OC_6H_4$ (схема 5.11), було показано, що в більшості випадків утворюються виключно ізоксазоли **5.56** (форми **A**), в той час як з їх 4-тіоксоаналогів – суміші регіоізомерів **5.56** і **5.57** (форми **B**).

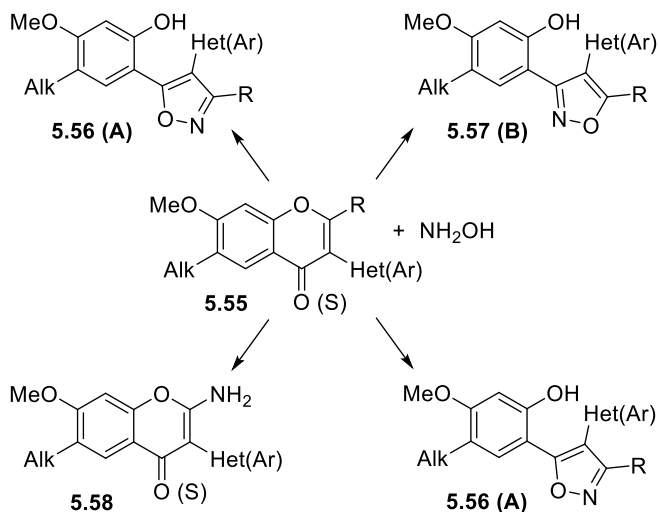


Схема 5.11

Ізоксазоли типу **A** утворюються і у випадку піридинового, бензодіоксанового та бензодіоксепанового замісників у другому положенні хромонового циклу та тіазольного і триазольного замісників у третьому положенні [106, 122–124]. У випадку ізофлавонів і 3-гетарилхромонів, що не мають замісників у положенні 2 ($R = H$), утворюються інші продукти. Так, реакція 3-гетарил-7-метоксихромонів ($Het = 2$ -ізоксазоліл, 2-тіазоліл, 2-фурил, 2-бензотіазоліл) з гідроксиламіном при нагріванні в сухому піридині відбувається надзвичайно селективно і приводить до утворення з високими виходами (70–90%) виключно відповідних похідних 2-аміно-3-гетарилхромонів **5.58** (схема 5.11) [77, 78, 81, 83–85]. Із 3-(2-піридил)- або 3-(2-хіноліл)хромонів із загальними виходами 70–80% одержані суміші продуктів, що містять поряд з ізоксазолами (вихід близько 60%) похідні сполук **5.58** (вихід близько 25%) і 3-аміноізоксазоли **5.59** (вихід 9–12%) [2].

Утворення 2-аміно-3-гетарил(арил)хромонів **5.58** можна представити як результат послідовних рециклізацій та ізомеризацій. Наприклад, в похідному ізоксазола **5.60**, що утворюється зі сполуки **5.55** під дією гідроксил аміну (схема 5.12), під впливом основи відбувається розкриття гетероцикла з утворенням проміжного нітрилу **5.61**. Внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака атомом кисню фенольного гідроксилу на атом карбону нітрильної групи в сполуці **5.61** завершується утворенням 4-гідроксикумариніміну **5.62**, який ізомеризується в більш стійкий 2-амінохромон **5.58**.

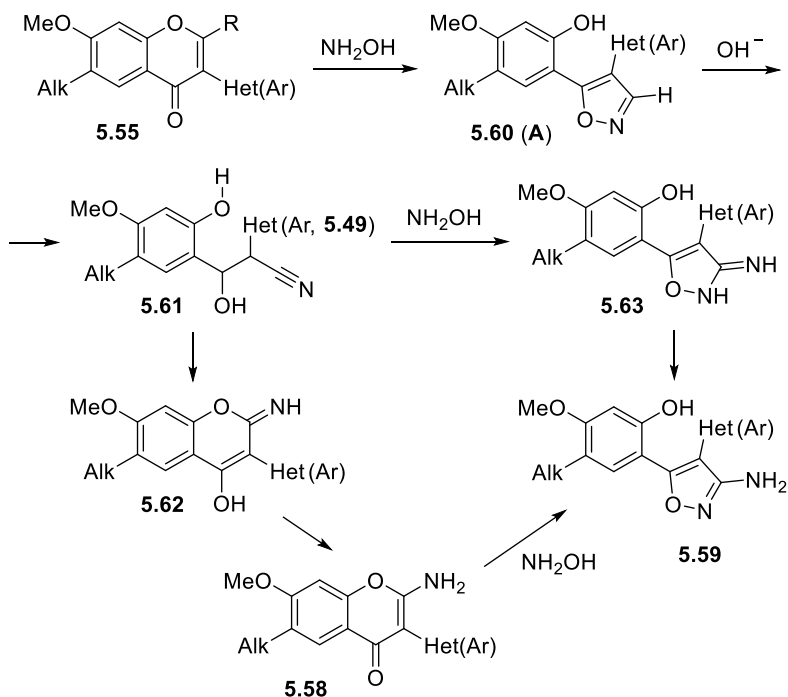


Схема 5.12

Разом з внутрішньомолекулярним може реалізовуватись і міжмолекулярний процес, що полягає в приєднанні молекули гідроксиламіна до нітрильної групи інтермедіату **5.61** з наступною циклізацією в сполуку **5.63** з ізомеризацією в 3-аміно-

ізоксазол **5.59**. Не виключено, що останній може також утворюватися і в результаті вторинної рециклізації 2-амінохромона **5.58** під впливом гідроксиламіна [83, 86, 87].

Утворення 2-аміно-3-гетарил(арил)хромонів **5.58** підтверджено спектральними методами та хімічними перетвореннями [2, 74, 83, 86] (див. також розділ 5.4).

5.4. Хімічні та фізико-хімічні характеристики продуктів взаємодії флавонів, ізофлавонів, 2- та 3-гетарилхромонів з гідроксиламіном, які дозволяють встановлювати будову цих сполук

Різноманітність продуктів, що одержуються в результаті взаємодії флавонів, ізофлавонів, їх 4-тіоксоаналогів і особливо 2- і 3-гетарилхромонів з гідроксиламіном створило проблему встановлення їх структури. Нище розглянуті основні хімічні та фізико-хімічні характеристики сполук – оксимів хромонів, заміщених ізоксазолів, 2-аміно-3-гетарилхромонів, що дозволяють ідентифікувати їх при аналізі продуктів реакції.

Відмінності у хімічних властивостях дозволяють зробити попередній висновок про належність одержаного продукту до однієї з вище вказаних груп сполук. Оксими хромонів, 2-аміно-3-гетарилхромони та ізоксазоли типу **A** дають негативну реакцію зі спиртовим розчином хлорного заліза [2, 35, 39, 50, 51], навпаки, ізоксазоли типу **B** утворюють з FeCl_3 забарвлений комплекс (слабкий внутрішньо молекулярний зв'язок гідроксильної групи з атомом Нітрогену ядра ізоксазолу) [2, 36, 39, 67, 73]. Але твердження авторів роботи [38], що ізоксазоли типу **A** не вступають в реакцію з хлорним залізом через сильний внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з атомом кисню ядра ізоксазола, на нашу думку, є помилковим, оскільки такий зв'язок не може утворюватися в силу несприятливої орієнтації в просторі вільної пари електронів цього атому. На противагу ізоксазолам вказані оксими та амінохромони розчиняються в кислотах і не розчиняються в 2 н розчині лугу або соди ні на холод, ні при нагріванні. Крім того при кип'ятінні оксимів флавонів у підкис-

леному метанолі, вони перетворюються у відповідні флавори, що вказує на збереження хромонової структури [2, 35, 39, 50, 51, 58, 59, 71, 82]. Варто також зазначити, що, на відміну від ізоксазолів типу як **A**, так і **B**, які легко ацилюються по фенольному гідроксилу, аміногрупу 2-амінохромону не вдалося проацилювати [83].

Дані ІЧ спектрів, як правило, застосовуються при встановленні будови лише в сукупності з даними інших методів. Напрямок розглянутих в огляді реакцій з гідроксиламіном (у напрямку утворення відповідного ізоксазола чи оксима, а також 2-аміно-3-гетарилхромона) можна встановлювати на основі даних УФ спектрів. Криві поглинання оксимів хромонів і амінохромонів повторюють за формою криві поглинання вихідних хромонів, а також їх 4-тіоксоаналогів і явно відрізняються від кривих поглинання ізоксазолів, форми яких майже однакові [2, 59, 74, 78, 80–82, 88–90].

Будову ізоксазолів, синтезованих із хромонів і гідроксиламіна, впевнено, за допомогою детальних мас-спектрометричних досліджень, доведено в серії робіт [35–41, 43, 44], де наводяться основні шляхи фрагментації ізоксазолів.

Спектри ЯМР, особливо ^1H ЯМР, є найбільш інформативними для розшифровки будови одержаних продуктів.

Раніше існувала думка, що надійно довести структуру продуктів, одержаних при взаємодії модифікованих флаворів та ізофлаворів з гідроксиламіном, можна тільки за допомогою мас-спектрів [35–41, 43–45]. Однак, В.П. Хиля та співавтори [2, 74–76, 78, 79, 81] в результаті систематичного вивчення спектрів ^1H ЯМР ізомерних ізоксазолів, синтезованих рециклізацією 3-гетарилхромонів та синтетичних ізофлаворів під впливом гідроксиламіна, встановили, що розкриття піронового цикла і замикання ядра ізоксазола завжди супроводжується значним діаманітним зсувом для протонів фенольної частини і гетероциклічних залишків, що знаходяться в безпосередній близькості від ядра ізоксазола. Діаманітний зсув для протона 6-Н фенольної частини і для відповідних протонів гетероциклічних ядер (5-Н тіазола [81], 3-Н фурана [79], бензофурана [75], піридина, хіноліна [88]) в середньому складає 1 м.ч. у порівнянні з відповід-

ними протонами вихідних хромонів. Такі діамагнітні зсуви вказаних протонів є наслідком порушення копланарності гетероциклічних ядер в молекулах досліджуваних ізоксазолів.

