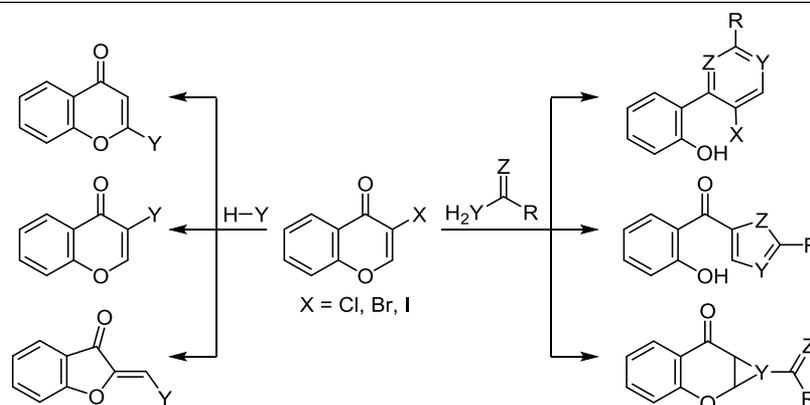


Новые данные о реакционной способности 2-незамещенных 3-галогенхромонов

Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук и математики
Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 10.11.2019
Принято 26.11.2019



Обобщены и систематизированы последние данные по химическим свойствам 3-галогенхромонов, которые можно рассматривать в качестве геминально активированных пуш-пульных галогенолефинов. Основное внимание в обзоре уделено нуклеофильным реакциям, которые протекают по трем различным направлениям как с моно-, так и динуклеофилами, и могут сопровождаться раскрытием или сохранением пиридинового цикла. Рассмотрены также реакции циклоприсоединения и катализируемые металлом реакции с участием 3-галогенхромонов. Библиография обзора включает 56 ссылок.

Ключевые слова: 3-галогенхромон, гетероциклизация, динуклеофил, катализируемая металлом реакция, моноклеофил, циклоприсоединение.

Хромон (4*H*-хромен-4-он, 4*H*-1-бензопиран-4-он) является родоначальником важнейшей кислородсодержащей гетероциклической системы, которая, благодаря флавоноидам, очень широко распространена в растительном мире. Многие производные хромона проявляют высокую биологическую активность¹ и находят применение в качестве привилегированных структурных блоков при получении различных фармацевтических, в том числе и противораковых, препаратов.²

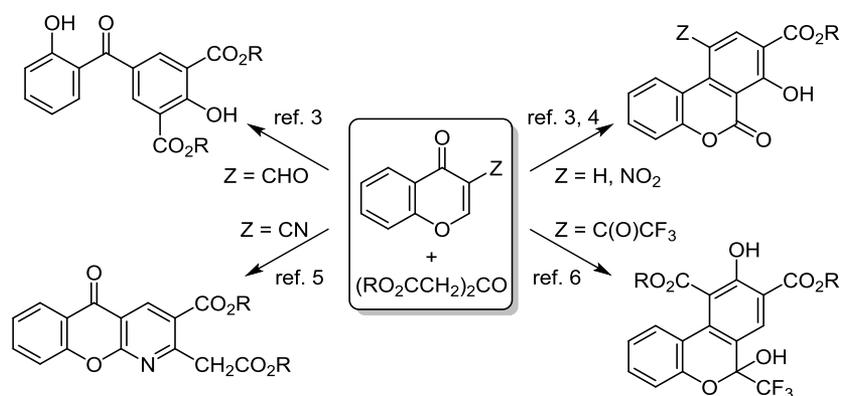
Синтетические возможности хромоновой системы определяются главным образом структурными особенностями пиридинового цикла, а также природой и положением заместителей в нем. Если алкильные и арильные группы снижают реакционную способность хромонов, то электроноакцепторные заместители, такие как

NO₂, C≡N, CHO, CF₃, C(O)CF₃, делают пириновый фрагмент намного более активным по отношению к нуклеофилам. Особенно это проявляется в том случае, когда при атоме С-2, с которого обычно и начинается нуклеофильная атака, заместитель отсутствует, а электроноакцепторная группа находится в положении 3. На примере взаимодействия 3-замещенных хромонов с эфиром ацетондикарбоновой кислоты можно видеть, что смена функциональных групп в пириновом цикле приводит к изменению направления реакции с одним и тем же 1,3-С-динуклеофилом, образуя такие карбо- и гетероциклические продукты, как бензофеноны,³ бензокумарины,^{3,4} азаксантоны⁵ и бензохромены⁶ (схема 1).

Наличие в положении 3 хромоновой системы атомов галогенов с разной уходящей способностью существенно расширяет ее синтетические возможности и делает 3-галогенхромоны особо ценными субстратами для получения разнообразных гетероциклических

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Схема 1



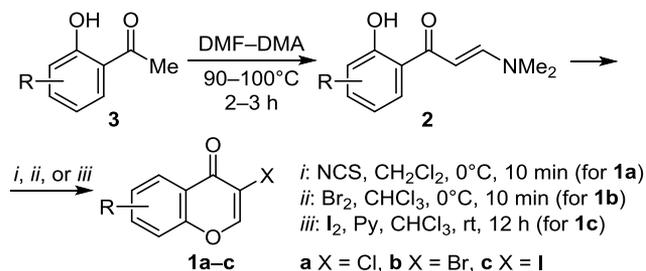
соединений с широким спектром полезных свойств. В настоящем обзоре рассматриваются исключительно 2-незамещенные 3-галогенхромоны как наиболее реакционноспособные представители класса галогенсодержащих хромонов. Первая обзорная статья по синтезу и химическим трансформациям галоген- и галогеналкиламещенных хромонов была опубликована в 2003 г.⁷ Накопившийся с тех пор по данной тематике материал обобщен в обзоре португальских химиков.⁸ Кроме того, в 2015 и 2019 гг. вышли обзоры, посвященные 3-замещенным хромонам,⁹ однако реакциям с участием 3-галогенхромонов в них уделено мало внимания. В то же время в последние годы химия этих производных хромона интенсивно развивается и заслуживает отдельного обсуждения.

1. РЕАКЦИИ С МОНОНУКЛЕОФИЛАМИ

3-Галогенхромоны **1** относятся к доступным соединениям, которые могут быть легко получены при галогенировании предшественников хромонов – β-аминовинилкетонов **2** с 2-гидроксиарильным заместителем при карбонильной группе. Отметим, что в большинстве случаев именно этот путь, а не прямое галогенирование хромонов или хромон-3-карбоновой кислоты,¹⁰ оказывается наиболее предпочтительным. Для получения 3-галогенхромонов **1**, не содержащих заместителя в положении 2, сначала проводят конденсацию 2-гидроксиацетофенонов **3** с избытком димилацетата диметилформаида при нагревании до 90–100 °C

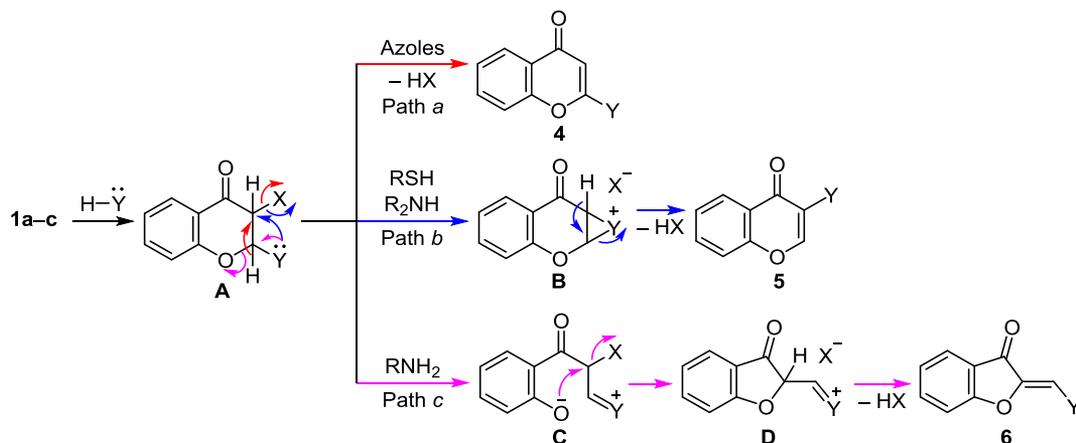
без растворителя в течение 2–3 ч, которая почти с количественными выходами приводит к образованию 1-(2-гидроксиарил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онов **2**. В результате галогенирования аминоенонов **2** *N*-хлорсукцинимидом в CH₂Cl₂,¹¹ бромом¹² или иодом¹³ в растворе CHCl₃ (схема 2), а также под действием галогенводородов в присутствии ДМСО, выполняющего роль окислителя,¹⁴ с высокими выходами образуются соответствующие 3-галогенхромоны **1a–c**.

