

**В. П. Хиля, В. В. Ищенко**

## **ФЛАВОНЫ, ИЗОФЛАВОНЫ, 2- И 3-ГЕТАРИЛХРОМОНЫ В РЕАКЦИЯХ С ГИДРОКСИЛАМИНОМ**

**(ОБЗОР)**

Обобщены, систематизированы и проанализированы литературные данные о взаимодействии флавонов, изофлавонов и их аналогов – 2- и 3-гетарилхромонов с гидроксиламином. Рассмотрены физико-химические характеристики образующихся при этом продуктов, позволяющие устанавливать строение последних.

**Ключевые слова:** 2-гетарилхромоны, 3-гетарилхромоны, изоксазолы, изофлавоны, оксимы хромонов, 4-тиоксохромены, флавоны.

Замещенные флавоны и изофлавоны, как природные, так и синтетические, благодаря своей высокой биологической активности и низкой токсичности нашли применение в качестве лекарственных препаратов в медицине, а также пищевых добавок в сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Интересны в этом плане и аналоги этих соединений – 2- и 3-гетарилзамещенные хромоны, возможности использования которых еще полностью не раскрыты [1–10].

Химическое поведение флавонов, изофлавонов, а также 2- и 3-гетарилхромонов и их производных, во многих случаях непредсказуемое и неожиданное, обусловлено их полифункциональной природой. Представители этих классов соединений вступают в самые различные реакции: электрофильного замещения, окисления, восстановления, циклоприсоединения, конденсации, рециклизации и многие другие. Первые работы, посвященные взаимодействию хромонов с азотсодержащими нуклеофилами, например, с гидразином, появились еще в XIX в., а с гидроксиламином – в начале XX в. Однако до сих пор происходят пересмотр и уточнение ранее опубликованных результатов, наряду с выявлением дальнейших путей развития этой реакции.

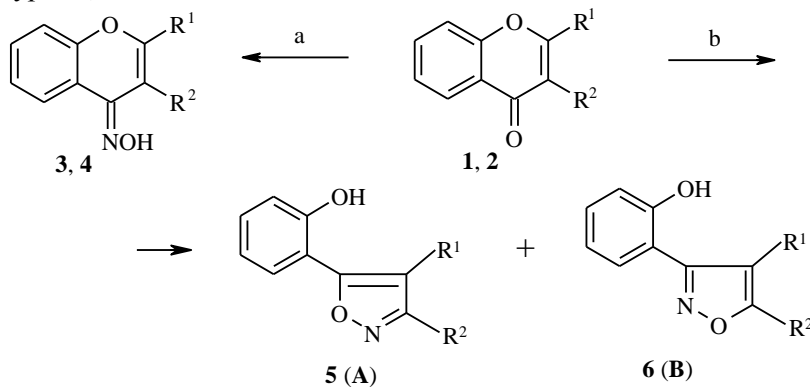
В результате обработки флавонов и изофлавонов гидроксиламином, гидразином, фенилгидразином и другими подобными нуклеофилами могут образовываться как продукты реакции по карбонильной группе, так и изомерные продукты расщепления пиринового цикла с дальнейшим формированием нового гетероцикла (изоксазолы, пиразолы и др.). Это представляет особый интерес в случае модифицированных флавонов и изофлавонов, из которых могут быть получены соединения, труднодоступные иным синтетическим путем. Неоднозначность протекания реакций с азотсодержащими нуклеофилами привела к неправильным представлениям об их механизме, а, следовательно, и о строении промежуточных и конечных продуктов [11–24].

Взаимодействию флавонов, изофлавонов, а также 2- и 3-гетарилхромонов с нуклеофилами посвящено большое число публикаций, но полученные в них данные недостаточно обобщены. Обзоров на эту тему в литературе нет.

В представленном обзоре суммированы и проанализированы сведения (в том числе и полученные авторами) о взаимодействии с гидросиламином флавонов (раздел 1), изофлавонов (раздел 2), 2- и 3-гетарилхромонов (раздел 3), а также физико-химические характеристики, на основании которых определяется строение полученных продуктов (раздел 4). В разделе 1 помимо превращений флавонов рассмотрены реакции с участием других хромонов, не имеющих в положении 2 и 3 арильных или гетарильных заместителей, поскольку сопоставление полученных результатов позволяет судить о влиянии строения исходных соединений (например, арильного заместителя в положении 2 или 3) на их реакционную способность и характер образующихся продуктов.