Однією з найбільш чітких та надійних ознак відмінності ізоксазольних регіоізомерів є хімічний зсув протона фенольного гідроксила 2'-ОН в спектрах ^1H ЯМР, зареєстрованих у дейтерохлороформі [74, 75, 79, 81, 88]. Атом водню групи 2'-ОН у ізомерів **В** утворює внутрішньомолекулярний зв'язок хелатного типу з атомом нітрогену ядра ізоксазола і поглинає при 9,0–9,6 м.ч. Навпаки, атом водню цієї ж групи 2'-ОН у ізомерів **А** не може утворювати такого водневого зв'язку і тому поглинає у сильному полі (6,5–7,0 м.ч.), тобто в області, характерній для поглинання одноатомних фенолів.

Таблиця 5.1

Хімічні зсуви протонів групи 2'-ОН ізомерів **А** та **В**
4-Het(Ar) заміщених ізоксазолів (у CDCl_3)

4-Het (Ar)	δ , м.ч., група 2'-ОН	
	ізомер А	ізомер В
фуран-2-іл	6,92	9,16
бензофуран-2-іл	6,58	9,30
феніл	7,04	9,64
4-метоксифеніл	7,04	9,65
тіазол-2-іл	10,38	9,66
2-метил-тіазол-2-іл	11,05	9,64
піридин-2-іл	12,60	12,58
хінолін-2-іл	13,47	13,45

Різниця хімічних зсувів протонів фенольного гідроксилу 2'-ОН, що спостерігається у сполук типу **А** та **В** та перевищує 2 м.ч. завжди зберігається, якщо ароматичний чи гетероциклічний замісник в положенні 4 ізоксазола не виявляють основні властивості [74, 83, 88].

Залежність значень хімічних зсувів протона групи 2'-ОН в ізомерах **A** та **B** від природи замісника в положенні 4 ізоксазольного ядра [74, 75, 79, 81, 88] наведена в *таблиці 5.1*.

Зі збільшенням основності замісника 4-гетарил в молекулах ізоксазолів типу **A** з'являється можливість для утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між атомом гідрогену 2'-ОН не з атомом ядра нітрогену ізоксазола, а з атомом нітрогену гетероциклічного замісника в положенні 4. Виникнення такого зв'язку за участю атома нітрогену тіазольного, піридинового чи хінолінового циклу є причиною вказаного вище суттєвого парамагнітного зсуву сигналів ізоксазолів типу **A**.

Наявність в спектрах ^1H ЯМР (ДМСО) сигналу протона 5-Н хромонового фрагмента в області 7,7–8,0 м.ч. свідчить про збереження цієї системи (утворення оксимів хромонів або 2-амінохромонів). При розкритті піронового циклу з утворенням ізоксазолів в спектрах останніх цей сигнал відсутній, але в області 7,1–7,3 м.ч. є сигнал протону 6'-Н фенольного замісника ізоксазола. Вузкий синглет гідроксильної групи вказаного замісника спостерігається в інтервалі 9,4–10,1 м.ч. [2, 50, 51, 58, 59, 71, 82]. Для оксимів флавонів характерні сигнал протона 3-Н хромонового фрагмента в області 7,0–7,6 м.ч., а також сигнал протона групи =NOH близько 11,2 м.ч. [73, 79]. Відмінною рисою спектрів 2-аміно-3-гетарилхромонів є наявність уширеного двопротонного синглету при 8,3–10,0 м.ч., який зникає при розведенні D_2O . Він відноситься до групи 2- NH_2 , що утворює внутрішньомолекулярний зв'язок з атомом нітрогену гетероциклічного залишку [83, 84]. У похідних 2-аміно-3-(8-хінолід)хромонів такий зв'язок неможливий, тому сигнал протонів цієї групи знаходиться при 6,5–6,6 м.ч. [83]. У випадку 3-аміноізоксазолів протони групи NH_2 також легко обмінюються з важкою водою, але їхні сигнали знаходяться в області 5,3–5,4 м.ч. [74].

Спектроскопія ЯМР на ядрах ^{13}C , ^{14}N та ^{15}N була використана для доведення утворення 2-аміно-3-гетарилхромонів **5.58**, а не ізомерних їм 4-гідроксикумаринімінів **5.62** (див. розділ 5.3) [83]. Спектри одержаних продуктів порівнювали зі спектрами модельних 4-гідрокси-3-гетарилкумаринів [91] та вихідних 3-гетарилхромонів, наприклад, 3-(3-ізоксазоліл)хромонів. Аналіз та

порівняння спектрів ^{13}C ЯМР дозволили авторам цього огляду виявити характеристичні області хімічних зсувів атомів ^{13}C для фрагментів 3-гетарилзаміщених хромона, 2-амінохромона та 4-гідроксикумарина (таблиця 5.2) [84–86].

Таблиця 5.2

Області хімічних зсувів атомів
3-гетарилзаміщених хромонів,
2-амінохромонів
і 4-гідроксикумаринів

Сполука	^{13}C ЯМР, δ , м.ч.		
	С (2)	С (3)	С (4)
хромон	154–156	116–117	172–174
2-амінохромон	152–158	85–94	172–173,5
4-гідроксикумарин	161–162	93–94	153–154

Таке віднесення хімічних зсувів узгоджується з даними авторів[92, 93]. Значний діаманітний зсув у 20–30 м.ч. сигналу атома С(3) в амінохромонах **5.58** і модельних 4-гідрокси-3-гетарилкумаринах в порівнянні з вихідними хромонами **5.55** пов'язаний із сильним електронним впливом сусідніх груп 2- NH_2 та 4-ОН. Атоми вуглецю С(2) і С(4) в молекулах 2 – амінохромонів **5.58** та вихідних хромонів **5.55** поглинають в одній і тій же області, що виключає 4-гідроксикумаринімінову структуру **5.62** для одержаних 2-аміно-3-гетарил(арил)хромонів. Такому висновку не суперечать і хімічні зсуви в спектрах ^{15}N ЯМР (92,2–93 м.ч. відносно NH_3) і форма сигналу атому азоту групи 2- NH_2 . Для сполуки **5.58**, збагаченої ізотопами ^{15}N , цей сигнал проявляється у вигляді чіткого триплету при 92,2 м.ч. з КССВ $J_{15\text{N},1\text{H}} = 90,33$ Гц (у випадку таутомера **5.62** сигнал атому імінного азоту має вигляд дублету і знаходиться в області 300–360 м.ч.) [93].

Найбільш важливі із розглянутих в розділі 5.4 даних наведені в короткій формі в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Основні характеристики продуктів взаємодії флавонів,
ізофлавонів, а також 2- та 3 гетарилхромонів
з гідроксиламіном

Продукти	Характеристики	ІЧ спектр, см ⁻¹	Спектр ¹ H ЯМР, м.ч. (ДМСО)
Оксими хромонів	Не утворюють забарвленого комплексу з FeCl ₃ Не розчиняються в лугах Розчиняються в кислотах Перетворюються на флавон	1630–1650 (C=N), 1615–1645 (C=C), 1120–1125 (C–O–C), 3000–3300 (OH)	11,0–11,3 (N-OH), 6,8–7,2 (3-H), 7,8–8,2 (5-H), 7,3–7,6 (8-H)
Заміщені ізоксазоли	А: Не утворюють забарвленого комплексу з FeCl ₃ В: Утворюють забарвлений комплекс з FeCl ₃ Розчиняються в лугах Не розчиняються в кислотах Не перетворюються на флавон	1610–1615 (C=N, C=C), 1270–1275 (C–O–C), 3100–3170 (OH)	10,2–10,8 (OH) А 7,3–7,5 (4-H), В 7,4–7,8 (4-H), 6,9–7,3 (6-H)
2-Аміно-3-гетарил-(арил)-хромони	Не утворюють забарвленого комплексу з FeCl ₃ Не розчиняються в лугах Розчиняються в кислотах Не перетворюються на флавон	3060–3180, 3270–3330 (NH ₂), 1640–1660 (C=O)	7,7–8,0 (5-H), 9,0–10,5 (NH ₂)

Таким чином, на основі літературних даних про реакцію з гідроксиламіном флавонів, ізофлавонів, їх 4-тіоксоаналогів, а також 2- і 3-гетарилхромонів розглянуті різні напрямки цієї взаємодії, виявлені фізико-хімічні та хімічні критерії розпізнавання

продуктів, що утворюються, і показані перспективи використання наведених похідних хромонів для синтезу нових хімічно активних і біологічно корисних 2-аміно-3-гетарилхромонів, 3-гетарил-4-гідроксикумаринів та 3-арил-4-гетарилізоксазолів, недоступних для одержання іншими методами.