Схема 2



Электрофильная природа 2-незамещенных 3-галогенхромонов **1**, связанная с присутствием в их молекуле карбонильной группы и атома галогена, делает эти соединения ценными субстратами в нуклеофильных реакциях. Первичная атака нуклеофила всегда протекает по наиболее активному и доступному положению 2 (интермедиат **A**, схема 3) и может либо останавливаться на стадии присоединения по Михаэлю, либо

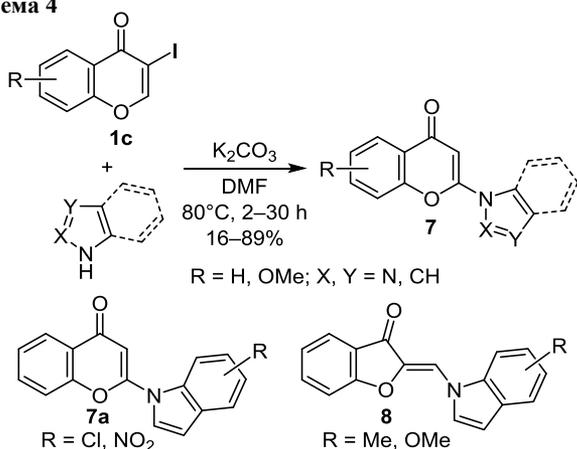
Схема 3



сопровождаться раскрытием пиранового цикла благодаря фенольному фрагменту, являющемуся хорошей уходящей группой. В первом случае возникает α -галогенкетонный фрагмент, в котором уход подвижного атома галогена возможен по пути *кине*-замещения через дегидрогалогенирование и образование 2-замещенных хромонов **4** (путь *a*), или по пути *инсо*-замещения через азиридиновый или эписульфониевый интермедиат **B**, ведущий к 3-замещенным хромонам **5** (путь *b*). Разрыв связи C–O приводит к интермедиату **C**, в котором в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения галогена происходит сужение пиранового цикла в фурановый цикл (интермедиат **D**) с образованием кумароновых производных **6** (путь *c*). Путь *a* главным образом реализуется в реакциях с азолами, путь *b* – в реакциях с тиолами и вторичными аминами, а путь *c* – в реакциях с первичными аминами (схема 3).

Первое сообщение о получении 2-имидазолилхромонов из 3-бромхромонов **1b** через *кине*-замещение атома брома появилось в 1985 г.¹⁵ В дальнейшем эта стратегия была распространена на широкий ряд азолов и показано, что они взаимодействуют с 3-йодхромоном **1c** при нагревании в ДМФА в присутствии K_2CO_3 по реакции 1,4-присоединения с последующим дегидроидированием, что и приводит к образованию 2-азолилхромонов **7** (схема 4), являющихся селективными ингибиторами моноаминоксидаз А и В.¹⁶ Все исследованные азолы (пиразол, имидазол, 1,2,4- и 1,2,3-триазолы, индазол, бензимидазол), а также пиррол и индол ведут себя в этой реакции как N-нуклеофилы.

Схема 4

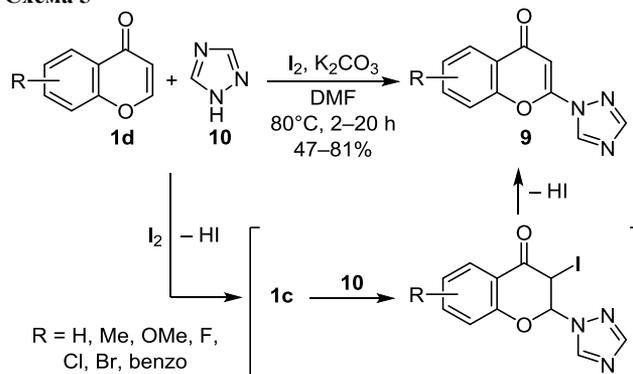


В реакциях с индолами образуются смеси примерно равных количеств 2-(индол-1-ил)хромонов **7a** и 2-[(индол-1-ил)метил]бензофуран-3(2*H*)-онов **8** (схема 4). Замещение в индольной системе оказывает значительное влияние на соотношение продуктов: при наличии электронодонорных групп (Me, OMe) преобладают бензофураноны **8**, а в случае электроноакцепторных заместителей (Cl, NO_2), обедняющих электронами индольный атом азота, образуются только хромоны **7a**.^{16a}

Недавно 2-(триазол-1-ил)хромоны **9** были получены из 2,3-незамещенных хромонов **1d** и 1,2,4-триазола (**10**) в присутствии I_2 как окислителя и K_2CO_3 как основания

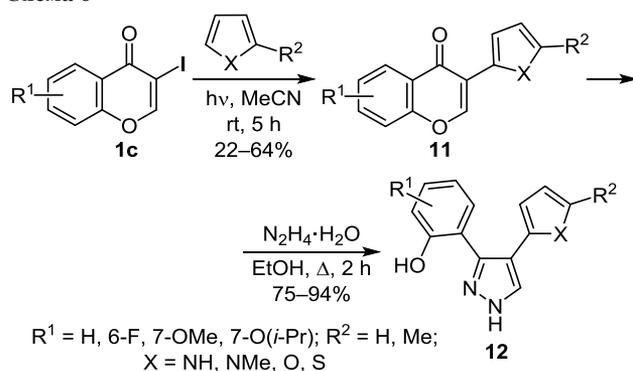
в ДМФА при 80 °С. Первоначально молекула I_2 и триазол **10** образуют 1-йод-1*H*-1,2,4-триазол, который взаимодействует с хромоном **1d** с образованием катиона иодония, приводящего к 3-йодхроному **1c**. Присоединение к последнему 1,2,4-триазола (**10**) с последующим отщеплением йодоводорода приводит к продуктам **9** с умеренными и высокими выходами (схема 5). Другие азолы также вступают в эту реакцию, причем электрон-дефицитные гетероциклы, такие как имидазол, пиразол и их производные, приводят к более высоким выходам, чем электрон-избыточные пиррол или индол.¹⁷

Схема 5



Введение в положение 3 хромоновой системы пирролов, фуранов и тиофенов с образованием соединения **11** удается осуществить при облучении ртутной лампой высокого давления мощностью 500 Вт смеси 3-йодхромонов **1c** с 8-кратным избытком гетероцикла в MeCN при комнатной температуре в течение 5 ч. Предложенный радикальный механизм фотогетероариллирования включает гомолиз связи C–I под действием УФ света, атаку образующегося радикала по α -положению гетероцикла и последующий выброс из этого положения атома водорода.¹⁸ В дальнейшем гетероаналоги изофлавонов **11** были использованы для получения пиразолов **12**, обладающих противогрибковыми свойствами¹⁹ (схема 6).

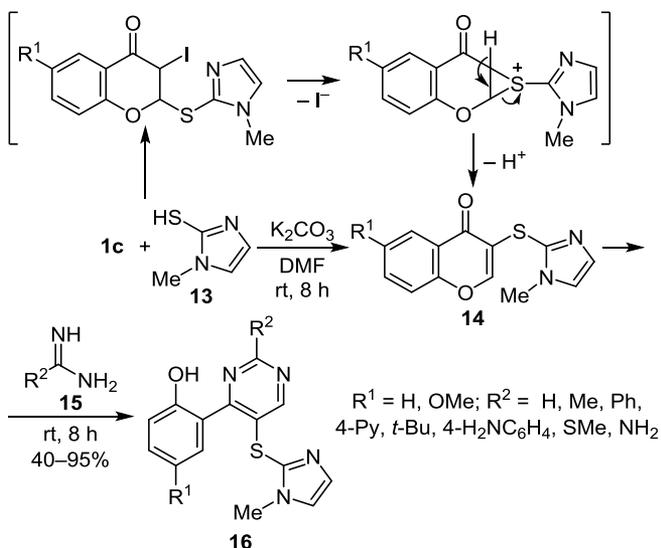
Схема 6



Взаимодействие 3-йодхромонов **1c** с азолтиолами протекает иначе, чем с азолами. В этом случае реализуется *инсо*-замещение и вместо 2-замещенных хромо-

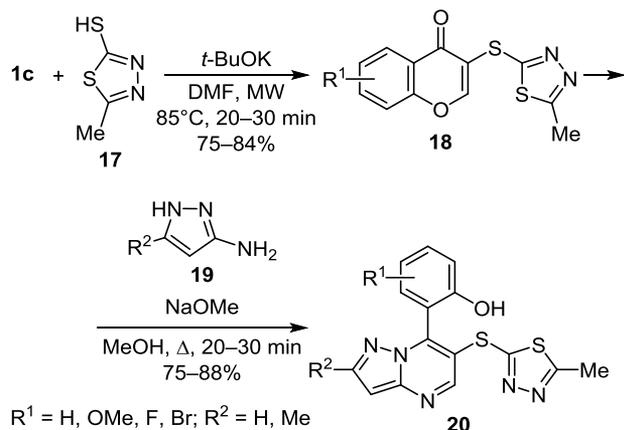
нов образуются 3-замещенные хромоны. Замещение атома иода на атом серы протекает через образование трехчленного эписульфониевого катиона, последующее раскрытие которого и приводит к 3-замещенным хромонам.²⁰ Описана реакция 1-метил-1*H*-имидазол-2-тиола (**13**) с 3-йодхромоном **1c**, приводящая к 3-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)сульфанил]хромоном **14**, которые взаимодействуют с амидами **15** с образованием пиридинов **16**, обладающих ингибирующим действием по отношению к вирусу гриппа А²¹ (схема 7).

