

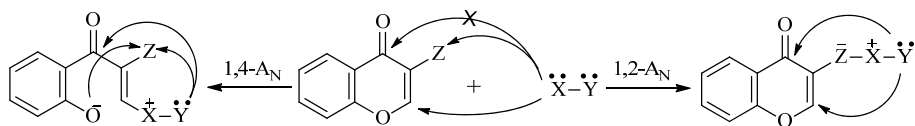
В. Я. Сосновских\*, В. С. Мошкин

### НОВЫЕ ДАННЫЕ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ 3-ЦИАНО(ТИО)ХРОМОНОВ С *N*-НУКЛЕОФИЛАМИ

Обобщены последние литературные данные по взаимодействию 3-циано(тио)хромонов с аминами, гидразинами и гидросиламином.

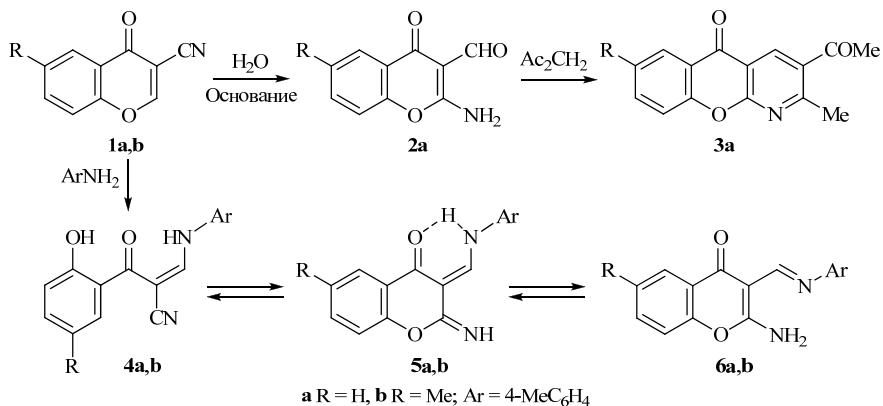
**Ключевые слова:** 2-амино(тио)хромоны, 3,4-конденсированные кумарины, *N*-нуклеофилы, 3-циано(тио)хромоны, нуклеофильное 1,4-присоединение, рециклизация.

Хромоны (4*H*-хромен-4-оны, 4*H*-1-бензопиран-4-оны) широко распространены в природе в виде флавоноидов и изофлавоноидов и представляют собой хорошо изученный класс органических соединений. Однако структура продуктов, образующихся при взаимодействии 3-замещённых хромонов с *N*-нуклеофилами, не всегда была строго доказана и в ряде случаев требует уточнений. Связано это с тем, что замена арильного заместителя в положении 3 изофлавонов на электроноакцепторную группу ( $Z = \text{CHO}, \text{CN}, \text{COR}$ ) кардинальным образом меняет реакционную способность  $\gamma$ -пиронового кольца, превращая его в геминально активированный алкен с тремя электрофильными центрами (С-2, С-4, 3- $Z$ ) и хорошей уходящей группой при атоме С-2 (скрытая альдегидная группа). Из трёх возможных направлений нуклеофильной атаки в этом ряду соединений чаще всего реализуются 1,4- $A_N$  по атому С-2 или 1,2- $A_N$  по атому 3- $Z$ . 1,4-Присоединение динуклеофила  $X-Y$  обычно сопровождается раскрытием пиронового цикла, при этом в процессе рециклизации фенолят-анион конкурирует за группу  $Z$  со вторым нуклеофильным центром  $Y$ . Последний, в свою очередь, имеет возможность выбора между  $\text{C}=\text{O}$  и  $Z$  группами. В случае нуклеофильного 1,2-присоединения по 3- $Z$  способность аддукта к внутримолекулярным циклизациям по атомам С-2 и С-4 сохраняется, и если нуклеофильность  $X$  и  $Y$  близка (как, например, в метилгидразине), то картина еще более усложняется. Всё это обуславливает богатые синтетические возможности 3-замещённых хромонов, но затрудняет установление места первоначальной атаки и направления последующей рециклизации. В связи с этим вопросы региохимии конечных продуктов приобретают особую значимость.