Література до розділу 5

1. Middleton E., Jr., Kandaswami Ch., Theoharides Th. C. *Pharm. Rev.* **2000**. 52. 673.
2. Kazakov A.L., Khilya V.P., Mezheritskii V.V., Litkei Yu. *Natural and Modified Isoflavonoids* [in Russian], Izd. Rost. Unta., Rostov-on-Don. **1985**.
3. Nohara A., Kuriki H., Saijo T., et al. *J. Med. Chem.* **1977**. 20. 141.
4. Nohara A., Ishiguro T., Sanno Y. Ger. Patent 2614836. **1977**; *Chem. Abstr.* **1977**. 86. 72661.
5. Nohara A., Kuriki H., Ishiguro T., et al. *J. Med. Chem.* **1979**. 22. 290.
6. Khilya V.P., Grishko L.G., Vikhman D.V. *Khim.-Farm. Zh.* **1976**. 10(8). 74.
7. Khilya V. P., Grishko L. G., Zhirova T. I., et al. *Khim.-Farm. Zh.* **1980**. 14(1). 24.
8. Khilya V.P., Kazakov A.L., Golubushina G.M., et al. *Khim.-Farm. Zh.* **1981**. 15(11). 40.
9. Vasil'ev S.A., Luk'yanchikov M.S., Molchanov G.I., Khilya V.P. *Khim.-Farm. Zh.* **1990**. 24(9). 38.
10. Vasil'ev S.A., Luk'yanchikov M.S., Molchanov G.I., Khilya V.P. *Khim.-Farm. Zh.* **1991**. 25(7). 34.
11. Petschek E., Simonis H. *Berichte.* **1913**. 46. 2014.
12. Simonis H., Lehmann C.B.A. *Berichte.* **1914**. 47. 692.
13. Simonis H. *Ph. Diss.* Stuttgart. **1917**.
14. Wittig G., Bangert F. *Berichte.* **1925**. 58. 2636.
15. Wittig G., Bangert F. *Berichte.* **1925**. 58. 2627.
16. Gulati K.E., Ray J.M. *Current Sci.* **1936**. 5, 75.
17. Flynn D. G., Robertson A. *J. Chem. Soc.* **1940**. 215.
18. Vargha L., Rados M. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1953**. 3. 223.
19. Dann O., Volz G., Huber O. *Liebigs Ann. Chem.* **1954**. 587. 16.

20. Colonge J., Guyot A. *Bull. Soc. Chim. France*. **1958**. 325.
21. Spatz S.M., Koral M. *J. Org. Chem.* **1959**. 24. 1381.
22. Moon M.W., Sharp J.C. BRD Patent 2513652. **1976**; *Chem. Abstr.* **1976**. 84. 30890.
23. Sen B., Singh P. R. *J. Indian Chem. Soc.* **1960**. 37, 217.
24. Sheno R.B., Shah R.S., Wheeler T.S. *J. Chem. Soc.* **1940**. 247.
25. Baker W., Harborne J.B., Ollis W.D. *J. Chem Soc.* **1952**. 1303.
26. Farkas I., Costisella B., Rakosi M., et al. *Chem Ber.* **1969**. 102. 1333.
27. Schonberg A., Sidky M.M. *J. Am Chem. Soc.* **1953**. 75. 5128.
28. Schonberg A., Fateen A.K., Sammour A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**. 78. 4689.
29. Sammour A., Zimaity T., Kamel S. *J. Prakt. Chem.* **1972**. 314. 271.
30. Alberty C. *Gazz. Chim. Ital.* **1957**. 87. 781.
31. Venturella P., Bellino A. *Ann. Chim. (Ital.)*. **1968**. 58. 145.
32. Sayed A., Sami S.M., Labib A., Ibrahim S.S. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1975**. 87. 165.
33. Crabber P., Moldonado L.A., Sanchez J. *Tetrahedron*. **1971**. 27. 711.
34. Elkaschef M.A.-F., Abdel-Megeid F.M.E., Mokhtar K.-E.M., Elbarnashawi M.F. *Indian J. Chem.* **1973**. 11. 860.
35. Basinski W., Jerzmanowska Z. *Roczn. Chem.* **1973**. 47. 1785.
36. Basinski W., Jerzmanowska Z. *Roczn. Chem.* **1974**. 48. 989.
37. Basinski W., Jerzmanowska Z. *Roczn. Chem.* **1974**. 48. 2217.
38. Basinski W., Jerzmanowska Z. *Pol. J. Chem.* **1979**. 53. 229.
39. Basinski W., Jerzmanowska Z. *Roczn. Chem.* **1976**. 50. 1067.
40. Basinski W., Jerzmanowska Z. in: *Flavonoids and Bioflavonoids Current Res Trends, Proceed. 5-th Hung. Bioflavonoid Symp., Natrafured, Hungary*. **1977**. 213.
41. Krolikowska M., Witczak Z. *Roczn. Chem.* **1977**. 51. 611.
42. Maib P., Basinski W. *Pol. J Chem.* **1981**. 55. 1527.
43. Beugelmans R., Morin Ch. *J. Org Chem.* **1977**. 42. 1356.
44. Morin Ch., Beugelmans R. *Tetrahedron*. **1977**. 33. 3183.
45. Beugelmans R., Morin Ch. *Tetrahedron Lett.* **1976**. 2145.
46. Jerzmanowska Z., Basinski W. *Roczn. Chem.* **1977**. 51, 1791.
47. Schmutz J., Hirt R., Lauener H. *Helv. Chim. Acta*. **1952**. 35, 1168.
48. Jagwani U.K. *J. Indian Chem. Soc.* **1972**. 49. 293.

49. Kumari S.S., Rao K.S.R.K.M., Rao N.V.S., *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **1973.** 77. 149.
50. Schonberg A., Badran N., Starkowsky N.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1953.** 75, 4992.
51. Eiden F., Loewe W. *Tetrahedron Lett.* **1970.** 1439.
52. Jerzmanowska Z., Basinski W., Zielinska L. *Pol. J. Chem.* **1980.** 54. 383.
53. Basinski W., Jerzmanowska Z. *Pol. J. Chem.* **1983.** 57, 471.
54. Nohara A. *Tetrahedron Lett.* **1974.** 1187.
55. Eiden F., Haverland H., Loewe W. *Arch. Pharm. (Weinheim).* **1973.** 306. 929.
56. Petersen U., Heitzer H. *Liebigs Ann. Chem.* **1976.** 1659.
57. Ghosh Ch., Sinharov D. K., Mukhopadhyay K.K. *J. Chem. Soc. Perkin Tram. 1.* **1979.** 1964.
58. Prudchenko A.T., Vovdenko L.P., Barkhash V.A., Vorozhtsov N.N., Jr. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1968.** 967.
59. Vorozhtsov N.N., Barkhash V.A., Prudchenko A.T., Khomenko T.I. *Dokl. Akad. Nauk.* **1965.** 164. 1046.
60. Katritzky A.R. (ed.). *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2. Academic Press, New York, London. **1963.** 365.
61. Claisen L. *Berichte.* **1891.** 24. 3900.
62. Checchi S., Pecori V.L. *Gazz. Chim. Ital.* **1966.** 96. 874.
63. Jerzmanowska Z., Basinski W. *Roczn. Chem.* **1977.** 51. 2283.
64. Kawase Y., Sakashita K. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1962.** 35. 1869.
65. Szabo V., Borda J., Theisz E. *Magy. Kem. Folyoirat.* **1978.** 84(3). 134.
66. Szabo V., Borda J., Theisz E. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1980.** 103. 271.
67. Szabo V., Borda J. *Topics in Flavonoid Chem. Biochem. Proceed. 4-th Hung. Bioflavonoid Symp. Akad. Kiado. Budapest.* **1975.** 52.
68. Maib P., Jerzmanowska Z. *Pol. J. Chem.* **1982.** 56. 501.
69. Szabo V., Borda J. *Magy. Kem. Folyoirat.* **1976.** 82. 36.
70. Szabo V., Borda J., Losonczi L. *Magy. Kem. Folyoirat.* **1977.** 83. 278.
71. Szabo V., Nemeth L., Borda J., Bokor G. *Magy. Kem. Folyoirat.* **1979.** 85. 385.
72. Szabo V., Borda J., Vegh. *Magy. Kem. Folyoirat.* **1977.** 83. 433.

73. Grishko L.G., Kupchevskaya I.P., Khilya V.P. *Dokl. Akad. Nauk UkrSSR. Ser. B.* **1978.** 518.
74. Khilya V.P., Grishko L.G., Golubushina G.M., Gorbulyenko N.V. *Ukr. Khim. Zh.* **1990.** 56. 280.
75. Khilya V.P., Uteniyazov K., Ismailova K., Aitmanbetov A. *Vestn. KKAFFAN UzSSR.* **1986.** (1). 14.
76. Kupchevskaya I.P., Khilya V.P. *Dokl. Akad. Nauk UkrSSR. Ser. B.* **1978.** 236.
77. Khilya V.P., Kornilov M.Yu., Kupchevskaya I.P., Vakulenko V.F. *Ukr. Khim. Zh.* **1978.** 44. 265.
78. Khilya V.P., Tkachuk T.M., Kupchevskaya I.P., Golubushina G.M. *Dokl. Akad. Nauk UkrSSR Ser. B.* **1980.** 61.
79. Grishko L.G., Khilya V.P., Sedyuko M.F., Litkei D. *Ukr. Khim. Zh.* **1985.** 51. 211.
80. Kupchevskaya I.P., Khilya V.P. *Dokl. Akad. Nauk UkrSSR Ser. B.* **1979.** 119.
81. Khilya V.P., Kupchevskaya I.P., Kazakov A.L., et al. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1982.** 321.
82. Khilya V.P., Grishko L.G., Davydkova T.L. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980.** 892.
83. Khilya V.P., Gorbulyenko N.V., Trachevskii V.V. *Dokl. Akad. Nauk UkrSSR. Ser. B.* **1991.** 117.
84. Gorbulyenko N.V., Shimko N.N., Khilya V.P. *Dokl. Akad. Nauk UkrSSR. Ser. B.* 1991. 117.
85. Gorbulyenko N.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1994.** 464.
86. Gorbulyenko N.V., Kirpa S.A., Khilya V.P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1993.** 29.
87. Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1999.** 3.
88. Khilya V.P., Gorbulyenko N.V. *Ukr. Khim. Zh.* **1994.** 60. 79.
89. Szabo V., Borda J., Losonczi L. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1978.** 97. 69.
90. Szabo V., Borda J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977.** 95. 333.
91. Harborne J.B., Mahry T.J. (ed.). *The Flavonoids: Advances in Research.* Chapman and Hall, London, New York. **1982.** 744.