Схема 7



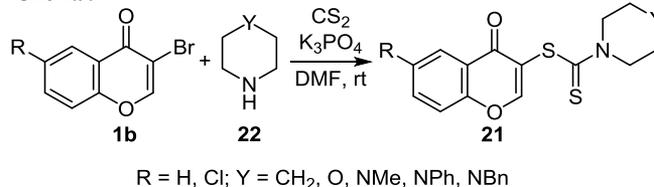
Аналогичная реакция 3-йодхромонов **1c** с 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолом (**17**) приводит к образованию 1,3,4-тиадиазольных производных **18**, которые взаимодействуют с пиразоло-3-аминами **19** по положениям 2 и 4 хромоновой системы и образуют пиразоло[1,5-*a*]-пиридины **20** с высокими выходами²² (схема 8).

Схема 8



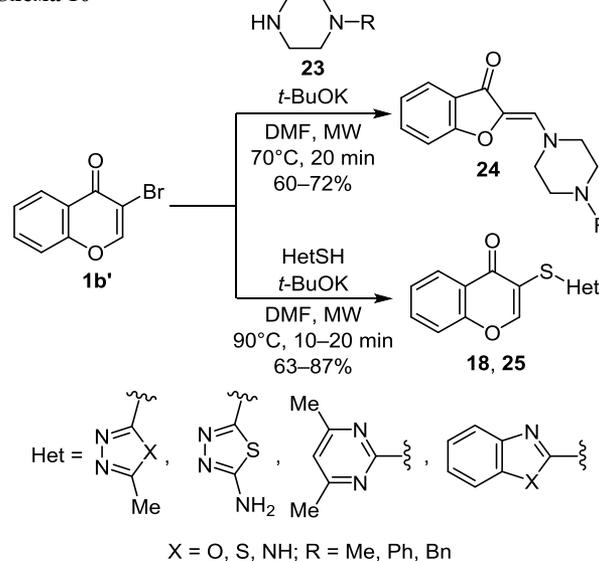
Дитиокарбаматные производные хромона **21** с мощной противоопухолевой активностью широкого спектра действия были получены трехкомпонентной реакцией из 3-бромхромонов **1b**, CS₂ и аминов **22** в присутствии K₃PO₄²³ (схема 9).

Схема 9



Как уже отмечалось выше, вторичные амины взаимодействуют с 3-галогенхромоном **1a-c** по пути *ipso*-замещения и образуют 3-аминохромоны. Однако в работе²⁴ были найдены условия, в которых вторичные амины ведут себя как первичные²⁵ и приводят к сужению пиранового цикла в фурановый. В результате реакции *N*-замещенных пиперазинов **23** с 3-бромхромоном (**1b'**) при микроволновом облучении в ДМФА в присутствии *t*-BuOK при 70 °С с хорошими выходами образовывались бензофурановые производные **24**. Гетероциклические тиолы в тех же условиях при 90 °С ожидаемо взаимодействовали по пути *ipso*-замещения через эписульфониевый катион с образованием хромонов **18** и **25**, обладающих противоопухолевой активностью²⁴ (схема 10).

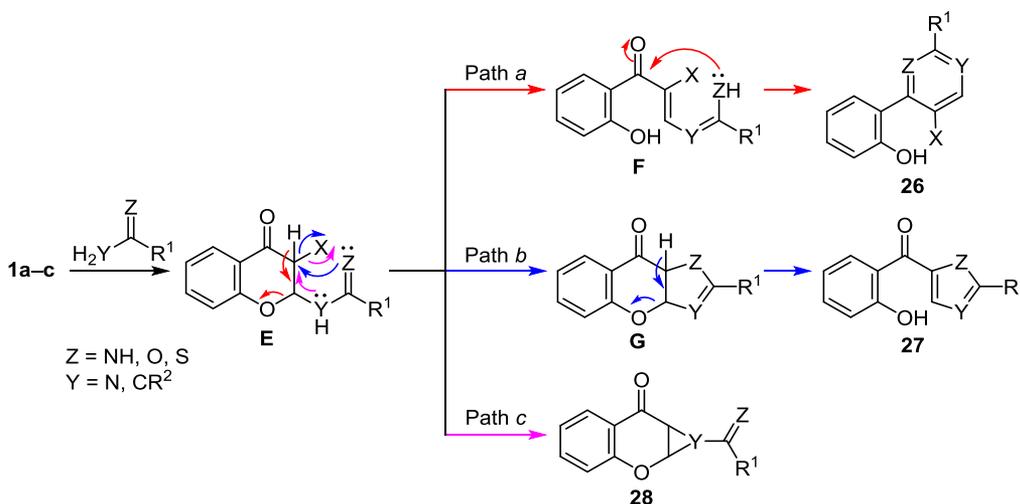
Схема 10



2. РЕАКЦИИ С 1,3-ДИНУКЛЕОФИЛАМИ

Реакции 3-галогенхромонов **1a-c** как с моно-, так и с динуклеофилами приводят к образованию трех различных продуктов. С мононуклеофилами образуются 2- или 3-замещенные хромоны и производные кумарона (схема 3), а с динуклеофилами – 5- или 6-членные гетероциклы и циклопропа[*b*]хроманоны. Как и в случае мононуклеофилов, первичная атака 1,3-динуклеофилов протекает по атому С-2 (интермедиат **E**, схема 11) и может сопровождаться либо раскрытием пиранового цикла (пути *a*), либо внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома галогена в α -галогенкетонном фрагменте (пути *b* и *c*). Если разрыв связи С–О опережает стадию замещения, то возникает открытый интермедиат **F**, который сразу же циклизуется в

Схема 11



пиримидины или пиридины **26**. В том случае, когда замещение галогена идет по пути *b* через формирование 5-членного гетероциклического интермедиата **G**, продуктами реакции становятся имидазолы, пирролы и фураны **27**. Кроме того, если 1,3-динуклеофил ведет себя как 1,1-динуклеофил, то образуются циклопропа-*[b]*хроманоны **28** (схема 11).

Учитывая возможные пути реакции и меньшую способность атома хлора как уходящей группы, по сравнению с атомом иода, можно ожидать, что взаимодействие 3-хлорхромона **1a** с динуклеофилом будет протекать по атому C-2 с последующим раскрытием пиранового цикла и атакой по карбонильной группе без замещения хлора. В случае 3-иодхромона **1c** первоначальное присоединение будет сопровождаться замещением атома иода и ароматизацией путем элиминирования фенолятного фрагмента.

2.1. N,N-Динуклеофилы

Важной структурной особенностью 3-галогенхромонов **1a–c**, позволяющей причислить эти соединения к высокоактивным и перспективным строительным блокам, является наличие в их составе атомов галогенов с разной уходящей способностью, что позволяет изменять направление нуклеофильной реакции путем замены одного галогена на другой, например хлора на иод, который является более хорошим нуклеофугом. Действительно, в результате взаимодействия гидрохлорида ацетамида (**15a**) с 3-хлорхромоном (**1a'**) в присутствии 2 экв. DBU в ДМФА при комнатной температуре образуется пиримидин **29**, а в результате взаимодействие с 3-иодхромоном (**1c'**) – имидазол **30** с почти количественным выходом, подтверждая тем самым предположение, что хемоселективность процесса может контролироваться изменением уходящей способности атома галогена²⁶ (схема 12).

На основании этих экспериментальных данных удалось разработать эффективный метод синтеза бензофуоро-*[3,2-d]*пиримидинов **31** взаимодействием 3-хлорхромонов **1a** с амидами **15** в основных условиях при использовании солей одновалентной меди в качестве промотора (схема 13). Соединения **31** образуются в