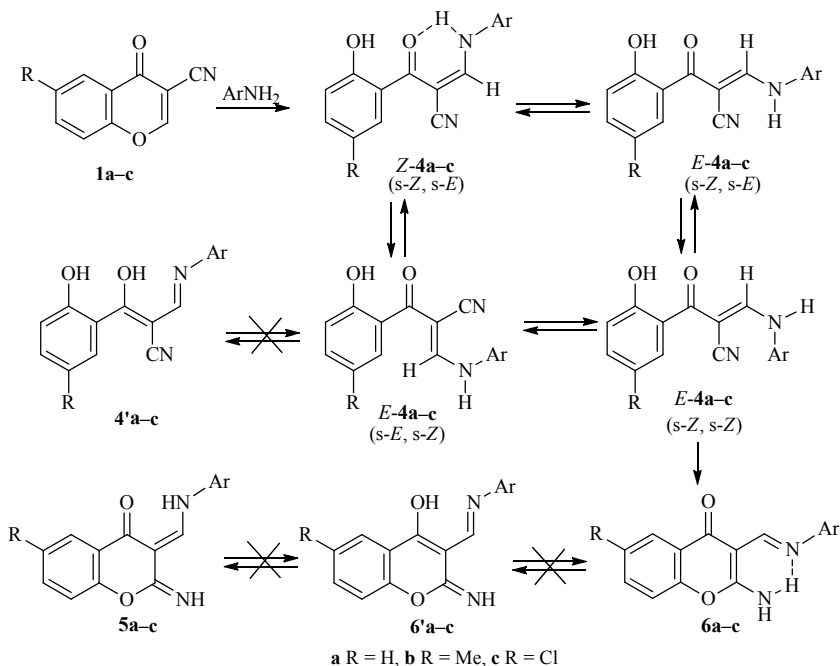


**Реакции 3-цианохромонов с первичными аминами.** Введение нитрильной группы в положение 3 хромонов обеспечивает многообразие реакций 3-цианохромонов **1**, связанных с раскрытием  $\gamma$ -пиронового кольца под действием нуклеофила и последующей рециклизацией по карбонилу или цианогруппе [1]. При обработке морфолином в водном ДМФА [2], *n*-пропиламином в этаноле [3] или NaOH в воде [4] 3-цианохромон (**1a**) легко трансформируется в 2-амино-3-формилхромон (**2a**). Последний легко реагирует с метиленактивными соединениями, например с ацетилацетоном, давая 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-он **3a** [5]. В связи с этим логично было ожидать, что взаимодействие

хромонов **1** с ароматическими аминами приведёт к получению 2-амино-3-(арилиминометил)хромонов **6**. Однако в отсутствие основного катализатора эта реакция протекает неоднозначно и ведёт к смеси продуктов. Так, соединения, полученные из хромонов **1a,b** и *п*-толуидина, поначалу были описаны как равновесная смесь открытой кетоенаминной формы **4a,b** и двух циклических таутомерных форм **5a,b** и **6a,b** [6].