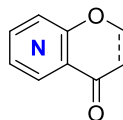
92. Breitmaier K., Voelter W. *¹³C NMR Spectroscopy: Methods and Applications*, 2nd edition. Verlag Chemie, Weinheim, New York. **1978**.
93. Ioffe B.V., Zenkevich I.G., Kuznetsov M.A., Bershtein I.Ya. *New Physical Methods of Investigation of Organic Compounds* [in Russian]. Izd. Leningrad Univ. **1984**.
94. Sosnovskikh V.Ya., Sizov A.Yu., Usachev B.I. *Russ. Chem. Bull.* **2002**. 51. 1270.
95. Deprez N.R., Reddy R.P., Sharpe P.L., Stevenson T.M. Patent WO2015/108779. **2015**.
96. Deprez N.R., Reddy R.P., Sharpe P.L., Stevenson T.M. Patent US2016/333000. **2016**.
97. Iaroshenko V.O., Gevorgyan A., Mkrtchyan S., *et al.* *ChemCatChem*. **2015**. 7. 316.
98. Ali T.E., Abdel-Aziz S.A., El-Edfawy S.M., *et al.* *Synth. Commun.* **2014**. 44. 3610.
99. Ibrahim M.A., Abdel-Hamed M.A.-M., El-Gohary N.M. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2011**. 22. 1130.
100. Khodairy A. *J. Chinese Chem. Soc.* **2007**. 54. 93.
101. Abass M., Abdel-Megid M., Hassan M. *Synth. Commun.* **2007**. 37. 329.
102. Abass M., Othman E.S., Hassan A. *Synth. Commun.* **2007**. 37. 609.
103. Diwakar S.D., Joshi R.S., Gill C.H. *J. Het. Chem.* **2011**. 48. 882.
104. Abdel-Rahman A.H., Khalil A.M., Keshk E.M. *Boll. Chim. Farm.* **2001**. 140. 387.
105. Lozinski O.A., Shokol T.V., Zubatyuk R.I., *et al.* *Chem. Het. Compd.* **2018**. 54. 96.
106. Shokol T.V., Gorbulenko N.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2017**. 53. 642.
107. Wang Q., Zhang Z., Zhang X., *et al.* *RSC Advances*. **2015**. 5. 4788.
108. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2007**. 43. 402.
109. Mutai P., Pavada E., Wiid I., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**. 25. 2510 (Art.No 22647).
110. Shokol T.V., Gorbulenko N.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2017**. 53. 642.

111. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Vinogradova V.I., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2016.** 52. 463.
112. Wang Q., Zhang Z., Zhang X., *et al.* *RSC Advances.* **2015.** 5. 4788.
113. Chen Y.-L., Tseng C.-H., Lo Y.-C., *et al.* *Med. Chem.* **2013.** 9. 748.
114. Moskvina V.S., Shilin S.V., Khilya V.P. *Chem. Het. Compd.* **2015.** 51. 799.
115. Zaninetti R., Cortese S.V., Aprile S., *et al.* *ChemMedChem.* **2013.** 8. 633.
116. Bondarenko S.P., Miroshnikov O.N., Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2013.** 49. 826.
117. Lozinski O.A., Shokol T.V., Khilya V.P. *Monatsh. Chem.* **2013.** 144. 217.
118. Tzeng C.-C., Chen Y.-L., Wang G.-J., *et al.* Patent US2009/215768. **2009.**
119. Wu Y., Foley K., Borella C. Patent WO2008/33449. **2008.**
120. Drysdale M.J., Dymock B.W., Finch H., *et al.* Patent WO2004/72051. **2004.**
121. De Souza A.A.N., Xavier V.F., Coelho G.S., *et al.* *J. Brazilian Chem. Soc.* **2018.** 29. 269.
122. Chate A.V., Gill C.H. *Lett. Org. Chem.* **2017.** 14. 93.
123. Aitmambetov A., Khilya V.P., Kubzheterova A. *Chem. Nat. Compd.* **2000.** 36. 47.
124. Shokol T.V., Turov A.V., Semeniuchenko V.V., *et al.* *Chem. Het. Compd.* **2006.** 42. 500.

Розділ 6

АЗАХРОМОНИ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Природні та синтетичні похідні хромонів та хроманонів володіють різноманітними біологічними властивостями – протидіабетичними, протимікробними, протипухлинними, антиоксидантними та протизапальними [1], і є важливими сполуками для медичної хімії при створенні лікарських засобів [2]. У медичній хімії ізостерична заміна є важливим інструментом, що використовується хіміками-синтетиками для кореляції токсичності, біологічної активності та фармакокінетичних показників потенційних сполук-лідерів. Одним із найуспішніших застосувань класичної ізостерної заміни є заміщення бензольного кільця на піридиновий цикл. Вочевидь, проста заміна бензольного кільця хромонів на піридиновий цикл може призвести до отримання перспективних для медичної хімії сполук. Так, окремі представники 8-азахромонів вже запатентовані як протипухлинні [3], противірусні [4] та протизапальні агенти [5].



І хоча азахромони з атомом Нітрогену в 5-, 6-, 7- або 8-му положеннях хромонової системи кільця А є перспективним класом сполук, однак все ще залишається недостатньо дослідженим, що швидше за все пов'язано із труднощами синтезу таких систем. Незважаючи на наявність різноманітних синтетичних методів отримання хромонів [1], вплив електронodefіцитного піридинового кільця на електронні властивості ароматичної системи обмежує їх ефективність та робить непридатними для похідних азахромонів.

6.1. Загальні підходи до синтезу азахромонів

Більшість відомих методів синтезу азахромонів та азахроманонів базуються на багатостадійних реакціях та є досить специфічними для кожного цільового продукту. Лише декілька описаних підходів можна віднести до загальних методів синтезу

похідних 5-, 6-, 7-, 8-азахромонів. Так, ще в 1974 році розроблено 4-стадійний підхід до створення серії 6- та 8-азааналогів 2-амінохромону **6.3a,b** (схема 6.1), застосовуючи в якості вихідних сполук 2-хлорнікотинову кислоту **6.1a** (для **6.3a**) або 4-хлорнікотинову кислоту **6.1b** (для **6.3b**) [6], [7].

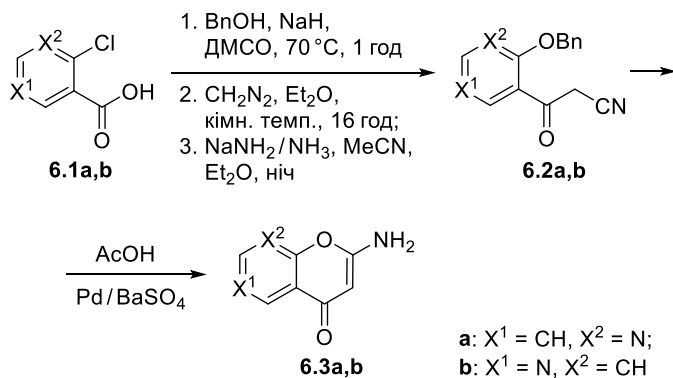


Схема 6.1

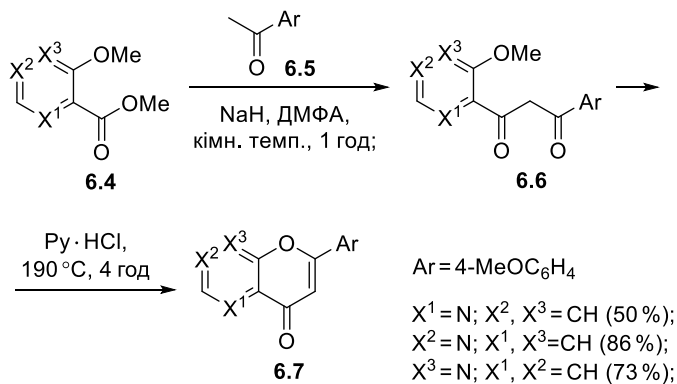


Схема 6.2

Також розроблена ефективна стратегія синтезу заміщених 2-арил-4*H*-пірано[2,3-*b*]піридин-4-онів **6.7** (схема 6.2), яка базується на двохстадійному процесі циклізації заміщених 2-алкоксинікотинатів **6.4** з ацетофенонами **6.5** [8]. Зазначимо, що гетероциклізація проміжних продуктів **6.6** проходила в присутності гідрохлориду піридинію та супроводжувалась зняттям захисної групи (-OMe) одночасно з циклізацією та завершувалась отриманням 5-, 7-, або 8-азахромонів **6.7**.

6.2. 5-Азахромони

Один із перших представників **5-азахромонів** – 5-азафла-вон **6.11** (схема 6.3) – був отриманий ще в 1976 році, виходячи з 3-гідроксипіколінонітрілу (**6.8**) [9].