Схема 12

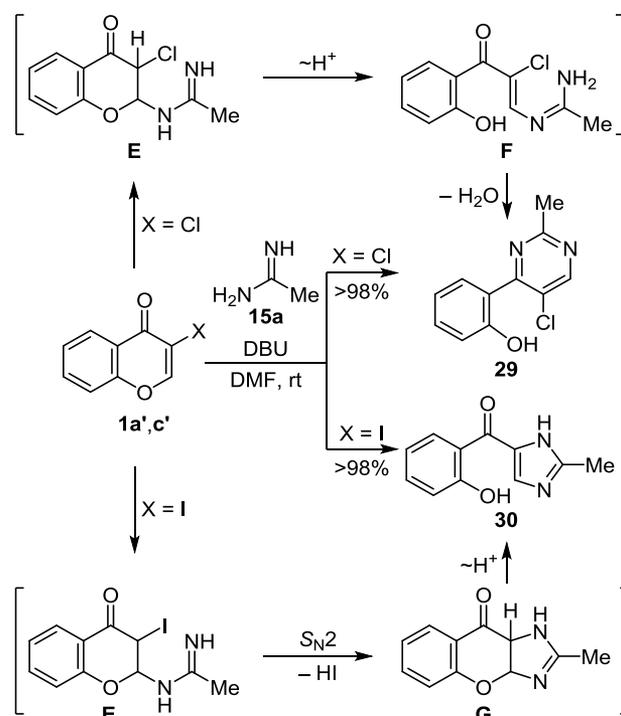


Схема 13

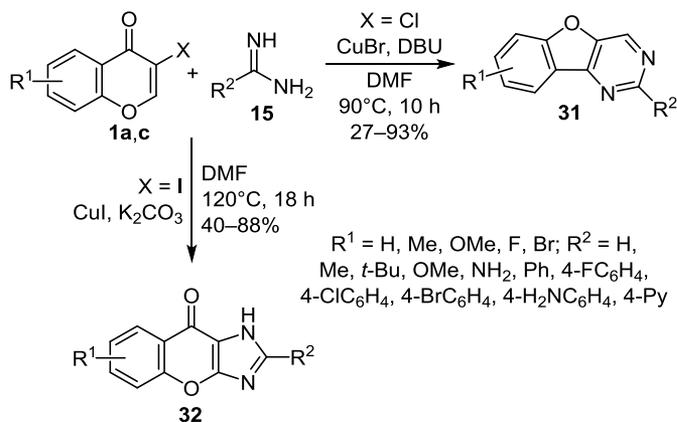
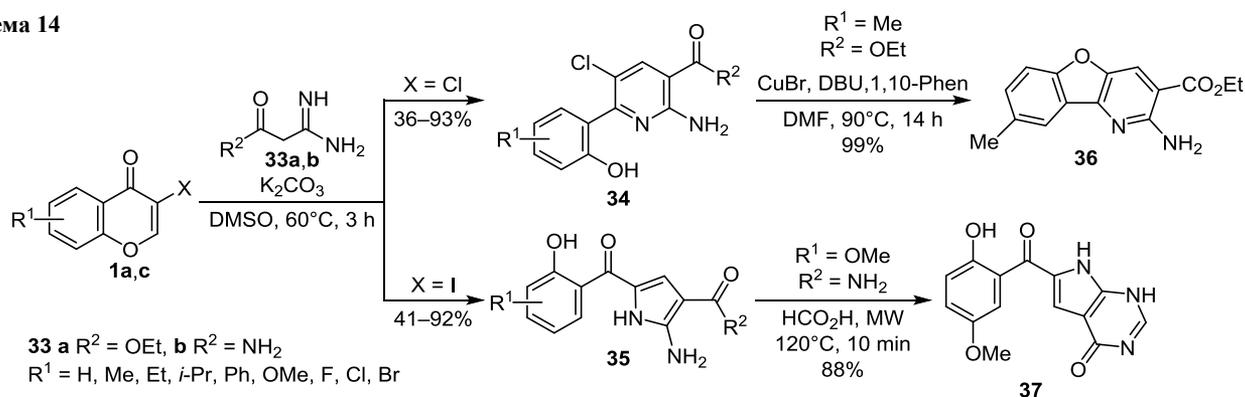


Схема 14



присутствии CuBr и DBU в ДМФА в ходе тандемной реакции, включающей присоединение по Михаэлю, раскрытие пиридинового цикла и две внутримолекулярные циклизации.²⁶ В отличие от реакций 3-хлорхромонов **1a**, реакции 3-йодхромонов **1c** с амидами **15** при использовании CuI и K₂CO₃ в ДМФА приводят к получению хромено[2,3-*d*]имидазол-9(1*H*)-онов **32**. Механизм реакции трактуется как окислительная C–N-функционализация интермедиата **27**, катализируемая солями одновалентной меди²⁷ (схема 13).

2.2. C,N-Динуклеофилы

Производные ацетамида – этил-2-амидиоацетат (**33a**) и 2-амидиоацетамид (**33b**) – в реакциях с 3-галогенхромонами **1a,c** ведут себя как 1,3-C,N-динуклеофилы, что неудивительно, учитывая повышенную СН-кислотность метиленовой группы. Взаимодействие начинается с атаки енолят-аниона соединения **33** по атому C-2 галогенхромонов **1a,c**, а рециклизация, как и в случае с амидами **15**, идет через присоединение аминогруппы по карбонильному атому углерода при X = Cl и за счет замещения атома иода при X = I, образуя 2-аминопиридины **34** и 2-аминопирролы **35** соответственно. Синтетическая ценность этих продуктов продемонстрирована получением на их основе бензофуоро[3,2-*b*]пиридина **36** и пирроло[2,3-*d*]пиримидина **37**²⁸ (схема 14).

Недавно Лангер с сотр. обнаружили, что такие 1,3-C,N-динуклеофилы, как электрон-избыточные аминокетероциклы, взаимодействуют с 3-хлорхромонами **1a**

аналогичным образом, то есть рециклизация осуществляется не путем замещения атома хлора, а атакой аминогруппы по карбонильному атому углерода пиридинового цикла, что приводит к образованию широкого ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **38** и **39**, пирроло[2,3-*b*]пиридинов **40** и пиридо[2,3-*d*]пиримидинов **41**. Оптимизация условий реакции показала, что наилучшие выходы продуктов достигаются при нагревании исходных соединений в ДМФА при 130 °C в присутствии H₃PO₄. Циклизация пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **38** в бензофуоро[3,2-*b*]пиридина **42** осуществлена при нагревании в ДМФА в присутствии CuBr (схема 15). Реакции 3-бром- и 3-йодхромонов **1b,c** с аминокетероциклами не привели к положительным результатам.¹¹

Следует отметить, что из-за пониженной способности атома хлора к уходу 3-хлорхромоны **1a** и 2,3-незамещенные хромоны **1d** взаимодействуют с аминокетероциклами по одному и тому же пути и образуют схожие продукты, отличающиеся только наличием или отсутствием атома хлора в пиридиновом цикле.²⁹

2.3. C,O- и C,S-Динуклеофилы

Впервые о взаимодействии 3-бромхромона (**1b'**) с β-дикетонами и β-кетозэфирами сообщил Гаммилл в 1979 г. Было показано, что в присутствии оснований (DBU или DBN) β-дикарбонильные соединения ведут себя как 1,3-C,O-динуклеофилы и приводят к образованию функционализированных тризамещенных фуранов **43** с высокими выходами.³⁰ Недавно эта трансформация

Схема 15

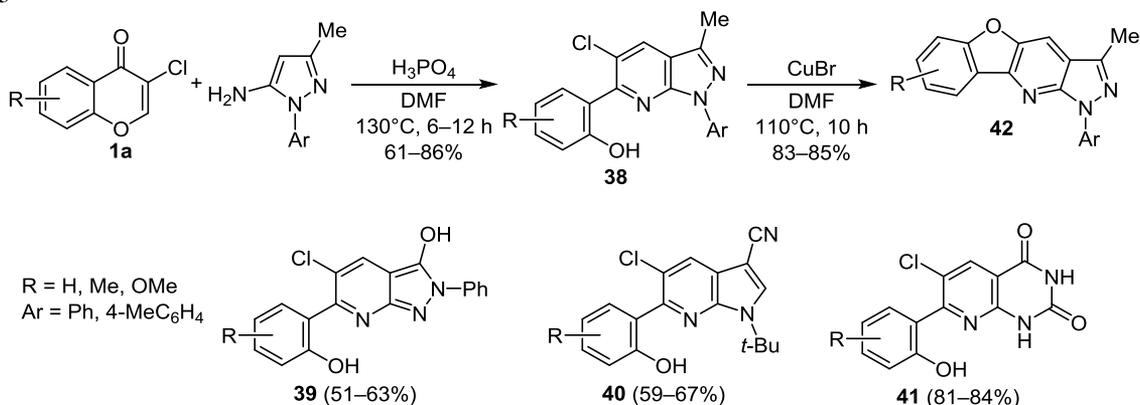


Схема 16

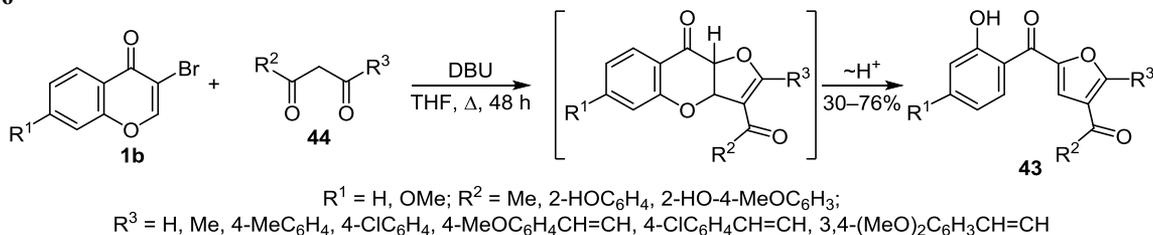
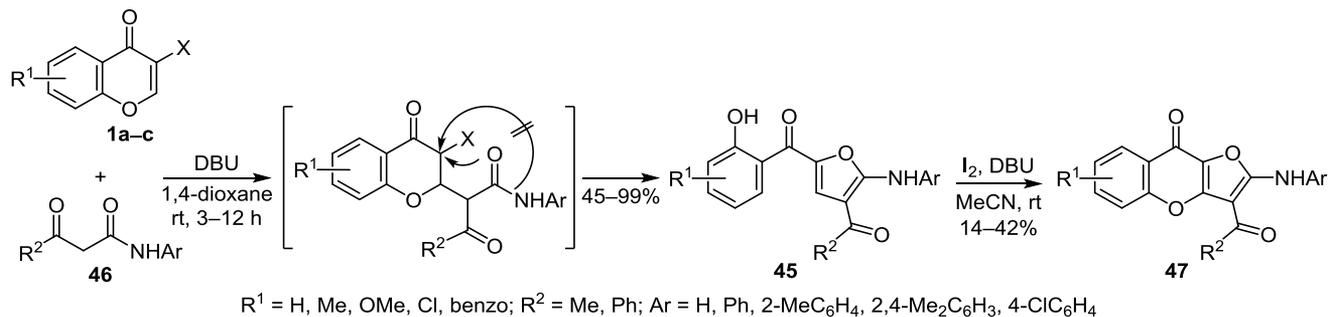