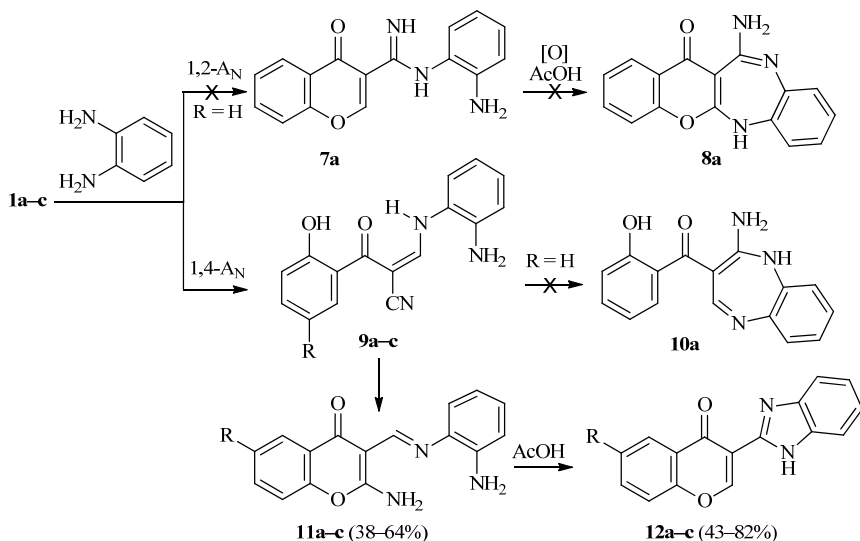


Более подробное изучение этой реакции показало, что при кипячении 3-цианохромонов **1a–c** с анилинами в бензоле образуются смеси, состоящие из (*Z*)- и (*E*)-3-ариламино-2-(2-гидроксиарил)акрилонитрилов **4a–c** и 2-амино-3-(арилиминометил)хромонов **6a–c**; таутомеры **4'a–c**, **5a–c** и **6'a–c** при этом обнаружены не были [7, 8]. Состав продуктов некатализируемого взаимодействия 3-цианохромонов **1** с ароматическими аминами в значительной степени зависит от природы заместителя в положении 6 хромона и в меньшей степени от заместителей в анилиновом остатке. В случае 6-метил-3-цианохромона (**1b**) удалось получить промежуточные акрилонитрилы **4b** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров без примеси хромонов **6b**. Последние, благодаря пушпульному характеру С=C связи пиринового кольца, являются стабильными

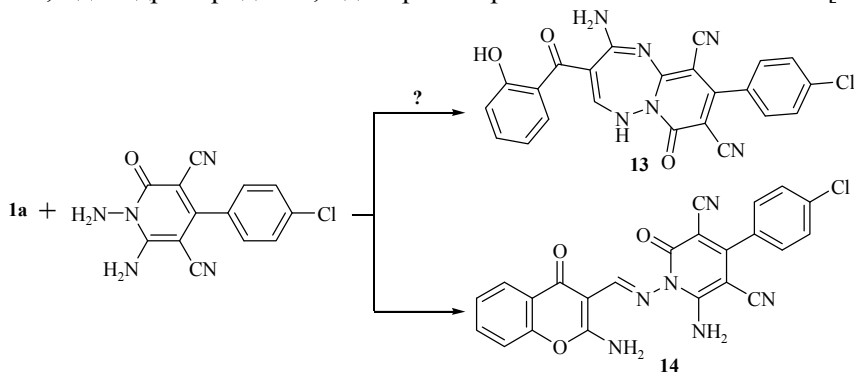


соединениями, не склонными к прототропии, и образуются в качестве конечного и единственного продукта в присутствии триэтиламина, а также в реакциях с первичными алифатическими аминами [8].

О строении продукта реакции 3-цианохромона (**1a**) с *o*-фенилендиамином в литературе имеются весьма противоречивые сведения. Так, Гош и Тевари [3] считали, что взаимодействие идёт по цианогруппе через амидин **7a**, который далее циклизуется и окисляется кислородом воздуха в конденсированный бензодиазепин **8a**. Позднее Ризитано с сотр. [9] повторно исследовали эту реакцию и через стадию образования аддукта **9a** получили, по их мнению, бензодиазепин **10a**. Так как эти данные противоречили описанным выше результатам по взаимодействию 3-цианохромонов с анилинами, мы исследовали строение продуктов реакции хромонов **1a–c** с *o*-фенилендиамином методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии и установили, что соединения **8a** и **10a** на самом деле имеют структуру 2-аминохромон-3-имина **11a**, аналогичного по строению хрононам **6** [7]. Таким образом, аддукты **9a–c** циклизуются путём присоединения по цианогруппе фенольного гидроксила, а не аминогруппы. При кипячении в AcOH соединения **11a–c** превращаются в описанные ранее 3-(бензимидазол-2-ил)хромоны **12a–c** [10, 11], возможный механизм образования которых дан в работе [7].