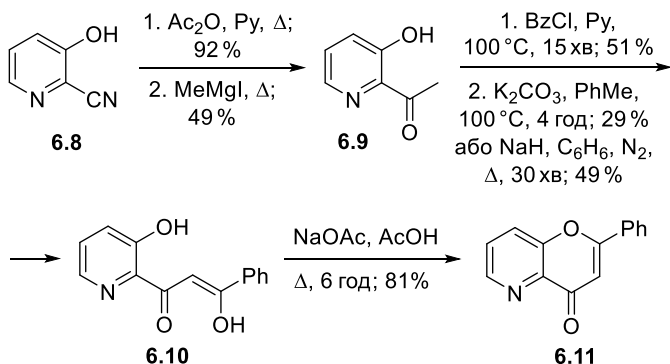


Схема 6.3

Також розроблено альтернативний підхід до синтезу пірано[3,2-*b*]піридин-4-ону **6.15** (схема 6.4), виходячи з 3-гідроксипіридину **6.12** [10]. Причому, розроблений 7-стадійний підхід дозволив варіювати замісники в 2-му і 3-му положеннях хромонової системи; дізопропілсилілоксильний залишок був успішно використаний для прямого літіювання проміжного піридину **6.14** за менш сприятливим 2-м положенням.

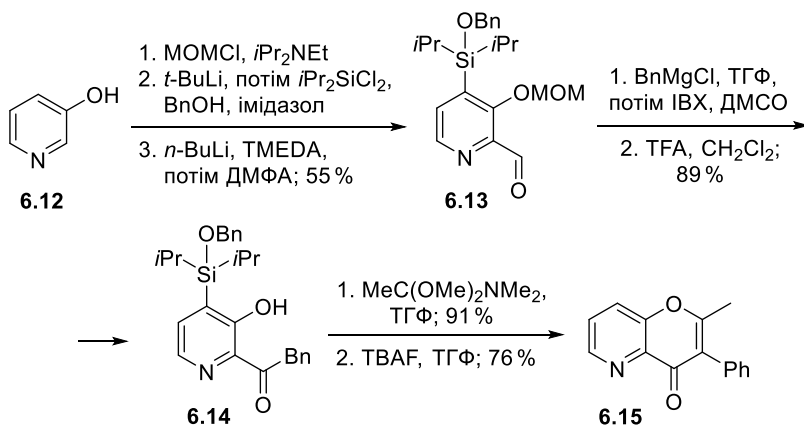


Схема 6.4

Також описано синтез 5-азахроманонів шляхом гетероциклізації піридинових похідних **6.16** (схема 6.5), застосовуючи в якості каталізатора відповідні тiazолієві солі. Так, 3,3-дизаміщені 5-азахроманони **6.17** з четвертинним атомом Карбону були отримані із високим виходом при внутрішньомолекулярній реакції Штеттера, що каталізувалась 3-бензил-5-(2-гідроксиетил-4-метил)тіазолілхлоридом [11].

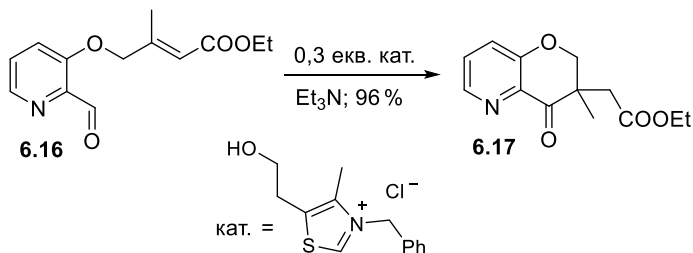


Схема 6.5

Також розроблена процедура синтезу 2,2-спіроциклічних похідних 5-азахроманонів **6.20** (схема 6.6), що базується на одностадійному перетворенні карбонової кислоти **6.18** в 2-ацетил-3-гідроксипіридин **6.9**, наступна циклізація якого з піперідо-

ном **6.19**, з піролідинам у якості основи, завершувалась утворенням спіропіранонів **6.20** [12]. Зазначимо, що отримані в цій роботі 5-азахромани **6.20** в подальшому були використані в якості вихідних сполук для синтезу біодоступних та селективних розчинних інгібіторів епоксид-гідролази (sEH). Використовуючи розроблену синтетичну процедуру, також були отримані 6-азахромани – інгібітори ацетил-КоА-карбоксилази ссавців [13].

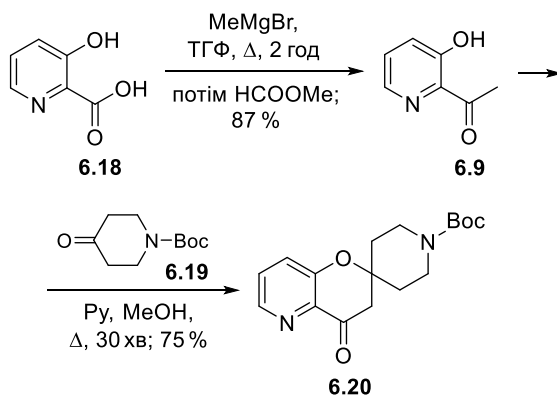


Схема 6.6

6.3. 6-Азахромони

Примітно, що лише декілька робіт присвячено синтезу **6-азафлавонів**. Так, перший приклад синтезу опубліковано в 1971 році [14], а подальші дослідження ми навели вище (див. *схему 6.2*) [8]. Згодом, в 1987 році був опублікований альтернативний підхід до створення 6-азахромонів. При цьому ключові 6-азахромони – продукти **6.24a, b** (*схема 6.7*) – були отримані при конденсації морфолінового енаміну 1-бензил-4-піперидону **6.21** з ациклічними β -кетоестерами **6.22** та подальшою ароматизацією з використанням 10 % Pd/C у ксилені [15].

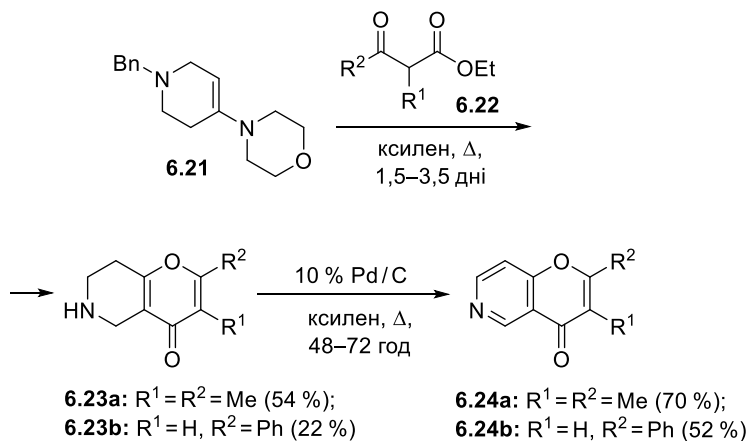


Схема 6.7

6.4. 7-Азахромони

У літературі представлено лише один підхід до синтезу **7-азахромонів**, причому метод успішно був використаний для синтезу нових трициклічних похідних **6.27** (схема 6.8) – аналогів Амлексанокса (Афтазол®) – протизапального протиалергічного препарату для лікування atopічних захворювань, алергічної астми та риніти.

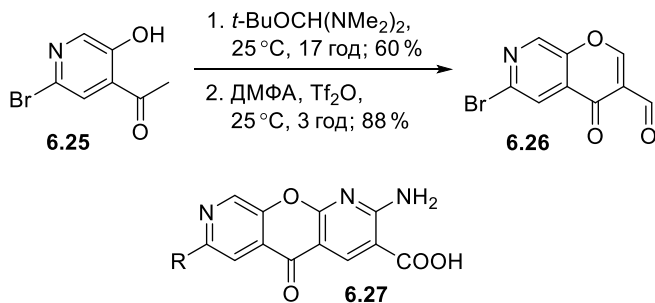


Схема 6.8

Так, взаємодія 2-бромо-5-гідроксипіридин-4-іл)етан-1-ону **6.25** з реактивом Бредеріка та наступною гомологізацією з використанням реагенту Вільсмаєра (отриманого з ДМФА та трифлатного ангідриду) завершувалась синтезом 6-бромо-4-оксо-4*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбальдегіда **6.26** [16]. У представленій роботі також показано, що трициклічні сполуки **6.27** інгібують запальні кінази TBK1 і IKK та можуть використовуватися для лікування ожиріння.

6.5. 8-Азахромони

Методи синтезу **8-азахромонів** найбільш широко досліджені з усіх гетероциклічних систем цього типу. Про перший синтез заміщених 8-азахромонів **6.30** (схема 6.9) було повідомлено в 1967 році. Ключовий етап базувався на проведенні внутрішньомолекулярної гетероциклізації кетону **6.29**, отриманий з 3-ацетил-4,6-диметил-2-піридону **6.28** [17]. Також з кетону **6.29**, використовуючи CS₂/KOH в DMS, були отримані 3-ацил-2-метилтіо-8-азахромони [18].

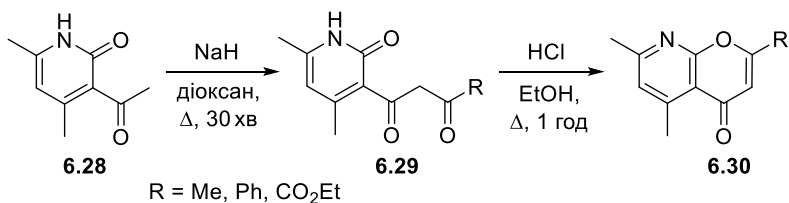


Схема 6.9

З метою синтезу інгібіторів альдозредуктази розроблено декілька підходів до побудови азахроманового циклу [19, 20]. Так, 2,3-дигідро-4*H*-пірано[2,3-*b*]піридин-4-он **6.33** (схема 6.10) був отриманий з доступної 2-метокси-нікотинової кислоти (**6.31**) в кілька стадій, що включали хлорування, взаємодію з аллілмагнійбромідом та завершувались циклізацією.