Схема 17

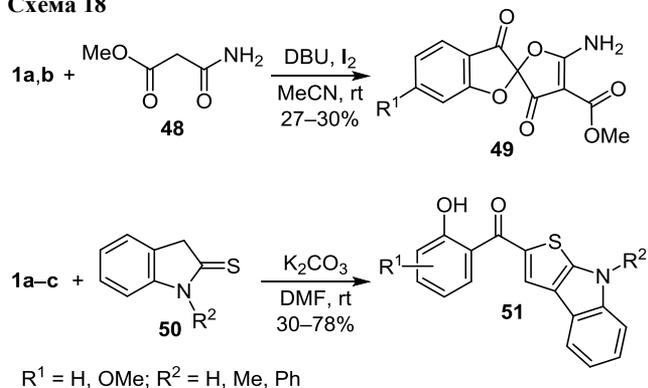


была распространена на широкий ряд ароматических β -дикетонных и эндионов **44**³¹ (схема 16). Как и реакция с этил-2-амидиноацетатом (**33a**),²⁸ реакция с соединениями **44** начинается с присоединения енолят-аниона по Михаэлю с последующим замещением атома брома на атом кислорода и раскрытием пиранового цикла.

2-Салицилоиламинофураны **45** были получены в мягких условиях реакцией 3-галогенхромонов **1a-c** с β -кетоамидами **46**. В амидной группе, принимающей участие на стадии замещения галогена, более нуклеофильным центром оказывается атом кислорода, а не азота, в результате чего образуются фураны, а не пирролы. Выходы 2-(ариламино)фуранов **45** составили 47–99% в случае 3-хлор- и 3-бромхромонов **1a,b** и 45–56% в случае 3-иодхромонов **1c**. Последующая окислительная циклизация соединений **45** под действием I_2 и DBU в MeCN приводит к образованию фуро[3,2-*b*]хромен-9-онов **47**. Соединения **47** лучше всего получать напрямую из 3-галогенхромонов **1a-c**, используя однореакторную методику, хотя и в этом случае их выходы составляют всего 14–42%³² (схема 17).

Реакция 3-хлор- и 3-бромхромонов **1a,b** с метил-2-карбамоилацетатом (**48**) неожиданно привела к полу-

Схема 18



чению спиросоединений **49**, которые образуются в результате нуклеофильной атаки фенольной группы OH атома С-5 фурана (вместо атома С-4) и последующего окисления положения 4. Использование индолин-2-тионов **50** показало, что 1,3-*C,S*-динуклеофилы также могут быть вовлечены в реакцию с 3-галогенхромоном **1a-c** в присутствии K_2CO_3 в ДМФА или в присутствии DBU в 1,4-диоксане. Образующиеся при этом 8-замещенные 2-салицилоилтиено[2,3-*b*]индолы **51** выделены с выходами 30–78%, причем в случае 3-иодхромонов **1c** выходы были наименьшими³² (схема 18).

2-Аминохромоны **52** при взаимодействии с 3-бромхромоном **1b** ведут себя как скрытые 4-гидроксикумарины и выступают в роли 1,3-*C,O*-динуклеофилов, образуя в присутствии CS_2CO_3 при кипячении в AcOH фуро[3,2-*c*]хромен-4-оны **53** с умеренными и высокими выходами³³ (схема 19). Лактон триацетовой кислоты

Схема 19

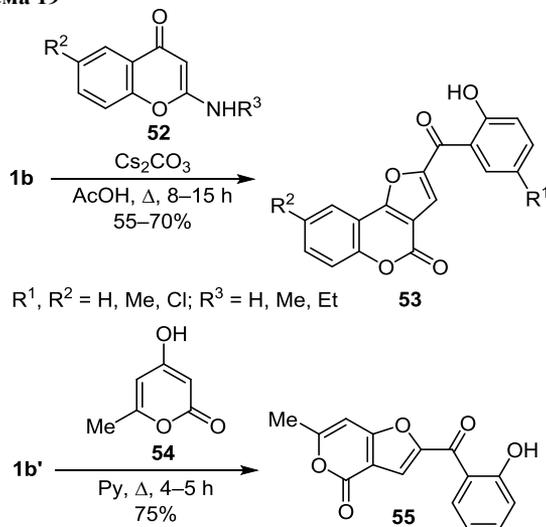


Схема 20

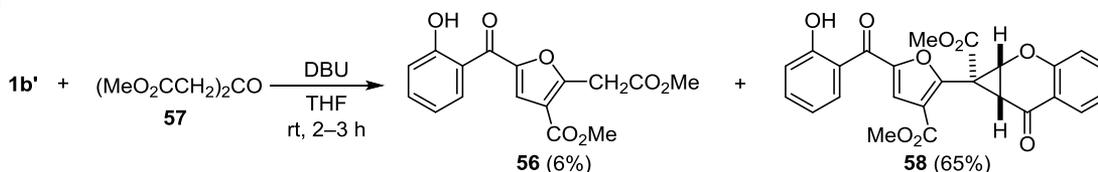
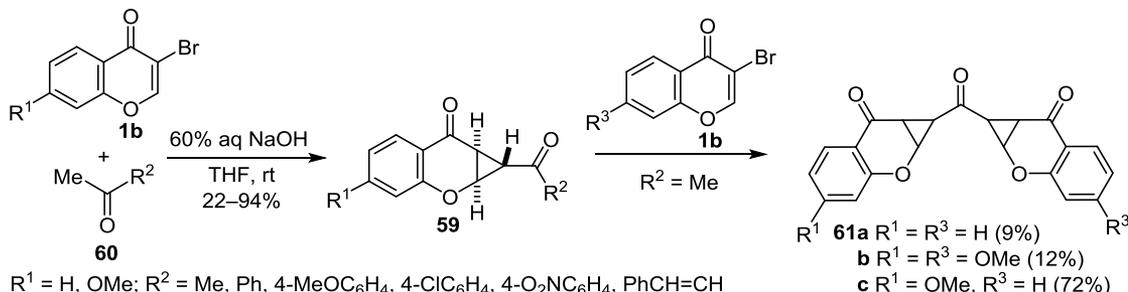


Схема 21



(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (**54**)) взаимодействует с хрономом **1b'** аналогичным образом и при нагревании в пиридине в течение 4–5 ч образует фуро[3,2-*c*]пиран-4-он **55**³⁴ (схема 19).

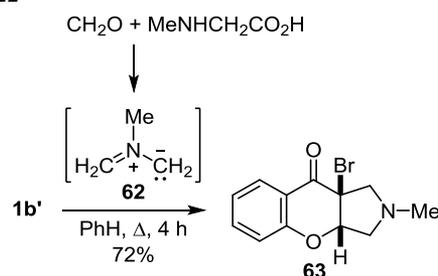
Ожидаемый 5-салицилоилфуран **56** был получен реакцией диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (**57**) с 3-бромхрономом (**1b'**) с выходом всего лишь 6%, а основным продуктом оказалось соединение **58**, образующееся из фурана **56** за счет активной группы CH_2 в основных условиях. Эта группа выступает в качестве 1,1-*C,C*-динуклеофила по отношению ко второй молекуле хронома **1b'** и в результате присоединения по Михаэлю и замещения атома брома приводит к замыканию трехчленного цикла³ (схема 20).