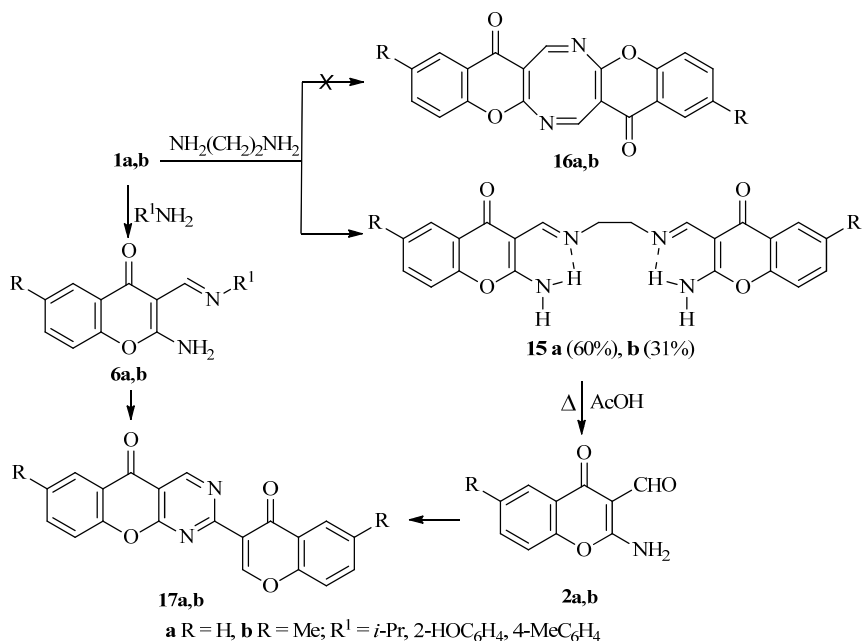


В свете этих данных предложенная недавно 1,2,4-триазепиновая структура **13** для продукта реакции хромона **1a** с 1,6-диамино-4-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилом вызывает сомнение [12].

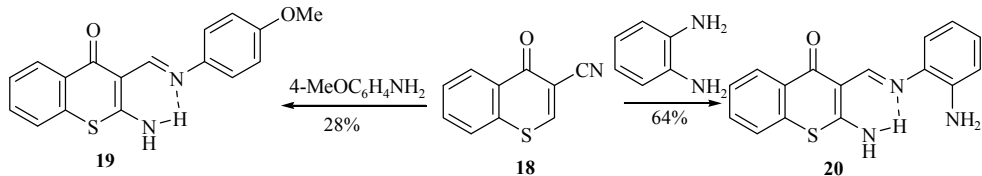


Основа тому – приведённые в статье [12] химические сдвиги для ароматических протонов ( $\delta$  7.51–8.09 м. д.), которые соответствуют хроному **14** (в салицилоильном фрагменте они обычно находятся в области  $\delta$  6.90–7.40 м. д.) [8].

С более нуклеофильным этилендиамином хромоны **1a,b** при кипячении в этаноле в течение 10 мин дают *N,N'*-этилен-бис(2-амино-3-иминометилхромоны) **15a,b**. Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров этих соединений [13] хорошо согласуются с данными для 2-аминохромонов **6a,b** [8] и позволяют отклонить предложенную ранее [14] для продуктов этой реакции диазациновую структуру **16a,b** в пользу бис-иминов **15a,b**. Последние при получасовом кипячении в уксусной кислоте гидролизуются до 2-амино-3-формилхромонов **2a,b**. При более длительном нагревании первоначально образующиеся хромоны **2a,b** самоконденсируются в известные ранее хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-оны **17a,b** [3, 15], которые могут быть также получены из 2-амино-3-иминометилхромонов **6a,b**.

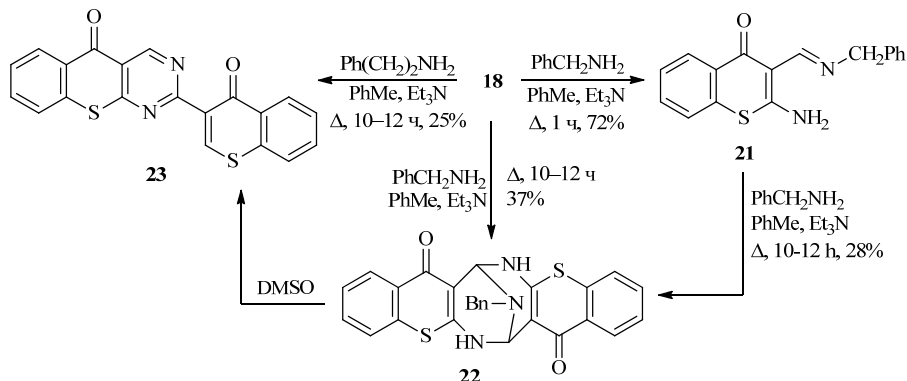


Аналогичным образом 3-цианотиохромон (**18**) реагирует при кипячении в толуоле в присутствии каталитического количества триэтиламина с *n*-анилином и *o*-фенилендиамином, давая 2-аминотиохромы **19** и **20** с выходами 28% и 64% соответственно [16].

