

О. А. Григорьева*, О. В. Федотова, А. А. Шкель

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АЦЕТОАЦЕТИЛ-2Н-ХРОМЕН-2-ОНА
С АЗАНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Изучены реакции 3-ацетоацетилхромен-2-она с моно- и бинуклеофильными реагентами, в том числе под действием микроволнового излучения. Показано, что в зависимости от нуклеофильности реагента образуются новые гетероциклические системы с участием оксогрупп заместителя в положении 3 гетерофрагмента, его раскрытие или рециклизация.

Ключевые слова: 3-ацетоацетилхромен-2-он, нуклеофильные реакции, микроволновое излучение.

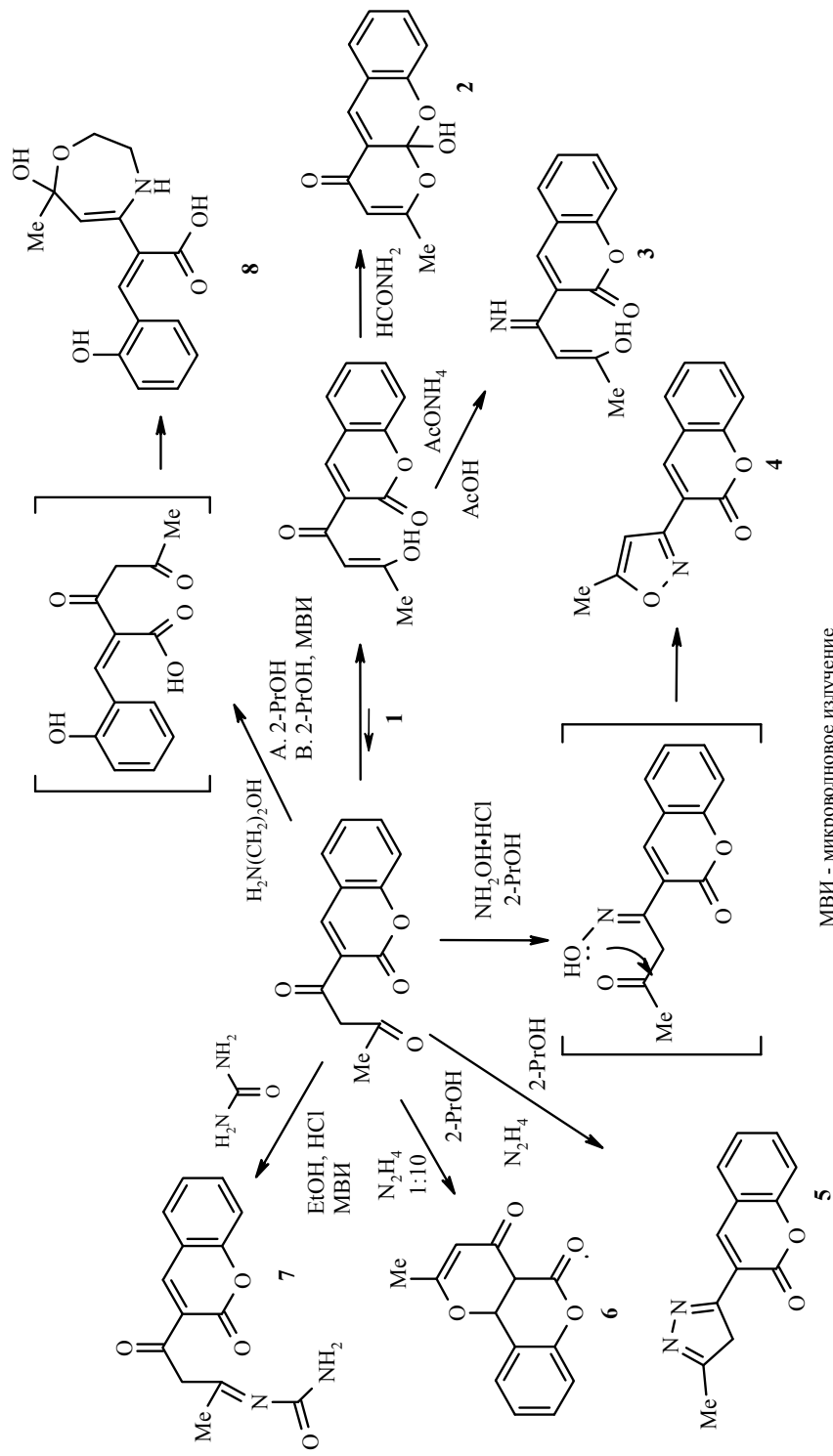
К настоящему моменту в медицинской практике нашла применение целая серия препаратов хромен-2-онового ряда, обладающих широким спектром биологического действия. Известно их использование в качестве антиоксидантов [1], антимикробных, противовирусных и противоопухолевых препаратов [2]. Такие лекарственные препараты как, например, Дикумарин и Неодикумарин, содержащие 2Н-хромен-2-оновый фрагмент, являются известными антикоагулянтами, обладают противоопухолевой и анти-ВИЧ активностью [3].