Показано, что способностью реагировать с 3-бромхромоном **1b** с образованием циклопропа[*b*]хромоанов **59** обладают не только метиленактивные соединения, но также Me_2CO и метиларилкетоны **60**. При использовании 60% щелочи в качестве катализатора 3-бромхромоны **1b** взаимодействуют с метилкетонами **60** и образуют соединения **59**, которые в случае Me_2CO образуют в качестве побочных продуктов димеры **61a,b**. Димер **61c** получен с высоким выходом реакцией циклопропа[*b*]хромоанона **59** ($R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Me}$) с 3-бромхрономом (**1b'**) (схема 21). С помощью препаративной тонкослойной хроматографии симметричные димеры **61a,b** были разделены на два диастереомера в соотношении 1:1 (мезоформа и рацемат).³⁵

3. РЕАКЦИИ (3+2)-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Сведения об участии в реакциях (3+2)-циклоприсоединения 3-галогенхромонов **1a–c**, как, впрочем, и других 3-замещенных хромонов, весьма ограничены.^{9,36} Показано, что 3-бромхромон (**1b'**) взаимодействует с нестабилизированным азометинилидом **62**, генерированным из параформальдегида и саркозина, с образованием бензопирано[2,3-*c*]пирролидина **63** (схема 22). Реакция имеет достаточно общий характер, поскольку может быть распространена и на другие 2- или 3-замещенные хромоны.³⁷

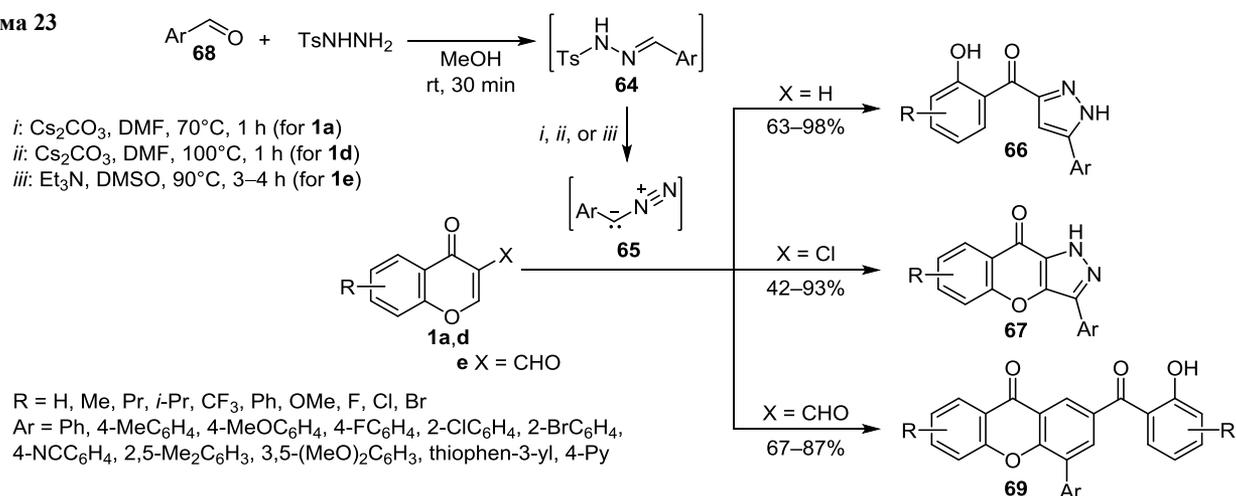
Схема 22



Недавно на основе 2,3-незамещенных хромонов **1d** и 3-хлорхромонов **1a** Янг и сотр. разработали простой и эффективный метод синтеза пиразолов и их конденсированных производных. Они показали, что применение тозилгидразонов **64** в качестве источников диазосоединений **65** позволяет синтезировать из 2,3-незамещенных хромонов **1d** 3-салицилоилпиразолы **66**, а из 3-хлорхромонов **1a** – хромено[3,2-*c*]пиразолы **67**. Синтез тозилгидразонов **64** проводили при комнатной температуре, перемешивая ароматические альдегиды **68** и TsNHNH_2 в MeOH в течение 30 мин, а затем, не выделяя образовавшиеся гидразоны **64**, добавляли хромоны **1a,d** в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА и нагревали до 110 °C при использовании хромонов **1d** и до 70 °C при использовании 3-хлорхромонов **1a**. В первом случае аддукт (3+2)-циклоприсоединения ароматизируется путем раскрытия пиранового цикла, а во втором – за счет отщепления молекулы HCl .³⁸ Интересно, что с 3-формилхромоном **1e** эта реакция протекает по другому пути с участием двух молекул хронома **1e**, образуя с высокими выходами ксантоны **69**³⁹ (схема 23).

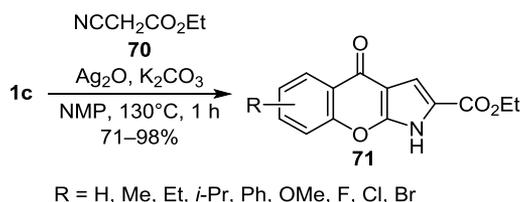
Катализируемая Ag_2O каскадная циклизация между 3-идохромоном **1c** и метиленактивным этилизоцианоацетатом (**70**) в присутствии K_2CO_3 в *N*-метил-2-пирролидоне при 130 °C в течение 1 ч приводит к образованию хромено[2,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов **71** с выходами 71–98%. Ag_2O играет в этом превращении роль ключевого промотера, а механизм реакции включает

Схема 23



раскрытие пиридинового цикла с последующей миграцией атома иода и его внутримолекулярным замещением фенольным гидроксилем⁴⁰ (схема 24).

Схема 24



4. МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ

Реакции, основанные на катализе переходными металлами (особенно палладием), отличаются высокой селективностью и скоростью, небольшим количеством примесей и легкостью выделения продуктов, что делает их экономичными и позволяет широко использовать в синтезе медицинских препаратов и новых материалов. В настоящее время в синтетической практике особенно интенсивно применяются реакции Сузуки (борорганические соединения), Соногаширы (терминальные ацетилены), Негиши (органические соединения цинка, алюминия и циркония), Хека (олефины) и Стилле (оловоорганические соединения). Благодаря исключительно ценным в практическом отношении свойствам арилбороновых кислот метод кросс-сочетания по Сузуки стал одним из наиболее значимых методов создания новой связи C–C в химии хромонов. Такой вывод можно сделать из недавно опубликованного китайскими химиками обзора, посвященного функционализации хромонов через катализируемые переходными металлами реакции кросс-сочетания.⁴¹ Хотя 3-галогенхромоны **1a–c** как потенциальные субстраты в катализируемых палладием превращениях рассматриваются в этом обзоре наряду с флавонами (2-фенилхромонами), содержащими атом галогена как в положении 3, так и в бензольном цикле, им также уделено достаточное внимание. Поэтому, чтобы не повторяться, в настоящем обзоре будут проанализированы только те работы, которые были

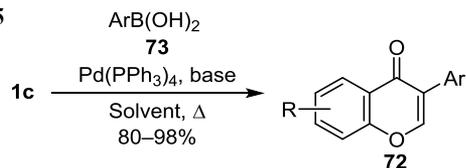
опубликованы за последние 4 года и которые, по той или иной причине, не были рассмотрены ранее.

4.1. Реакция Сузуки

В медицинской химии изофлавоноидам всегда уделялось большое внимание, поскольку их антиоксидантные свойства препятствуют прогрессированию определенных раковых заболеваний, прежде всего рака молочной железы, простаты и толстой кишки.⁴² Как сильные противораковые агенты они ингибируют каталитическое действие топоизомеразы $\text{II}\alpha$ и обладают антипролиферативной активностью.⁴³ Кроме того, недавно описаны синтез и антимикобактериальная активность аналогов формонетина, ингибирующего рост штамма H37Rv микобактерий туберкулеза. Фармакофорное моделирование показало, что присутствие гидроксильной группы в формонетине и его аналогах имеет решающее значение для их антимикобактериальной активности.¹³ Также изучена противовоспалительная активность изофлавонов.⁴⁴

Необходимые для всех этих исследований изофлавоны **72** обычно получают из 3-иодхромонов **1c** и арилбороновых кислот **73** по реакции Сузуки в присутствии палладиевого катализатора и основания. В большинстве примеров использовались палладиевые комплексы с фосфиновыми лигандами, а выходы продуктов составляли 80–98%^{43,44} (схема 25).

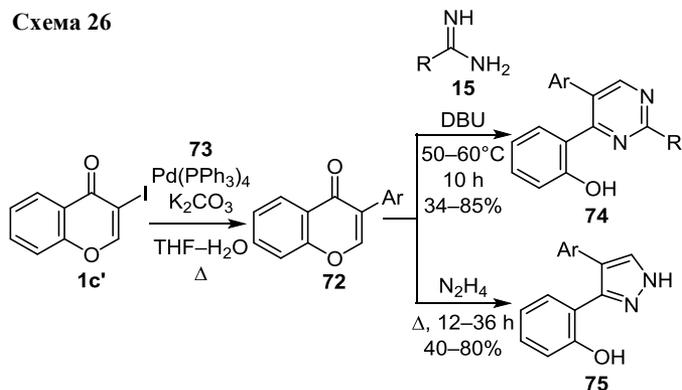
Схема 25



Изофлавоны **72** могут быть также получены из 1-(2-гидроксиарил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онон **2** и арилбороновых кислот **73** в условиях реакции Сузуки в присутствии KI и перекиси бензоила или из хромон-3-карбоновой кислоты комбинацией реакций Хундиккера и Сузуки.⁴⁵ Ряд 2,4,5-тризамещенных пиримидинов **74**, проявляющих антипролиферативную активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной

карциномы печени человека (BEL-7402), был синтезирован трехкомпонентной реакцией из 3-йодхромонона (**1c'**), арилбороновых кислот **73** и амидинов **15**.⁴⁶ Реакционную смесь без выделения промежуточных изофлавонов **72** обрабатывали амидинами **15** или гуанидином и получали целевые пиримидины **74** с выходами от умеренных до высоких (схема 26).