### 1. Взаимодействие с гидросиламином флавонов и хромонов, не содержащих в положениях 2 и 3 арильных или гетарильных заместителей

Реакции флавонов и изофлавонов с гидросиламином могут протекать, в основном, по двум направлениям, которые показаны на примере незамещенных флавона **1** и изофлавона **2**. В первом случае (путь а) наблюдаются сохранение пиранового цикла и образование оксимов **3**, **4** соответственно, во втором (путь b) – размыкание указанного цикла и последующая циклизация, приводящая к изомерным изоксазолам **5** (тип структуры А) и **6** (тип структуры В).



1, 3 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; 2, 4 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph

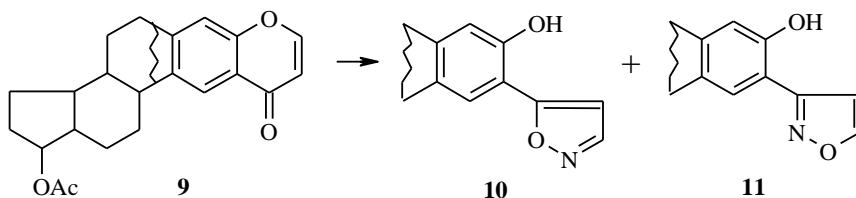
В рассмотренной и аналогичных реакциях кажется естественной нуклеофильная атака по атому C<sub>(4)</sub> пиранового цикла, приводящая к оксима. Именно так и считали авторы первых работ [11–16]. Многие исследователи на протяжении довольно длительного времени использовали реакцию с гидросиламином для подтверждения структуры синтезированных ими хромонов, полагая, что при этом образуются оксимы [17–24]. Сообщалось о синтезе такого рода соединений и в случае 4-тиоксоаналогов хромонов [14]. Продукт взаимодействия 3-ацетил-2,6-диметилхромона с двумя молекулами гидросиламина рассматривался как диоксим (по ацетильной и по карбонильной группе хромонового цикла) [15].

При воспроизведении реакции флавона **1** с гидроксиламином [25] было показано, что ее продуктом является изоксазол **5**, а не оксим **3**, как полагали ранее [16]. Следует отметить, что в той же работе [25] из 4-тиоксофлавона был получен оксим **3**.

Позже из 4,4-дихлорфлавена-2 и гидроксиламина в присутствии триэтиламина был синтезирован оксим **3** [26], а при оксимировании келлина и виснагина в среде водного пиридина получены соответствующие изоксазолы **7** (типа **A**) и **8** (типа **B**), причем последний был основным продуктом реакции [27].

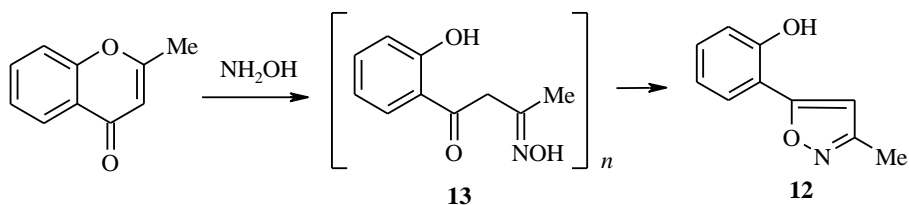


В последующих работах [28–32] в результате взаимодействия флавонов с гидроксиламином констатировалось образование изоксазолов, но без точных доказательств формы **A** или **B**.



При оксимировании соединения **9** были получены изоксазолы **10** и **11**, формы **A** и **B** соответственно, причем преобладал продукт **10** (выход 31.4%). Одновременное образование соединений **10** и **11** было объяснено амбидентностью гидроксиламина [33]. В рассматриваемой работе впервые отнесение структуры полученных изоксазолов и их 1-ацетоксипроизводных к формам **A** и **B** было сделано на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  путем сравнения последних со спектрами 2- и 3-фенилизоксазолов, имеющих существенные различия в химических сдвигах протона, который находится в соседнем с гетероатомом положении (3-Н 8.66, 5-Н 8.85 м. д.).