Реакции 3-ацетоацетил-4,7-дигидроксихромен-2-онов, в отличие от их незамещённых аналогов, с такими нуклеофилами как гидроксилламин, *o*-фенилендиамин, 2,4-динитрофенилгидразин изучены подробно и протекают без раскрытия лактонного цикла с участием 1,3-диоксофрагмента алифатической части молекулы [4]. Тем самым, открывается путь к формированию новых гетеросистем бензодиазепинового, изоксазольного, пирозольного типа.

Учитывая высокий химический потенциал 3-ацетоацетилхромен-2-онов – наличие карбонильных групп разного характера (кетонная и лактонная), гетероцикла, способного к рециклизации – представлялось важным восполнить пробел сведений об их реакционной способности с моно- и бинуклеофильными реагентами.

Мы показали, что в формамиде, выступающем в качестве реагента и растворителя, 3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-он (**1**) через стадию енолизации ацетильного карбонила подвергается полукетализации до нового типа линейной системы – 10а-гидрокси-2-метил-4Н,10аН-пирано[2,3-*b*]-хромен-4-она (**2**).

Такое поведение субстрата **1** по отношению к формамиду объясняется устойчивостью образующегося полукетала, которая, в свою очередь, обусловлена высокой степенью делокализации электронной плотности



MVI - микроволновое излучение

Данные элементного анализа, ИК спектроскопии соединений 2–8

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			ИК спектр, ν , cm^{-1}
		C	H	N	
2	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$	<u>67.77</u> 67.82	<u>4.56</u> 4.38	–	3647 (OH), 1681 (C=C–C=O)
3	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	<u>67.92</u> 68.11	<u>4.53</u> 4.84	<u>5.99</u> 6.11	3378 (C=NH), 3200–2500 (OH), 1726 (C=C–CO–OR), 1662 (C=NH)
4	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3$	<u>68.54</u> 68.72	<u>3.65</u> 3.99	<u>6.05</u> 6.16	1721 (C=C–CO–OR), 1664 (C=N)
5	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>69.38</u> 69.02	<u>4.72</u> 4.46	<u>11.97</u> 12.38	1722 (C=C–C=O), 1686, 1672 (C=N), 3038, 1020 (CH ₂), 2974, 2852, 1425, 1377 (CH ₃)
6	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$	<u>67.54</u> 67.82	<u>3.97</u> 4.38	–	1720 (C=O лакт.), 2924, 3044, 1456, 1385 (CH ₃), 1645 (C=C–C=O)
7	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>61.54</u> 61.76	<u>4.52</u> 4.44	<u>9.86</u> 10.29	1699 (C=O лакт.), 2926, 3061, 1454, 1379 (CH ₃), 1691, 1586 (O=C–NH ₂), 3500 (O=C–NH ₂), 3757 (OH)
8	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$	<u>61.39</u> 61.85	<u>5.89</u> 5.88	<u>4.92</u> 4.81	1647 (C=C–C=O), 2938, 3061, 1456, 1383 (CH ₃), 3520–3389 (OH), 3430 (NH)

с участием конденсированного бензольного кольца [5]. Следует учитывать и недостаточную нуклеофильность формамида, не создающего достаточных условий для рециклизации гетерофрагмента.