Схема 26



Ar = Ph, 2-F₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-F₃CC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-F₃COC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄, 4-BocHNC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, 3-Py, 4-Py; R = Me, *t*-Bu, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄, NH₂

Аналогичный подход использован и для получения 3,4-диарилпиразолов **75**, представляющих интерес в качестве цитотоксических антитубулиновых агентов *in vitro* с низкой наномолярной эффективностью. В этом случае после завершения реакции Сузуки сразу добавляют 35% водный раствор N₂H₄ и кипятят смесь до завершения реакции⁴⁷ (схема 26).

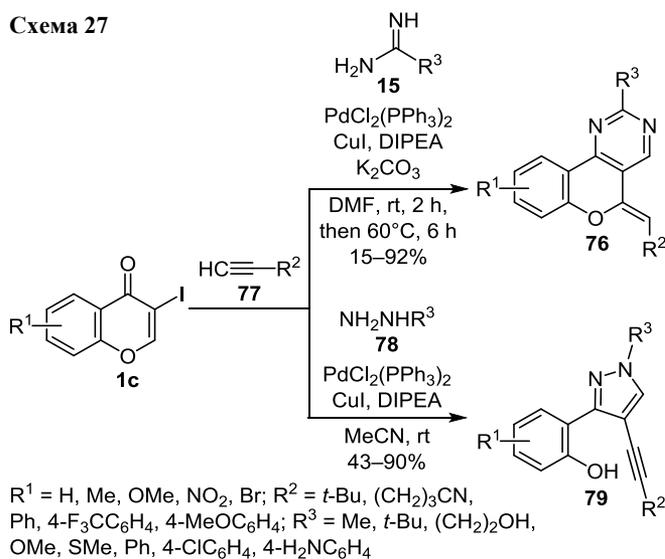
4.2. Реакция Соногаширы

Трехкомпонентный одnoreакторный подход был также использован для синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов **76**. Эти соединения были получены из 3-йодхромононов **1c**, алкинов **77** и амидинов **15** через три последовательные реакции: 1) кросс-сочетание по Соногашире, 2) раскрытие хромоновой системы с образованием пиримидина и 3) циклизация за счет фенольного гидроксила и тройной связи. Все реагенты помещали в один реактор, растворяли в ДМФА, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали при 60 °C в течение 6 ч. Этот простой комбинаторный метод позволил получить большую библиотеку пиримидинов **76**, выходы которых варьировались в широком диапазоне в зависимости от природы заместителей⁴⁸ (схема 27).

Кросс-сочетание по Соногашире с последующей обработкой полученных 3-алкинилхромонов гидразинами **78** использовано для синтеза препаратов против гепатита С (HCV-инфекции). В мягких условиях реакцию удается остановить на стадии образования 4-алкинилпиразолов **79**, способных к внутримолекулярной циклизации по тройной связи в хромено[4,3-*c*]пиразолы⁴⁹ (схема 27).

Реакцией Соногаширы 3-йодхромононов **1c** с триметилсилилацетиленом (**80**) с последующим десилилированием образующихся 3-[[триметилсиллил]этинил]-

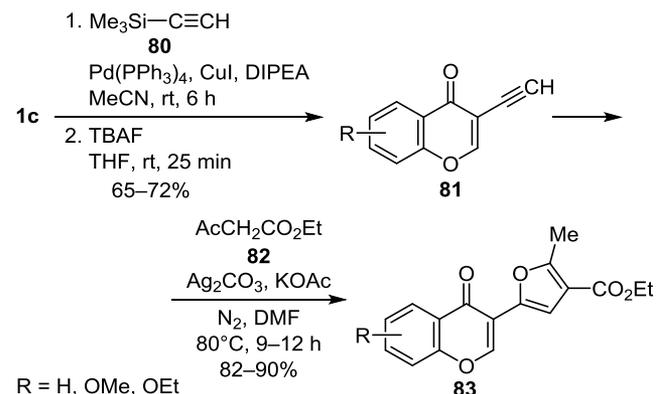
Схема 27



R¹ = H, Me, OMe, NO₂, Br; R² = *t*-Bu, (CH₂)₃CN, Ph, 4-F₃CC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R³ = Me, *t*-Bu, (CH₂)₂OH, OMe, SMe, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄

хромонов получены 3-этинилхромоны **81** с выходами 65–72%. Взаимодействие хромонов **81** с этилацетатом (**82**) в присутствии Ag₂CO₃ и KOAc в ДМФА через окислительную C–H/C–H-функционализацию приводит к образованию 3-(фуран-2-ил)хромонов **83** с высокими выходами⁵⁰ (схема 28).

Схема 28

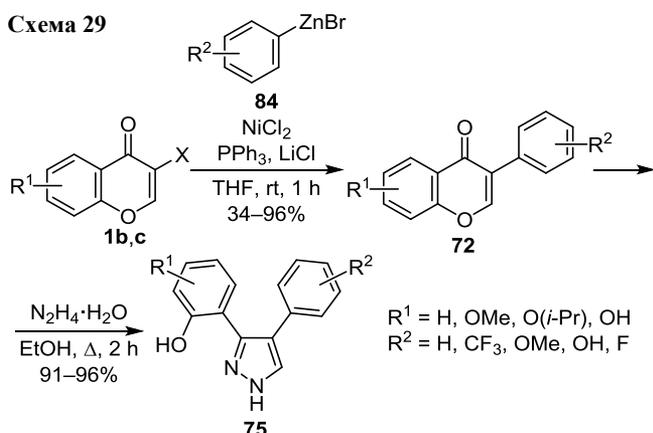


R = H, OMe, OEt

4.3. Реакция Негиши

Сочетание Негиши является одним из наиболее эффективных методов построения связи C–C и на протяжении последних сорока лет широко используется для получения несимметричных биариллов и родственных соединений. При этом катализируемое солями никеля или палладия кросс-сочетание цинкорганических соединений не ограничивается только арил-, винил-, бензил- и аллилгалогенидами, но также может быть применено и к 3-замещенным хромоном. Так, описан эффективный метод синтеза изофлавонов **72** путем катализируемого никелем сочетания Негиши 3-бром- и 3-йодхромонов **1b,c** с арилцинкбромидами **84** в растворе ТГФ. Полученные соединения **72** при обработке N₂H₄ с почти количественными выходами образуют 3,4-диарилпиразолы **75**, существующие в растворе ДМСО-*d*₆ в виде двух таутомерных форм и проявляющие противогрибковую активность^{19,51} (схема 29).

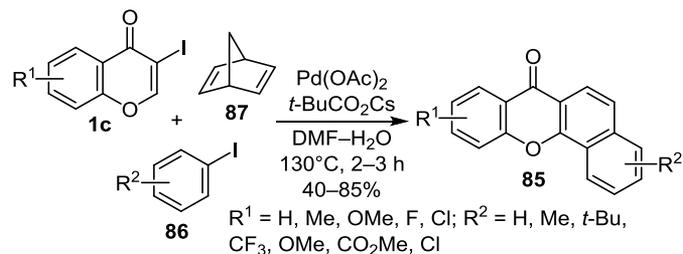
Схема 29



4.4. Реакция Хека

Ху с сотр. описали катализируемую палладием каскадную реакцию, которая приводит к образованию аннелированных ксантонов **85**. В качестве исходных соединений используются 3-иодхромоны **1c**, арилйодиды **86** и норборнадиен (**87**), взаимодействие которых протекает через сочетание по Хеку, двойную C–H-активацию и ретро-реакцию Дильса–Альдера. Реакция имеет широкую сферу применения и позволяет получать разнообразные аннелированные ксантоны **85** с умеренными и высокими выходами⁵² (схема 30).

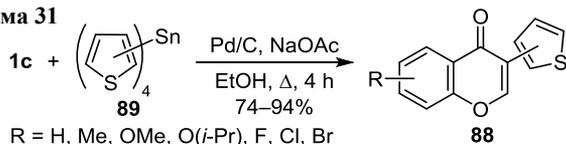
Схема 30



4.5. Реакция Стилле

Катализируемое палладием кросс-сочетание между оловоорганическими соединениями и арилгалогенидами широко используется в качестве синтетического способа получения функциональных и биоактивных материалов, в том числе сложных природных молекул.⁵³ Используя реакцию Стилле, Янг с сотр. синтезировали 3-тиенилхромоны **88** на основе 3-иодхромонов **1c** и тетраэтильных производных олова **89**. Соединения **88** получены с выходами 74–94% в присутствии Pd/C в мягких условиях⁵⁴ (схема 31).