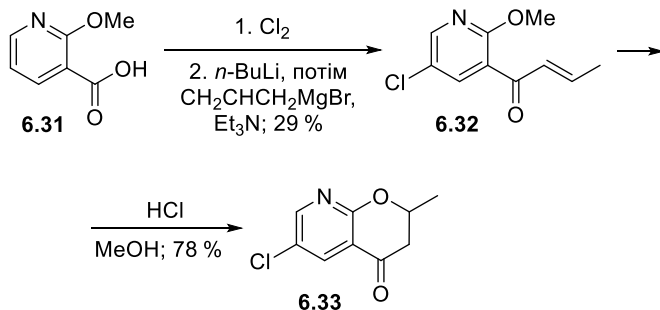


Схема 6.10

Ключова стадія альтернативного синтетичного підходу полягала в циклізації та відновленні проміжних кетонів **6.34** (схема 6.11) [19].

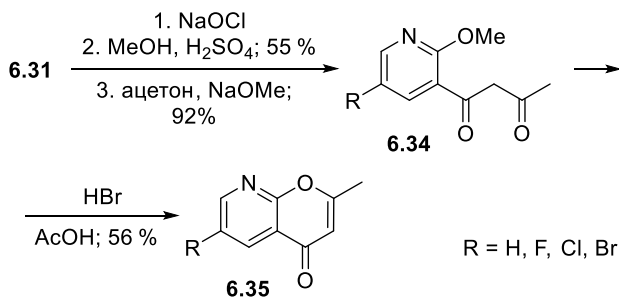


Схема 6.11

Також розроблено синтез оптично чистих (*S*)-2-метилхроман-4-онів (**6.39**) (схема 6.12), використовуючи літійорганічні реагенти **6.36** на основі 2-хлоропіридинових похідних у внутрішньомолекулярній циклазації з хіральним альдегідом **6.37** [20].

Синтез ключового структурного фрагменту інгібіторів мікросомального простагландину E_2 синтази-1 (m-PGES-1) – 7-хлоро-2,2-диметил-2*H*-пірано[2,3-*b*]піридин-4(3*H*)-ону (**6.43**) (схема 6.13) базується на багатостадійній послідовності (5 стадій), використовуючи в якості вихідної сполуки 6-хлоро-2-метоксинікотинову кислоту **6.40** [21].

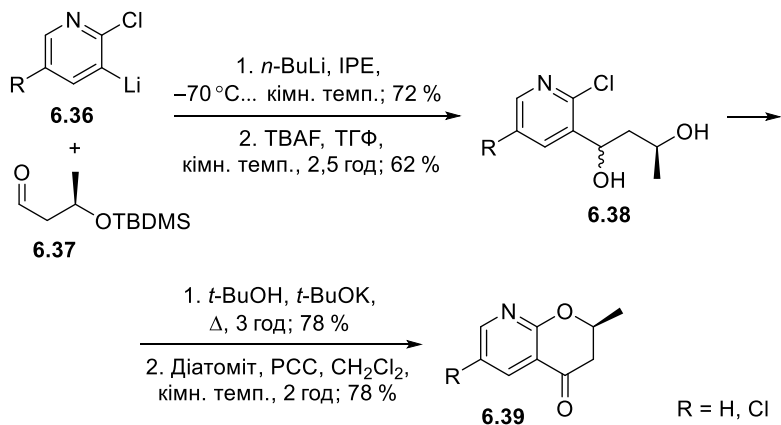


Схема 6.12

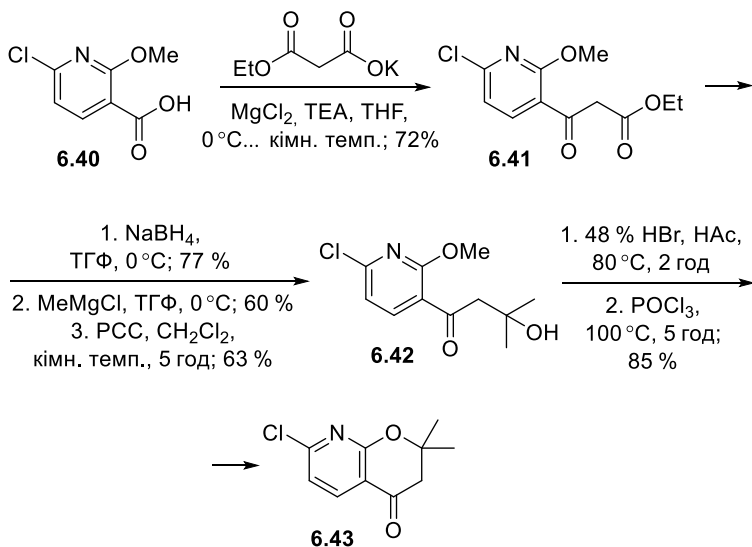


Схема 6.13

Також описана методика проведення спіроциклізації 3-ацетил-6-(трифлуорометил)-2(1*H*)-піридинону (**6.44**) (схема 6.14) з ацетоном, а також цикlopentаном в присутності піролідину, в результаті якої отриманий 2,2-діалкіл-7-трифлуорометил-8-азахромонен **6.45**, який є ключовим структурним фрагментом для створення нових потенційних антигіпертензивних засобів [22].

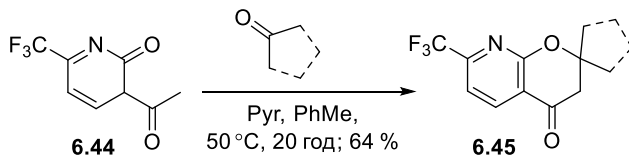


Схема 6.14

Азахроманон **6.48** (схема 6.15), який є алостеричним модулятором метаботропного глутаматного рецептора (mGlu₅), був отриманий з комерційно доступного 2,6-дихлоропіридину (**6.46**); введення фенілацетиленового фрагменту здійснювали за допомогою крос-сполучення в умовах реакції Стілле або Соногашира [23].

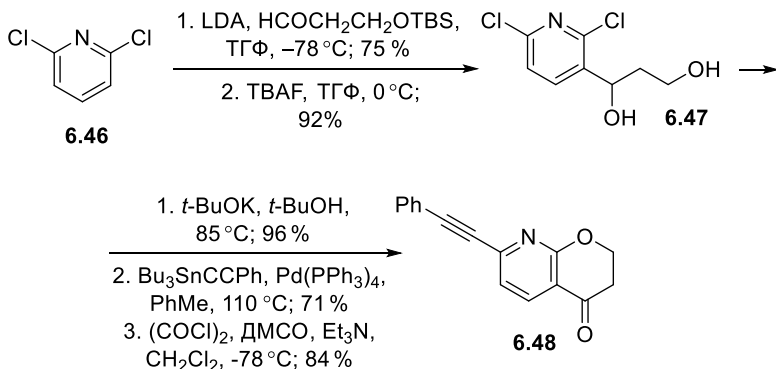


Схема 6.15

Також була отримана серія 2,2-діалкіл-6,7-хлорофеніл-8-азахромонів, використовуючи різні синтетичні стратегії [24], [25]. Зокрема, приєднання вінілових реагентів Грин'єра до

3-ціано-5,6-диарил-2(1*H*)-піридинону (**6.49**) (схема 6.16) з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією було успішним для синтезу 2,2-діалкіл-3,4-дигідро-2*H*-пірано[2,3-*b*]піридинів **6.51** – перспективних обернених агоністів CB1R [23]. Також азахроманони **6.51** як нові каннабіноїдні рецептори (CB1R), що є оберненими агоністами для лікування ожиріння, були отримані при спіроциклізації 3-ацетил-5,6-діарил-2(1*H*)-піридинонів (**6.50**) з різними кетонами в присутності піролідину [25].

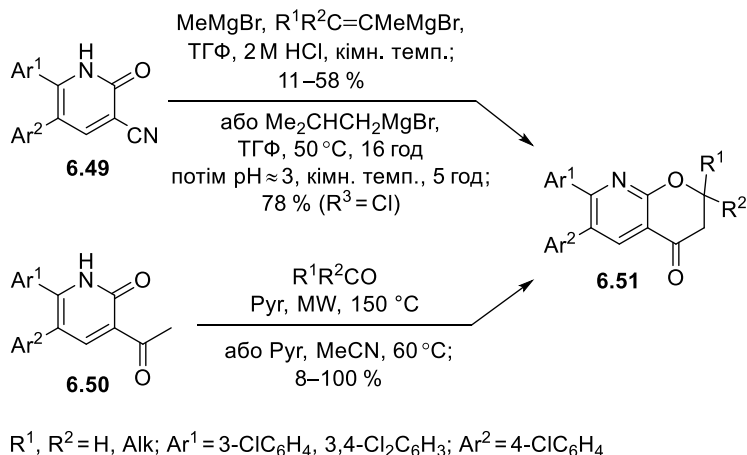


Схема 6.16

Флуоровані похідні хромону, в тому числі флаволи та 2-(трифлуорометил)хромони, проявляють різноманітні види біологічної активності та успішно використовуються в якості зручних синтетичних проміжних продуктів для отримання нових сполук для потреб медичної хімії [26]. Так, в умовах конденсації Кляйзена 3-ацетил-4,6-диметил-2-піридонон **6.52** (схема 6.17) з $\text{R}_\text{F}\text{CO}_2\text{Et}$ в присутності LiH в діоксані отримані відповідні R_F -β-вмісні дикетони **6.53**, дегідратація яких при дії концентрованої H_2SO_4 завершувалась синтезом 8-аза-5,7-диметил-2-поліфлуороалкілхромонів **6.54** – нових R_F -вмісних азахромонів з потенційною біологічною активністю [27].