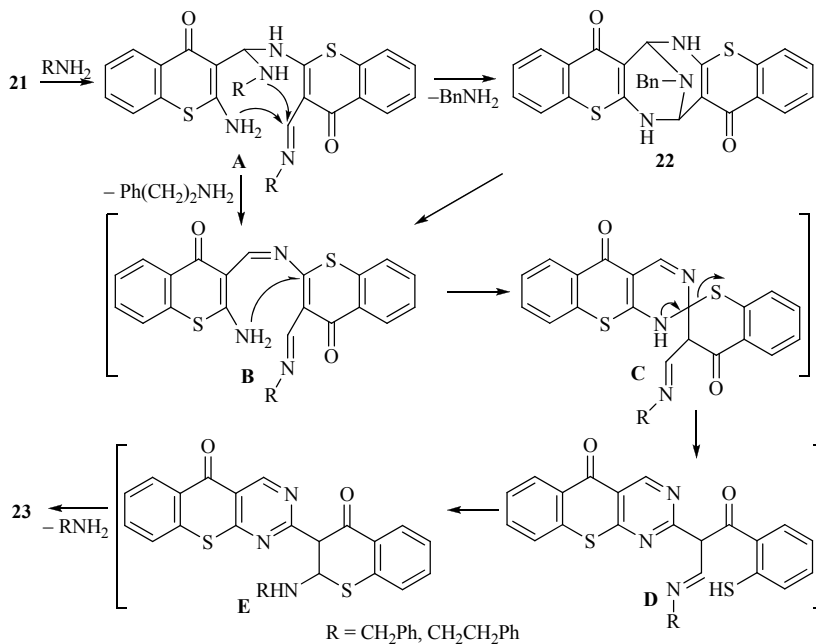


Взаимодействие тиохромена **18** с бензиламином в тех же условиях приводит к образованию 2-амино-3-(бензилиминометил)тиохромена (**21**) с выходом 72% [17]. Последний при дальнейшем нагревании с бензиламином димеризуется в 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нонан **22** (выход 28%). Соединение **22** может быть получено с выходом 37% путём длительного нагревания самого тиохромена **18** с бензиламином. Интересно, что аналогичная реакция с фен-

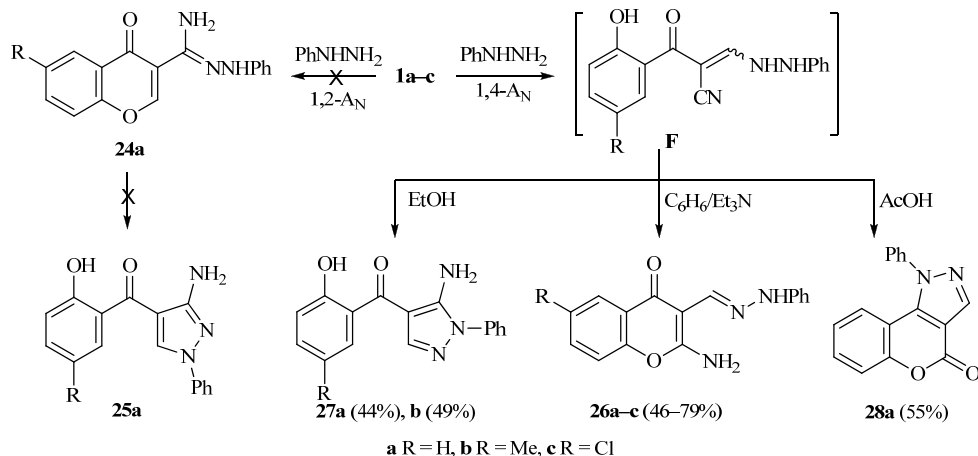
этиламином даёт димер **23**, представляющий собой тиоаналог хроменопири-  
мидина **17**. При выдерживании образца **22** в растворе в ДМСО-d<sub>6</sub> в спектре  
ЯМР <sup>1</sup>H появляются сигналы второго соединения, которое оказалось иден-  
тичным 2-(тиохромон-3-ил)-5H-тиохромено[2,3-*d*]пиримидин-5-ону (**23**) [17].