Образование в щелочной среде из 2-метилхромена и гидроксиламина изоксазола **12** (тип **A**), а не его изомера, как сообщалось ранее [30], объяснялось возможным механизмом реакции через промежуточный продукт **13** [34].

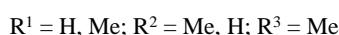
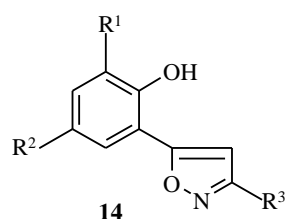


В той же работе отмечено, что даже в реакции 2-метил- и 2-стирил-4-тиоксохроменов наряду с оксимами образуются изоксазолы.

Строение изоксазолов, синтезированных из хромонов и гидроксил-амина, наиболее убедительно, с помощью детальных масс-спектро-метрических исследований, доказано в серии работ польских иссле-дователей [35–41], уточнивших некоторые полученные ранее результаты.

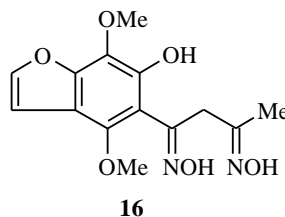
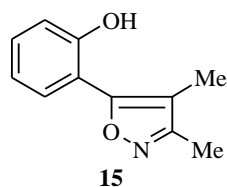
В работах [24] и [42] строение указанных продуктов устанавливали на основании их независимого синтеза из дибромхалконов, полагая, что из последних всегда образуются изоксазолы типа **B**. В работах [38, 40] было показано, что это не всегда так, особенно, если карбонильная группа халконов связана внутримолекулярной водородной связью с 2-гидрокси-группой фенольного кольца.

Вопреки данным [14] и независимо от аналогичного исследования [34] авторами работ [36, 37] из 6- или 8-замещенных 2-метилхромонов и гидр-оксиламина с выходами ~90% были получены производные изоксазола **14** формы **A**.



Такого же типа изоксазолы образуются и при оксимировании 2-этил-хромона и хромон-2-карбоновой кислоты [38].

Очень часто природа продуктов взаимодействия гидроксил-амина с хро-монами зависит как от заместителя в положении 2 последних, так и от условий проведения процесса. При исследовании указанной реакции с участием флавонов в среде сухого пиридина было установлено, что наря-ду с изоксазолами типа **A** могут образоваться одновременно и оксими флавонов [39, 40]. Из 2,3-диметилхромона и гидроксил-амина, как в пириди-не при нагревании, так и в щелочном растворе на холоду, был получен из-оксазол **15** [42], а не соответствующий оксим, как полагали ранее [11]. В случае образования из хромонов только изоксазолов, изомерные им окси-мы были синтезированы из аналогичных 4-тиоксопроизводных [39, 40].



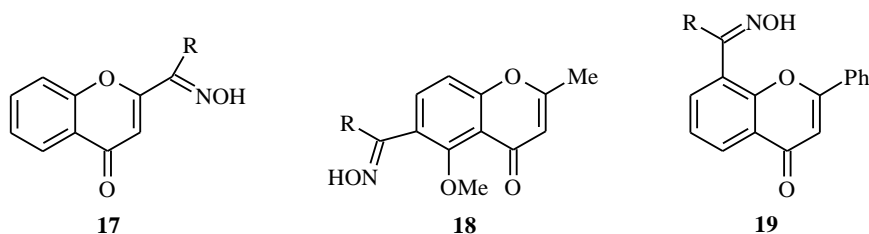
При оксимировании келлина в пиридине в качестве основного про-дукта реакции с выходом 37% был получен изоксазол **7**, а не **8**, как считалось ранее [27], хотя в небольших количествах образовывались из-оксазол **8** и диоксим **16**. Структуры синтезированных соединений были подтверждены данными масс-спектров [43, 44].

В работах [44, 45] предложена методика получения оксимов хромонов в среде сухого метанола при соотношении хромон–солянокислый гидроксилламин, 1:3.