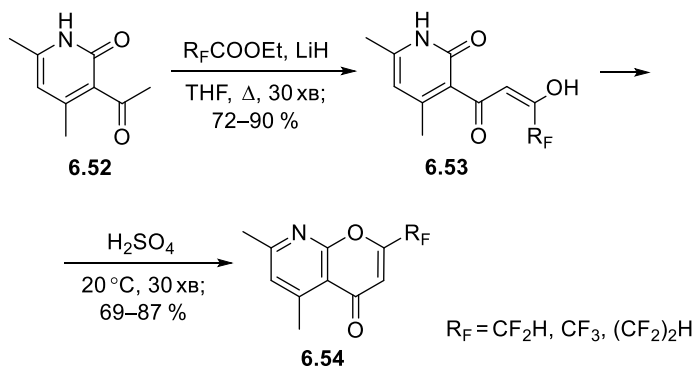


Схема 6.17

Також описано синтез 3-поліфлуороацил-8-аза-5,7-диметилхромонів (схема 6.18), які були отримані у вигляді суміші продуктів 6.55 та 6.56 в співвідношенні 1:1 [28].

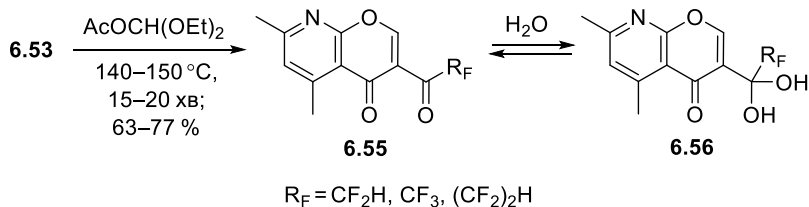


Схема 6.18

Описана процедура синтезу ізомерного 8-аза-5,7-диметил-2-трифлуороацетилхромону, використовуючи флуорометоксильну групу в якості гемінального діольного еквіваленту [29]. Зазначимо, що отримані в цих роботах R_F -вмісні азахромони були успішно використані в подальших дослідженнях в якості зручних реагентів для синтезу ряду гетероциклічних похідних з широким спектром корисних характеристик – похідних на основі 2-піридону [30], [31], дигідродіазепінів, піразолів, ізоксазолів [32], 5,7-диметил-2,2-біс(поліфлуороалкіл)-2,3-дигідро-4*H*-пірано-[2,3-*b*]-піридин-4-ів [31] з поліфлуороалкільними групами.

В умовах внутрішньомолекулярного *O*-арилування за Ульманом дещо неочікуваними продуктами були 8-азахромони **6.58** (схема 6.18) [33]. Примітно, що розроблена методика була досить успішною і полягала в гетероциклізації вихідних пропан-1,3-діонів **6.57**, використовуючи K_2CO_3 в якості основи.

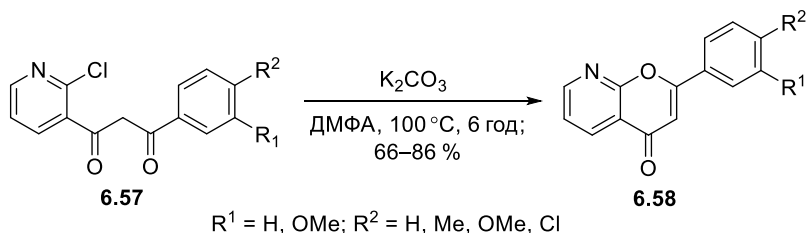


Схема 6.18

Також розроблено підхід до синтезу 8-азахромонів, в тому числі 8-азафлавонів, що базується на С-Н активації піридин-*N*-оксидів **6.60** (схема 6.19) [34]. В якості вихідних сполук використовували комерційно доступні нікотинати **6.59**, а цільові 8-азахромони **6.61** були отримані в три стадії. Ключова внутрішньомолекулярна реакція *O*-арилування полягала на нуклеофільній атаці енолатів за положенням С-2 піридин-*N*-оксидів при активації під дією $PyBrop$ або As_2O .

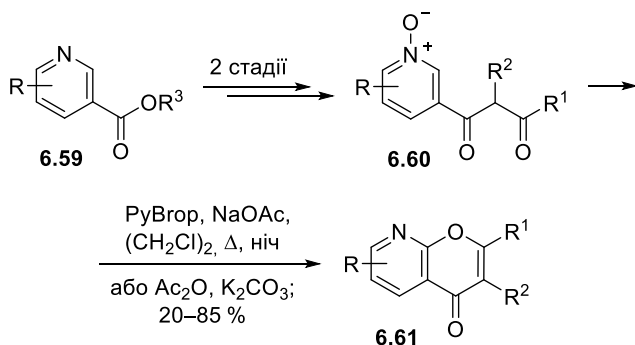


Схема 6.19

Описана методика синтезу 3-йодо-8-азахромонів **6.64** із 7-аміно- та 6-карбоксильною групами (схема 6.20). До того ж, важливим є застосування отриманих 8-азахромонів **6.64** в умовах реакцій крос-сполучення, використовуючи паладієві каталізатори, що дозволило отримати серію функціоналізованих похідних (алкіл-, арил-, гетаріл-, алкіламіно- тощо), які є аналогами амлексанокса [35].

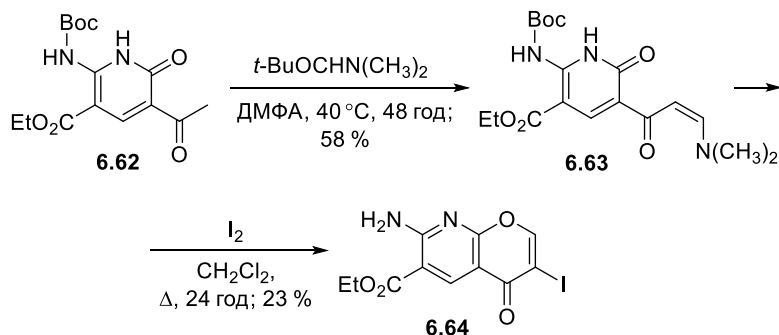


Схема 6.20

Можна підсумувати, що наведені способи синтезу азакромонів та азакроманонів в більшості випадків базуються на багато-стадійних перетвореннях та є досить специфічними для кожної окремої сполуки. Відомо лише декілька загальних підходів до синтезу похідних 5-, 6-, 7- та 8-азахромонів та азакроманонів. Методи, які успішно були використані для побудови азакромонів або азакроманонів систем включають реакції внутрішньомолекулярної гетероциклізації, спіроциклізації, *O*-арилування типу Ульмана та C–H-активації *N*-оксидів піридину.

Література до розділу 6

1. a) Gaspar A., Matos M.J., Garrido J., *et al.* *Chem. Rev.* **2014.** 114. 4960; b) Reis J., Gaspar A., Milhazes N., Borges F. *J. Med. Chem.* **2017.** 60. 7941; c) Plaskon A.S., Grygorenko O.O., Ryabukhin S.V. *Tetrahedron*, **2012.** 68. 2743.
2. Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L. *Chem. Rev.* **2003.** 103. 893.
3. Bell M.P., O'Dowd C.R., Zhang L., *et al.* W.O. Patent 2011033265A1. **2011.**
4. Friary R.J., Schwerdt J.H., Ganguly A.K. U.S. Patent 5034531A. **1991.**
5. Johansson J.O., Hansen H.C., Chiacchia F.S., Wong N.C.W. W.O. Patent 2007016525A2. **2007.**
6. Zhmurenko L.A., Glozman O.M., Zagorevskii V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974.** 10. 1421.
7. Glozman O.M., Zagorevskii D.V., Zhmurenko L.A., Zagorevskii V.A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1976.** 12. 1217.
8. Khlebnikov V., Patel K., Zhou X., *et al.* *Tetrahedron* **2009.** 65. 6932.
9. Yamazaki T., Matoba K., Matsuzawa Y., Kitagawa M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977.** 25. 1150.
10. Harikrishnan L.S., Boehm T.L., Showalter H.D. *Synth. Commun.* **2001.** 31. 519.
11. Nakamura, T.; Hara, O.; Tamura, T.; Makino, K.; Hamada, Y. *Synlett.* **2005.** 1. 155.
12. Shen H.C., Ding Fa-X., Wang S., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009.** 19. 3398.
13. Corbett J.W., Freeman-Cook K.D., Elliot R., *et al.* *J. Heterocycl. Chem. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010.** 20. 2383.
14. Lhomme G., Sliwa H., Maitte P. *J. Heterocycl. Chem.* **1971.** 8. 517.
15. Cordonnier G., Sliwa H. *J. Heterocycl. Chem.* **1987.** 24. 111.
16. Beyett T.S., Gan X., Reilly Sh.M., *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2018.** 26. 5443.
17. Bonsall C., Hill J. *J. Chem. Soc. C Org. Chem.* **1967.** 1836. 1836.
18. Eiden F., Rademacher G. *Arch. Pharm.* **1985.** 318. 926.
19. Sarges R., Goldstein S.W., Welch W.M., *et al.* *J. Med. Chem.* **1990.** 33. 1859.