Взаимодействие хромен-2-она **1** с ацетатом аммония приводит к нуклеофильной атаке по атому углерода карбонильной группы в положении 1 заместителя и образованию 3-(3-гидроксипут-2-енимидоил)-2Н-хромен-2-она (**3**). Выделение имина **3** подтверждает тенденцию 3-замещённых кумаринов к сохранению 2Н-хромен-2-онового фрагмента в реакциях со слабыми моноклеофильными реагентами [6].

Показано, что реакция с бинуклеофильными реагентами – гидроксил-амином и гидразином – носит общий характер и протекает с участием карбонильных групп, находящихся в положениях 1 и 3 алифатической части молекулы, с формированием новых гетероциклических систем – 3-(5-метилизоксазол-3-ил)- (**4**) и 3-(5-метил-4Н-пиразол-3-ил)-2Н-хромен-2-онов (**5**).

При проведении реакции соединения **1** в избытке гидразингидрата (1:10) реализуется конкурирующее направление по кратной связи гетерофрагмента и происходит его О-гетероциклизация в 2-метил-4а,10b-дигидро-4Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-4,5-дион (**6**).

Взаимодействие субстрата **1** с мочевиной в растворе 2-пропанола не

дало положительных результатов. Однако под действием микроволнового излучения атака реагента, так же как и в рассмотренных выше превращениях, направлена на наиболее активную карбонильную группу, в результате чего образуется 1-[4-оксо-4-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)бутан-2-илиден]мочевина (7).

Отличительной особенностью реакции с этаноламином, проявляющим свойства первичного амина, как при нагревании в растворе 2-пропанола, так и при микроволновом воздействии, является рециклизация лактонного фрагмента с образованием 2-(7-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-оксазепин-5-ил)-3-(2-гидроксифенил)пропен-2-овой кислоты (8).

Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в таблице.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использован микроволновой излучатель MW2717 (700 Вт). ИК спектры записаны на ИК фурье-спектрометре ФСМ 1201 в гексахлорбутадиене (в областях 4000–1800 и 1500–1300) и вазелиновом масле (1800–1500 и 1300–1400 см^{-1}) в кюветах из КВг. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian 400 при температуре 25 °С в CDCl_3 (соединения 7 и 8) и Bruker MSL-400 (400 МГц) в CDCl_3 (соединения 3 и 4) и DMCO-d_6 (соединения 1 и 2). Внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан–эфир–ацетон, 3:1:1, гексан–этилацетат–ацетон, 2:2:1, проявитель – пары иода.

3-Ацетоацетил-2Н-хромен-2-он (1) получают конденсацией 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с салициловым альдегидом по известной методике [7]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (3Н, с, CH_3); 6.89–7.61 (5Н, м, Н Аг + СН); 6.66 (1Н, с, СН); 15.80 (1Н, с, ОН).

10а-Гидрокси-2-метил-4Н,10аН-пирано[2,3-*b*]хромен-4-он (2). В 40 мл формамида растворяют при нагревании и постоянном перемешивании 1 г (4.3 ммоль) 2Н-хромен-2-она 1. Реакционную смесь нагревают 5 ч, затем выливают в 50 мл воды. Выпавшие светло-жёлтые кристаллы отфильтровывают, промывают водой и получают 0.35 г (35%) соединения 2, т. пл. 144–145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.28 (3Н, с, CH_3); 3.65 (1Н, с, ОН); 6.68 (1Н, с, СН); 6.92–7.65 (5Н, м, Н Аг + СН).

3-(3-Гидроксибут-2-енимидоил)-2Н-хромен-2-он (3) получают по аналогичной методике с использованием 15 мл ледяной уксусной кислоты, 1 г (4.3 ммоль) субстрата 1, 0.67 г (8.7 ммоль) ацетата аммония. Время реакции составляет 12 ч. Выход соединения 3 0.56 г (57%), т. пл. 149–150 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (3Н, с, CH_3); 6.97 (1Н, с, СН); 7.05–8.32 (5Н, м, Н Аг + СН); 11.71 (1Н, с, NH); 15.82 (1Н, с, ОН).