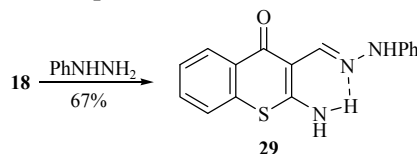
Возможный механизм превращения **21** → **22** → **23** представлен на схеме и  
включает на начальной стадии нуклеофильное присоединение аминогруппы  
одной молекулы по азотиновой функции другой молекулы с образованием  
интермедиата **A**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация с элиминиро-  
ванием молекулы бензиламина даёт 1,5-дiazоцин **22**. В растворе ДМСО это  
соединение, будучи диаминалем, способно через интермедиаты **B–E** частично  
рециклизоваться в термодинамически более стабильный тиохроменопири-  
мидин **23**. По-видимому, этот процесс начинается с раскрытия 8-членного  
цикла, а образующийся при этом интермедиат **B** подвергается спироциклиза-  
ции (**B** → **C**). Далее спиросоединение **C** через пиримидины **D** и **E** рециклизуется  
в тиохромено[2,3-*d*]пиримидин-5-он **23** с потерей второй молекулы  
бензиламина. В реакции тиохромона **21** с фенэтиламино интермедиат **A**,  
минуя стадию образования diaзоцина **22**, отщепляет молекулу амина и пере-  
ходит в интермедиат **B**.



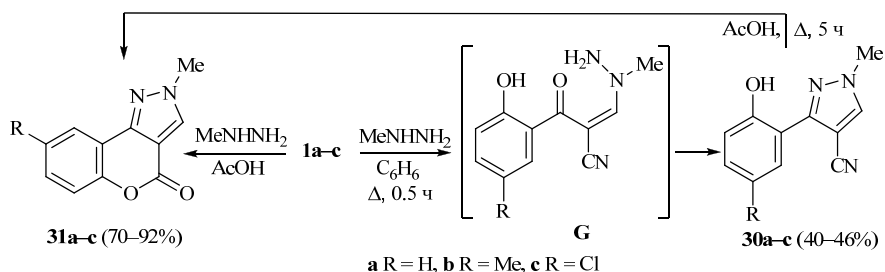
**Реакции 3-цианохромонов с гидразинами.** В работе [18] взаимодействие хромона **1a** с фенилгидразином трактовалось как нуклеофильное присоединение по CN группе, ведущее к амидогидразону **24a**, из которого при кипячении в этаноле образуется 3-аминопиразол **25a**. Нами показано [19], что эта реакция протекает как нуклеофильное 1,4-присоединение, сопровождающееся раскрытием пиринового кольца (интермедиат **F**) и, в зависимости от условий, дальнейшей рециклизацией в гидразоны **26a–c** или 5-аминопиразолы **27a,b**. Строение соединений **26** и **27** строго доказано с помощью 2D HSQC и HMBC спектров. Взаимодействие 3-цианохромона (**1a**) с фенилгидразином в кипящей уксусной кислоте даёт известный [20–22] 1-фенилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-он (**28a**) с выходом 55%.



3-Циантиохромон (**18**), уступающий по своей реакционной способности 3-цианохромоному (**1a**), реагирует с фенилгидразином в кипящем бензоле в присутствии нескольких капель триэтиламина с образованием только *N*-фенилгидразона 2-амино-3-формилтиохромона (**29**), представляющего собой новое производное ряда 2-аминотиохромона [16].

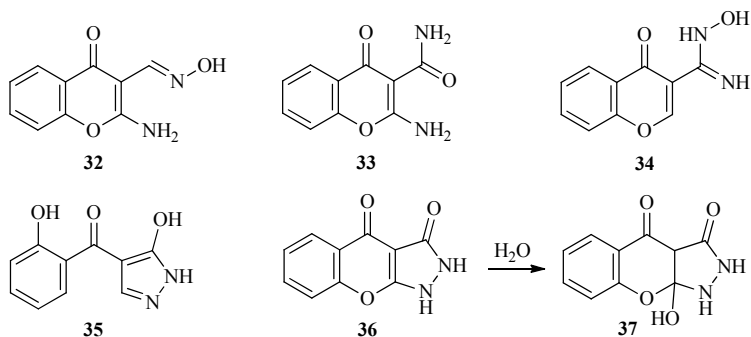


С метилгидразином хромоны **1a–c** реагируют иначе (кипячение в бензоле, 0.5 ч), давая пиразолы **30a–c** с высокой региоселективностью, но с умеренными выходами [19]. В этом случае реакция начинается с нуклеофильной атаки замещённым атомом азота по атому С-2 исходной молекулы (интермедиат **G**) с последующей внутримолекулярной циклизацией по карбонильной группе. В более жёстких условиях (кипячение в уксусной кислоте, 5 ч)