20. Murtiashaw C.W., Breitenbach R., Goldstein S.W., *et al.* *J. Org. Chem.* **1992**. 57. 1930.
21. Muthukaman N., Tambe M., Shaikh M., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**. 27. 2594.
22. Lang R.W., Wenk P.F. *Helv. Chim. Acta.* **1988**. 71. 596.
23. Varnes, J.G.; Marcus, A.P.; Mauger, R.C., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**. 21. 1402.
24. Madsen-Duggan C.B., Debenham J.S., Walsh Th.F., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**. 20. 3750.
25. Yan L., Huo P., Debenham J.S., *et al.* *J. Med. Chem.* **2010**. 53. 4028.
26. Sosnovskikh V.Y. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko V., Ed.; Springer: Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London. **2014**. 2. 211.
27. Sosnovskikh V.Y., Barabanov M.A. *J. Fluor. Chem.* **2003**. 120. 25.
28. Sosnovskikh V.Y., Irgashev R.A., Barabanov M.A. *Synthesis.* **2006**. 16. 2707.
29. Safrygin A.V., Barabanov M.A., Irgashev R.A., Sosnovskikh V.Y. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**. 51. 838.
30. Sosnovskikh V.Y., Barabanov M.A., Usachev B.I. *J. Org. Chem.* **2004**. 69. 8297.
31. Sosnovskikh V.Y., Usachev B.I., Sevenard D.V., Röschenthaler G.V. *J. Fluor. Chem.* **2005**. 126. 779.
32. Sosnovskikh V.Y., Barabanov M.A., Usachev B.I. *Russ. Chem. Bull.* **2003**. 52. 1758.
33. Zhao J., Zhao Y., Fu H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**. 50. 3769.
34. Wang D., Feng H., Li L., *et al.* *J. Org. Chem.* **2017**. 82. 11275.
35. Gan X., Showalter H.D. *Tetrahedron Lett.* **2019**. 60. 2035.

Перелік умовних скорочень та позначень

ДМА	<i>N,N</i> -диметиланілін
ДМАА	<i>N,N</i> -диметилацетамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамід
ДМФДМА	диметилформаміду диметилацеталь
ЕА	етилацетат
ПФК	поліфосфорна кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ЦНС	центральна нервова система
BARF	тетракіс[3,5-біс(трифлуорометил)феніл]борат
DIBAL	діізобутилалюмінійгідрид
DIPEA	етилдіізопропіламін
IBX	2-йодоксибензойна кислота
IPE (DIPE)	діізопропіловий етер
LDA	діізопропіламід літію, LiN(<i>i</i> -Pr) ₂
Ms	CH ₃ SO ₂
MW	мікрохвильове опромінення
NBS	<i>N</i> -бромосукцинімід
NMMO	<i>N</i> -метилморфоліноксид
Pip	піперидин
Py	піридин
PyBOP	гексафлуорофосфат бензотріазол-1-ілокси-трипіролідифосфонію
TBAF	тетрабутиламоній флуорид
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсиліл
Tf	CF ₃ SO ₂
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилетилендіамін
Ts	4-MeC ₆ H ₄ SO ₂

ЗМІСТ

ВСТУП	3
Розділ 1. 3-АЗАГЕТАРИЛХРОМАН-4-ОНИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ	5
1.1. Нуклеофільне заміщення в 3-бромохроман-4-онах	5
1.2. Циклізації 2-гідрокси- α -гетарилацетофенонів	8
1.3. Гідрування 3-гетарилхромонів	17
1.3.1. Гідрування над паладієм на вугіллі	17
1.3.2. Гідрування каталітичним переносом водню	20
1.3.3. Відновлення комплексними гідридами	20
1.3.4. Гомогенне гідрування	23
1.4. Інші методи синтезу 3-гетарилхроман-4-онів	24
1.5. Біологічна активність 3-гетарилхроман-4-онів	25
Література до розділу 1	27
Розділ 2. 3-ГЕТАРИЛХРОМАН-4-ОНИ: МОДИФІКАЦІЯ ТА ТРАНСФОРМАЦІЯ	30
2.1. 3-Азагетарилхроман-4-оли, -хромени і -3,4-дигідрохромени	30
2.2. Азагетарилхроман-4-они в реакціях з нуклеофілами (перетворення по C(2) і C(4) положеннях хроман-4-ону)	37
2.3. Оксими 3-азолілхроман-4-онів	38
2.4. Етери оксимів 3-азолілхроман-4-онів	43
2.5. Біологічна активність оксимів та етерів оксимів 3-азолілхроман-4-онів	46

2.6. Протівосудомна і антиепілептична активність 3-азолілхроман-4-онів та їх похідних	49
2.7. Гідразони 3-азолілхроман-4-онів	52
2.7. Інші модифікації азагетарилхроманонів	55
Література до розділу 2	57
Розділ 3. ХРОМОНИ, АНЕЛЬОВАНІ ПО ЗВ'ЯЗКУ C(7)–C(8) 5-7-ЧЛЕННИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ	59
3.1. Синтез хромонів, конденсованих по зв'язку C(7)–C(8) з п'ятичленними гетероциклами	59
3.1.1. Фууро[2,3- <i>h</i>]хромони	59
3.1.2. Піроло- і тіснохромони	67
3.1.3. Хромони, анельовані діоксольним циклом	70
3.1.4. Хромони, анельовані азольними циклами	75
3.2. Синтез хромонів, конденсованих по зв'язку C(7)– C(8) з шестичленними гетероциклами	78
3.2.1. Хромони, анельовані з циклом α - і γ -пірону	78
3.2.2. Хромони, анельовані піридиновим і хіноліновим циклами	86
3.2.3. Хромони, анельовані системою піранопіридину	91
3.2.4. Хромони, анельовані шестичленним циклом з двома гетероатомами	95
3.3. Анелювання семичленних гетероциклів до системи хромону по зв'язку C(7)–C(8)	104
3.4. Біологічна активність хромонів, анельованих по зв'язку C(7)–C(8) гетероциклами	106

3.4.1. Антивірусна активність	106
3.4.2. Антимікробна активність	107
3.4.3. Інсектицидна активність	108
3.4.4. Фунгіцидна активність	108
3.4.5. Протиракова активність	109
3.4.6. Взаємодія з NADPH-залежною хінон-редуктазою	109
3.4.7. Психотропна активність	110
3.4.8. Інші види біологічної активності	110
Література до розділу 3	111
Розділ 4. СИНТЕЗ ЛІНІЙНИХ ГЕТАРО-АНЕЛЬОВАНИХ ХРОМОНІВ НА ОСНОВІ 7-ГІДРОКСИ-6-ФОРМІЛ(АЦЕТИЛ)ХРОМОНІВ	119
4.1. Синтез 6-форміл- та 6-ацетил-7-гідроксихромонів	120
4.2. Хромони, анельовані п'ятичленними гетероциклами	124
4.2.1. Фуро[3,2- <i>g</i>]хромони	124
4.2.2. Діоксоло[4,5- <i>g</i>]хромони	129
4.2.3. Хромено[6,7- <i>d</i>]ізоксазоли	129
4.3. Хромони, анельовані шестичленними гетероциклами	130
4.3.1. 2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -Пірано[3,2- <i>g</i>]хромони	130
4.3.2. 2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -Пірано[3,2- <i>g</i>]хромен-2,6-діони	133
4.3.3. Пірано[3',2':6,7]хромено[4,3- <i>b</i>]піридин-5,11-діони та пірано[3',2':6,7]хромено[4,3- <i>c</i>]піридин-5,11-діони	143
Література до розділу 4	146

Розділ 5. ФЛАВONI, ІЗОФЛАВONI, 2- ТА 3-ГЕТАРИЛХРОМОНИ В РЕАКЦІЯХ З ГІДРОКСИЛАМІНОМ	150
5.1. Взаємодія з гідроксиламіном флавонів і хромонів, що не містять у положеннях 2 та 3 (гет)арильних замісників	151
5.2. Взаємодія ізофлавононв з гідроксиламіном	161
5.3. Реакції 2- або 3-гетарилхромонів з гідроксиламіном	163
5.4. Хімічні та фізико-хімічні характеристики продуктів взаємодії флавононв, ізофлавононв, 2- та 3-гетарилхромонів з гідроксиламіном, які дозволяють встановлювати будову цих сполук	167
Література до розділу 5	173
Розділ 6. АЗАХРОМОНИ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ	179
6.1. Загальні підходи до синтезу азахромонів	179
6.2. 5-Азахромони	181
6.3. 6-Азахромони	183
6.4. 7-Азахромони	184
6.5. 8-Азахромони	185
Література до розділу 6	193
Перелік умовних скорочень та позначень	195

Наукове видання

ХИЛЯ Володимир Петрович
ШОКОЛ Тетяна Віталіївна
ГОРБУЛЕНКО Наталія Василівна
ІЩЕНКО Валентина Василівна
МОСКВІНА Вікторія Сергіївна
ШАБЛИКІНА Ольга Валентинівна

**ХІМІЯ ФЛАВОНОЇДІВ.
ПОХІДНІ ХРОМОНІВ – ХРОМАНОНИ,
ГЕТЕРОАНЕЛЬОВАНІ ХРОМОНИ ТА
АЗАХРОМОНИ**

Монографія

У авторській редакції

Дизайн обкладинки: Капелюха А.О.