3-(5-Метилизоксазол-3-ил)-2Н-хромен-2-он (4) получают по аналогичной методике с использованием 25 мл 2-пропанола, 1 г (4.3 ммоль) субстрата 1, 0.6 г (8.6 ммоль) солянокислого гидроксилamina. Время реакции составляет 4 ч. Выход соединения 4 0.62 г (63%), т. пл. 196–197 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.28 (3Н, с, CH_3); 6.83 (1Н, с, СН); 7.12–8.50 (5Н, м, Н Аг + СН).

3-(5-Метил-4Н-пиразол-3-ил)-2Н-хромен-2-он (5) получают по аналогичной методике в течение 5 ч с использованием 50 мл 2-пропанола, 1 г (4.3 ммоль) триоксосоединения 1, 0.45 г (8.6 ммоль) гидразингидрата. Выход соединения 5 0.46 г (47%), т. пл. 179–180 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (3Н, с, CH_3); 4.25 (2Н, с, CH_2); 7.05–8.43 (5Н, м, Н Аг + СН).

2-Метил-4а,10б-дигидро-4Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-4,5-дион (6) получают по аналогичной методике в течение 7 ч с использованием 50 мл 2-пропанола, 1 г (4.3 ммоль) триоксосоединения **1**, 5 мл (1.01 ммоль) гидразингидрата. Выход соединения **6** 0.81 г (82%), т. пл. 242–243 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (J, Гц): 2.27 (3Н, с, СН₃); 3.87 и 4.74 (2Н, 2д, J = 20.0, Н-4а,10б); 4.63 (1Н, с, СН); 6.89–7.43 (4Н, м, Н Аг).

1-[4-Оксо-4-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)бутан-2-илиден]мочевина (7). К 2 г (8.7 ммоль) субстрата **1** и 0.78 г (13 ммоль) мочевины добавляют 3 мл этанола и 1 мл НСl (d 1.19 г/мл). На реакционную смесь в течение 24 мин воздействуют МВИ мощностью 700 Вт. Образовавшиеся жёлтые кристаллы промывают водой и получают 1.70 г (72%) соединения **7**, т. пл. 120–121 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 2.27 (3Н, с, СН₃); 3.37 (2Н, с, СН₂); 6.85–7.71 (5Н, м, Н Аг + СН); 11.10 (2Н, уш. с, NH₂).

2-(7-Гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-оксазепин-5-ил)-3-(2-гидрокси-сифенил)пропен-2-овая кислота (8). А. К раствору 1 г (4.3 ммоль) триоксосоединения **1** в 30 мл 2-пропанола, добавляют 0.66 г (10.8 ммоль) этаноламина, нагревают 18 ч, упаривают растворитель, добавляют 50 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и получают 0.95 г (75%) соединения **8**, т. пл. 188–189 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.38–2.64 (4Н, м, СН₂); 2.27 (3Н, с, СН₃); 6.25 (1Н, с, СН); 6.35–7.71 (5Н, м, Н Аг + СН); 11.78–11.84 (2Н, уш. с, OH).

Б. По методике, аналогичной получению соединения **7**, с использованием 0.66 г (1.08 ммоль) этаноламина и 3 мл 2-пропанола в качестве растворителя. Время микроволнового воздействия 21 мин. Образующуюся реакционную массу заливают водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и получают 1.01 г (80%) соединения **8**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. И. Ягодинец, О. В. Скрипская, Н. Г. Проданчук, И. Н. Чернюк, В. Г. Синченко, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 5, 59 (1992).
2. К. Лакин, Т. Смирнова, Г. Вишнякова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 1212 (1989).
3. Y. U. Al-Soud, I. A. Al-Masoudi, B. Saeed, *XTC*, 669 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 583 (2006)].
4. I. Manolov, C. Maichle-Moessmer, N. Danchev, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 882 (2006).
5. М. Перельсон, А. Туткевич, Ю. Шейнкер, *Теор. и эксперим. химия*, **2**, 575 (1966).
6. M. Lacan, M. Cacic, V. Cizmar, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **46**, 531 (1981).
7. J. Riboulleau, C. Deschamps-Vallet, D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3138 (1970).

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского,
Институт химии, Саратов 410012, Россия
e-mail: grigoryevaoo@mail.ru

Поступило 21.01.2010