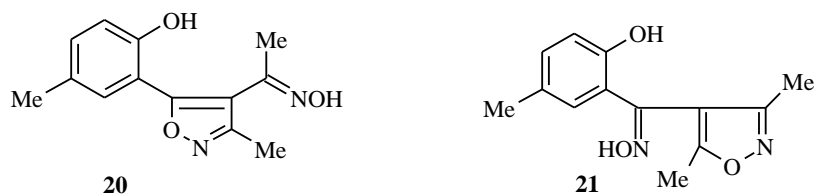
При варьировании условий оксимирования незамещенного хромона (рН, соотношение реагентов) вместо ожидаемого оксима была получена смесь продуктов, среди которых преобладали изомерные изоксазолы типа **A** и **B** [46]. Указанный результат явился дополнительным подтверждением того, что соединение, полученное в работах [13, 20], представляет собой не оксим хромона, а изоксазол типа **A**.

Следует особо отметить реакции гидроксиламина с хромонами, содержащими функциональные группы. Если эта группа находится в положении 3, то атака гидроксиламина может осуществляться как по ней, так и по атому С<sub>(2)</sub> пиридинового цикла, что приводит к самым разнообразным продуктам.

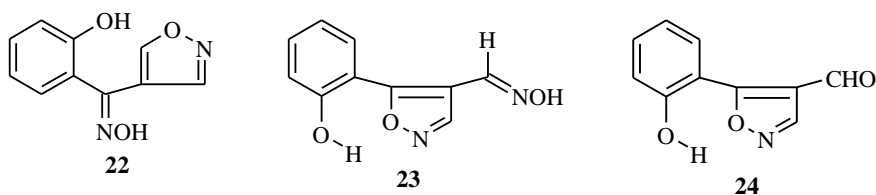
Например, в работах [47–50] описаны оксимы строения **17–19**, полученные с выходами 75–82% из соответствующих 2-, 6-, 8-формил- (R = H) или ацилхромонов (R = Me).



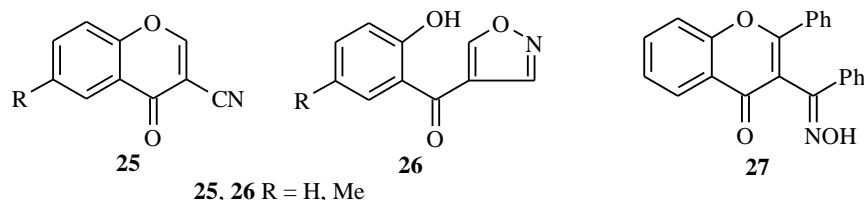
Напротив, в работе [51] было показано, что синтезированные ранее оксимированием 3-ацетил-2-метилхромонов продукты [15] имеют строение изоксазолов **20, 21**.



Взаимодействие 3-формилхромонов с солянокислым гидроксиламином изучалось многими авторами. Было показано, что из 3-формилхромона и гидроксиламина в разных условиях (рН, соотношение субстратов), образуется смесь соединений, основными компонентами которой являются соединения **22–24** [52, 53].



При проведении этой реакции в кислой среде были получены нитрил **25** и изоксазол **26** [10, 54]. Такое превращение формильной группы в нитрильную широко используется для синтеза 3-тетразолил- и 3-имидазолилхромонов.



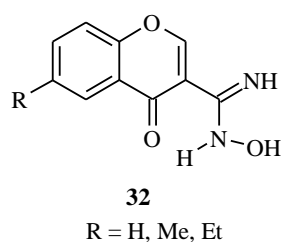
В указанных условиях из 3-бензоилфлавона образовывались 3-цианофлавоон, оксим **27**, а также изоксазолы **28** и **29** [55].



Из 2-аминохромона через промежуточный оксим в щелочной среде был получен 2-амино-3-формилхромон **30**. Действие на последний солянокислого гидроксиламина привело к оксиму **31** [56].



Из 6-R-3-цианохромонов и гидроксиламина синтезированы продукты строения **32** [57].