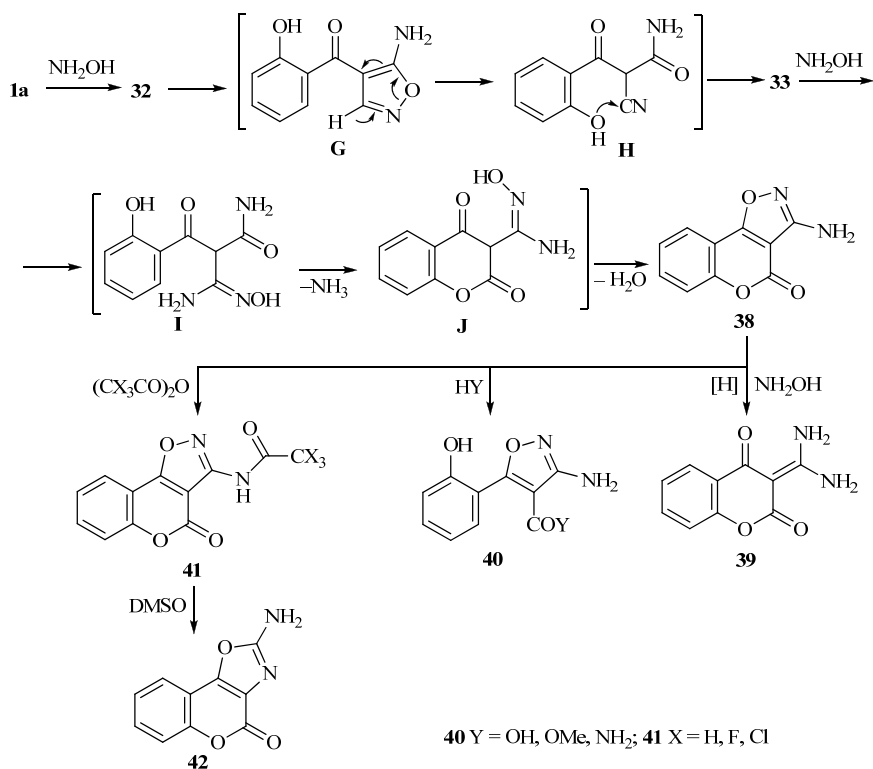


4-цианопиразолы **30a–c** циклизуются в кумарины **31a–c**, которые могут быть получены и напрямую из хромонов **1a–c** и метилгидразина [19].

**Реакции 3-цианохромонов с гидроксиламином.** Ранее [18, 23–25] для продуктов взаимодействия 3-формил- и 3-цианохромонов с гидроксиламином, помимо реально образующихся производных хромона **32** и **33**, были предложены структуры **34–37**, которые в ходе нашего повторного исследования не были подтверждены [26].



При этом выяснилось, что реакция 3-формилхромона с гидроксиламином в присутствии избытка NaOH, минуя стадии образования хромонов **1a** и **32**, идёт дальше и представляет собой многоступенчатый процесс, в котором вместо соединений **34–36** в качестве выделяемых интермедиатов были получены 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбоксамид (**33**) и 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-он (**38**), а конечным продуктом является 3-(диаминометилиден)хромен-2,4-дион (**39**) [26, 27].



Последний может быть также синтезирован из соединений **33** и **38** при обработке избытком гидроксилamina в щелочной среде. Строение и некоторые свойства хромона **33** рассмотрены в работе [28]. 3-Цианохромон (**1a**) в аналогичных условиях даёт смесь примерно равных количеств соединений **38** и **39**. Ключевыми стадиями этих превращений являются внутримолекулярная нуклеофильная атака оксимного кислорода по активированному атому С-2 с раскрытием пиринового кольца и серия последующих рециклизаций за счёт заместителя в положении 3.

Кумариновый фрагмент 3-аминоизоксазоло[4,5-с]кумарина **38** легко раскрывается под действием воды, метанола и аммиака, давая полифункциональные изоксазолы **40**, а не 1,2-дигидрохромено[2,3-с]пиразол-3,4-дион **37**, как считалось ранее [24]. С уксусным, трифтор- и трихлоруксусным ангидридами изоксазолокумарин **38** образует соответствующие ацильные производные **41**, которые перегруппировываются в 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]-оксазол-4-он (**42**) при простом нагревании в растворе ДМСО [29]. Механизм этого превращения представлен в работе [30].