Схема 31

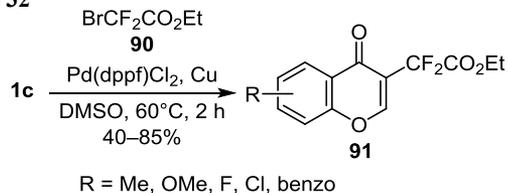


4.6. Другие катализируемые палладием реакции

Попытка осуществить кросс-сочетание по Ульману между 3-иодхромоном **1c** и этил-2-бром-2,2-дифтор-ацетатом (**90**) в присутствии меди с целью введения в

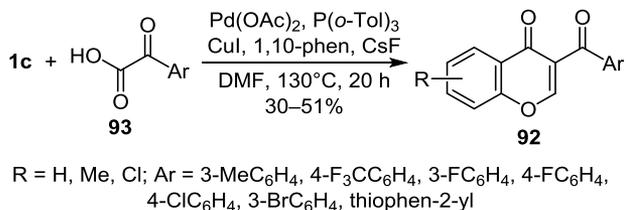
положение 3 хромонов **1c** дифторацетатного фрагмента была безуспешной. Оказалось, что для получения этил-2,2-дифтор-2-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)ацетатов **91** наряду с медью необходимо использовать палладиевый катализатор. Были найдены оптимальные условия проведения синтеза (5 моль. % Pd(dppf)Cl₂, 2 экв. соединения **90**, 4 экв. порошка меди и ДМСО в качестве растворителя при 60 °C), в которых целевые продукты **91** образовывались с выходами от умеренных до высоких (схема 32). Метод полезен для синтеза различных аналогов хромона, в частности для модификации природных биоактивных соединений.⁵⁵

Схема 32



Недавно Мкртчян и Ярошенко разработали новый путь синтеза 3-ацилхромонов **92** ацилированием 3-иодхромонов **1c** α-кетокислотами **93**. Как и в других превращениях, приводящих к образованию связи C–C через декарбоксилирование, механизм реакции носит радикальный характер и включает образование ацильного радикала на первой стадии. В эту реакцию вступают также 1-(2-гидроксиарил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-оны **2** и хромоны **1d**, а наиболее подходящими условиями для 3-иодхромонов **1c** оказались Pd(OAc)₂ в качестве катализатора, P(*o*-Tol)₃ как лиганд, CuI как сокатализатор с 1,10-фенантролином в качестве лиганда и CsF⁵⁶ (схема 33).

Схема 33



Анализ литературных данных показывает, что введение атома галогена в положение 3 хромоновой системы существенным образом изменяет реакционную способность пиранового цикла по отношению к нуклеофильным реагентам и обуславливает богатые синтетические возможности 2-незамещенных 3-галогенхромонов. Нуклеофильная атака всегда протекает по атому C-2 с сохранением или раскрытием пиранового цикла по связи C–O с последующей внутримолекулярной рециклизацией, что открывает путь к синтезу новых гетероциклов с потенциальной биологической активностью. Многообразие свойств 3-галогенхромонов объясняется тем, что они являются геминально активированными галогенолефинами с хорошей уходящей группой, в роли которой выступает фенолят-

анион. Кроме того, 3-галогенхромоны, особенно 3-иодхромоны, являются ценными субстратами в катализируемых комплексами переходных металлов реакциях кросс-сочетания, на основе которых осуществлен синтез различных изофлавонов и других 3-замещенных хромонов.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00186).

Список литературы

- (a) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340. (b) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960.
- Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- Terzidis, M. A.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Terzis, A.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11611.
- Haas, G.; Stanton, J. L.; Winkler, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 619.
- (a) Ghosh, C. K. *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 487. (b) Ghosh, C. K.; SinhaRoy, D. K.; Mukhopadhyay, K. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1964.
- Iaroshenko, V. O.; Savych, I.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9344.
- Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 489. [*Учену химии* **2003**, *72*, 550.]
- Tomé, S. M.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 317.
- (a) Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M.; Said, S. *Heterocycles* **2015**, *91*, 1863. (b) Fu, L.; Wan, J.-P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 767.
- (a) Perry, G. J. P.; Quibell, J. M.; Panigrahi, A.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11527. (b) Quibell, J. M.; Perry, G. J. P.; Cannas, D. M.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3860.
- Miliutina, M.; Janke, J.; Hassan, S.; Zaib, S.; Iqbal, J.; Lecka, J.; Sévigny, J.; Villinger, A.; Friedrich, A.; Lochbrunner, S.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 717.
- Xu, L.; Gordon, R.; Farmer, R.; Pattanayak, A.; Binkowski, A.; Huang, X.; Avram, M.; Krishna, S.; Voll, E.; Pavese, J.; Chavez, J.; Bruce, J.; Mazar, A.; Nibbs, A.; Anderson, W.; Li, L.; Jovanovic, B.; Pruell, S.; Valsecchi, M.; Francia, G.; Betori, R.; Scheidt, K.; Bergan, R. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2454.
- Mutai, P.; Pavadai, E.; Wiid, I.; Ngwane, A.; Baker, B.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2510.
- Sorabad, G. S.; Maddani, M. R. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6563.
- Cozzi, P.; Pillan, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 441.
- (a) Sugita, Y.; Yokoe, I. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2503. (b) Takao, K.; U, S.; Kamauchi, H.; Sugita, Y. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 594. (c) Takao, K.; Saito, T.; Chikuda, D.; Sugita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 1499.
- Samanta, R.; Narayan, R.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Sievers, S.; Antonchick, A. P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 925.
- Yang, Q.; He, Y.; Wang, T.; Zeng, L.; Zhang, Z. *Mol. Diversity* **2016**, *20*, 9.
- Zhang, J.; Tan, D.-J.; Wang, T.; Jing, S.-S.; Kang, Y.; Zhang, Z.-T. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1149*, 235.
- Sugita, Y.; Yin, S.; Yokoe, I. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2191.
- Cheng, G.; Li, S.; Li, J.; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1177.
- Li, G.; Zhang, Z.-T.; Dai, L.-Y.; Du, Y.-L.; Xue, D. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 989.
- Huang, W.; Ding, Y.; Miao, Y.; Liu, M.-Z.; Li, Y.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3687.
- Huang, W.; Liu, M.-Z.; Li, Y.; Tan, Y.; Yang, G.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5191.
- Parveen, I.; Ahmed, N. *Synthesis* **2019**, 960.
- Chao, B.; Lin, S.; Ma, Q.; Lu, D.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2398.
- Sheng, J.; Chao, B.; Chen, H.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4508.
- Qi, X.; Xiang, H.; He, Q.; Yang, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4186.
- Iaroshenko, V. O.; Mkrtchyan, S.; Gevorgyan, A.; Miliutina, M.; Villinger, A.; Volochnyuk, D.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 890.
- Gammill, R. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3988.
- Sousa, J. L. C.; Talhi, O.; Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Almeida Paz, F. A.; Bachari, K.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2015**, 2724.
- Savych, I.; Gläsel, T.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 729.
- Biswas, P.; Ghosh, J.; Sarkar, T.; Maiti, S.; Bandyopadhyaya, C. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 623.
- Uddin, R.; Zaman, A. *Indian J. Chem.* **1995**, *B34*, 639.
- Sousa, J. L. C.; Talhi, O.; Mendes, R. F.; Paz, F. A. A.; Bachari, K.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3949.
- Kornev, M. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 71. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 71.]
- Sosnovskikh, V. Ya.; Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Buev, E. M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9253.
- Dai, T.; Li, Q.; Zhang, X.; Yang, C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5913.
- Shrestha, R.; Lee, Y. R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7167.
- Qi, X.; Xiang, H.; Yang, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5590.
- Ming, X.; Yang, K.; Gao, B.; Gu, Q.; Wang, J. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2016**, *13*, 31.
- Biegasiewicz, K. F.; Gordon, J. S., IV; Rodriguez, D. A.; Priefer, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5210.
- Priyadarshani, G.; Amrutkar, S.; Nayak, A.; Banerjee, U. C.; Kundu, C. N.; Guchhait, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 43.
- Ramaite, I. D. I.; Maluleke, M. D.; Mnyakeni-Moleele, S. S. *Arab. J. Sci. Eng.* **2017**, *42*, 4263.
- (a) Wan, J.-P.; Tu, Z.; Wang, Y. *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 6907. (b) Quibell, J. M.; Duan, G.; Perry, G. J. P.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6445.
- (a) Xie, F.; Zhao, H.; Zhao, L.; Lou, L.; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 275. (b) Xie, F.; Li, S.; Bai, D.; Lou, L.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 12. (c) Xie, F.; Zhao, H.; Li, D.; Chen, H.; Quan, H.; Shi, X.; Lou, L.; Hu, Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3200.
- Zaninetti, R.; Cortese, S. V.; Aprile, S.; Massarotti, A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Grosa, G.; Genazzani, A. A.; Pirali, T. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 633.
- Li, D.; Duan, S.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 895.
- Hu, Y.; Xu, B.; Liao, Y.; Nawoschik, K.; Liu, Y.; Sandrasagra, A.; Fathi, R.; Yang, Z. US Patent 20060183751.
- Singh, A.; Bimal, D.; Kumar, R.; Maikhuri, V. K.; Thirumal, M.; Senapati, N. N.; Prasad, A. K. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2339.
- (a) Wei, W.; Li, C.; Wang, T.; Liu, D.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5037. (b) Zhang, Z.; Qiao, J.; Wang, D.; Han, L.; Ding, R. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 245.
- Cheng, M.; Yan, J.; Hu, F.; Chen, H.; Hu, Y. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 526.
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- Yang, Q.; Zhang, Z.; Liang, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 310.
- Han, X.; Yue, Z.; Zhang, X.; He, Q.; Yang, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4850.
- Mkrtchyan, S.; Iaroshenko, V. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6867.