Таким образом, реакции 3-цианохромонов с аминами, гидразинами и гидроксилaminом всегда начинаются с атаки *N*-нуклеофилом атома С-2 с последующим раскрытием  $\gamma$ -пиринового кольца и рециклизацией по С=О или С $\equiv$ N группам. Отметим, что с С-нуклеофилами 3-цианохромоны реагируют аналогичным образом [31–34]. Полученные в последнее время данные показывают, что эти соединения являются высокоактивными и перспективными субстратами для получения широкого ряда новых гетероциклов с потенциальной биологической активностью.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. К. Ghosh, S. K. Karak, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 1035 (2005).
2. A. Nohara, T. Ishiguro, K. Ukawa, H. Sugihara, Y. Maki, Y. Sanno, *J. Med. Chem.*, **28**, 559 (1985).
3. С. К. Ghosh, N. Tewari, *J. Org. Chem.*, **45**, 1964 (1980).
4. U. Petersen, H. Heitzer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1659 (1976).
5. С. К. Ghosh, *Synth. Commun.*, **8**, 487 (1978).
6. С. К. Ghosh, C. Ghosh, A. Patra, *Indian J. Chem.*, **37B**, 387 (1998).
7. V. Y. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodess, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6515 (2009).
8. В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин, М. И. Кодесс, *Изв. АН, Сер. хим.*, 602 (2010).
9. F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1083 (2001).
10. I. Sigg, G. Haas, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 275 (1982).
11. G. Rihs, I. Sigg, G. Haas, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1933 (1985).
12. M. Abdel-Megid, *XTC*, 1888 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1523 (2009).]
13. В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин, О. С. Ельцов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2097 (2010).
14. С. К. Ghosh, N. Tewari, C. Bandyopadhyay, *Indian J. Chem.*, **22B**, 1200 (1983).
15. J. Dusemund, T. Schurreit, *Arch. Pharm.*, **317**, 377 (1984).
16. V. Y. Sosnovskikh, D. V. Sevenard, V. S. Moshkin, V. O. Iaroshenko, P. Langer, *Tetrahedron*, **66**, 7322 (2010).
17. В. Я. Сосновских, Д. В. Севенард, В. С. Мошкин, О. С. Ельцов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2101 (2010).
18. С. К. Ghosh, D. K. SinhaRoy, K. K. Mukhopadhyay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1964 (1979).
19. V. Y. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodess, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 629 (2010).



20. B. Chantegrel, A.-I. Nadi, S. Gelin, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 381 (1983).
21. И. Стракова, М. Петрова, С. Беляков, А. Страков, *ХТС*, 1827 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 1608 (2003).]
22. T. Steinführer, A. Hantschmann, M. Pietsch, M. Weißenfels, *Liebigs Ann. Chem.*, 23 (1992).
23. Z. Jerzmanowska, W. Basiński, L. Zielińska, *Polish J. Chem.*, **54**, 383 (1980).
24. W. Basiński, Z. Jerzmanowska, *Polish J. Chem.*, **57**, 471 (1983).
25. A. Nohara, H. Sugihara, K. Ukawa, JP Patent Appl. 53111071 (1978); *Chem. Abstr.* **90**, 54827 (1979).
26. V. Y. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodess, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6856 (2008).
27. В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1031 (2010).
28. В. Я. Сосновских, М. И. Кодесс, В. С. Мошкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1218 (2009).
29. V. Y. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodess, *Mendeleev Commun.*, **20**, 209 (2010).
30. V. Y. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. Y. Kornev, M. I. Kodess, *Mendeleev Commun.*, **21**, 110 (2011).
31. T. Zarganes-Tzitzikas, M. A. Terzidis, J. Stephanidou-Stephanatou, C. A. Tsoleridis, G. E. Kostakis, *J. Org. Chem.*, **76**, 9008 (2011).
32. M. F. Ibad, O.-R. Abid, M. Adeel, M. Nawaz, V. Wolf, A. Villinger, P. Langer, *J. Org. Chem.*, **75**, 8315 (2010).
33. M. A. Rashid, N. Rasool, B. Appel, M. Adeel, V. Karapetyan, S. Mkrtchyan, H. Reinke, C. Fischer, P. Langer, *Tetrahedron*, **64**, 5416 (2008).
34. P. Langer, *Synlett*, 1016 (2007).

Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина  
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620083, Россия  
e-mail: Vyacheslav.Sosnovskikh@usu.ru

Поступило 11.10.2011