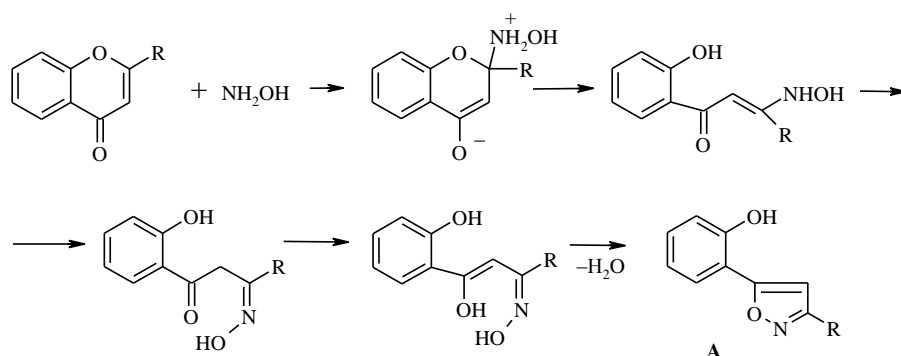
Отмечена инертность 3-гидрокси- и 3-метоксифлавонов по отношению к гидроксиламину в различных условиях: в пиридине, в слабокислой, нейтральной и щелочной средах [42]. Отсутствие активности у 3-гидрокси- и 3-метоксифлавонов авторы указанной работы объясняют эффектом сопряжения пары электронов группы 3-OH. Донорный эффект метоксигруппы достаточно сильный и препятствует раскрытию кольца пирона гидроксиламином – слабым нуклеофильным реагентом (не реагирует в среде

пиридина). При оценке реакционной способности 3-метоксифлавона по отношению к гидросиламину в сильнощелочной среде, в которой размыкание пиринового цикла происходит под действием ионов  $\text{OH}^-$  (например, в кипящем этаноле в присутствии гидроксида натрия), был получен продукт, являющийся по аналитическим и спектральным характеристикам изоксазолом **33** [42].



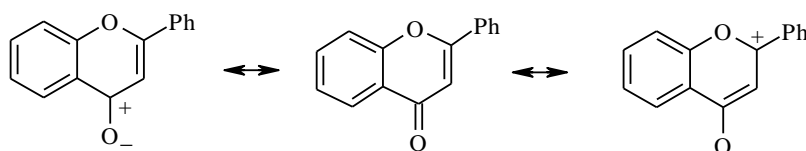
Оксим 3-метоксифлавона **34** удалось получить лишь из 3-метокси-4-тиоксофлавена и гидросиламина в пиридине [42]. Синтез соединений **33** и **34** является первым примером непрямого получения изоксазола и оксима в ряду флавонолов.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что взаимодействие хромона и его производных с гидросиламином, независимо от характера заместителя при атоме  $\text{C}_{(2)}$  (электронодонорного или электроноакцепторного), приводит к образованию в основном изоксазолов типа **A** и происходит по предложенной в работе [40] схеме:



Реакция начинается с нуклеофильной атаки гидросиламина по атому  $\text{C}_{(2)}$  хромонового цикла, за которой следует расщепление пиринового кольца и образование нового гетероцикла с выделением молекулы воды, что и определяет форму **A** для образовавшегося изоксазола.

Образование же оксимов флавонов можно объяснить М-эффектом фенильной группы на атом  $\text{C}_{(2)}$  и существованием флавонов в трех резонансных формах [39].

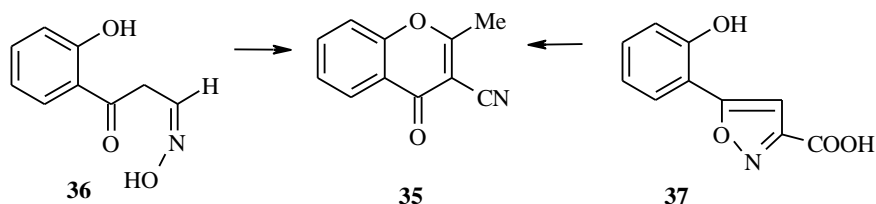


Существует мнение, что атака нуклеофилом карбонильного углерода хромона происходит только в абсолютно безводной среде [43, 44].

Показано, что из полифторированных хромонов при действии гидроксиламина также образуются оксимы, очевидно, вследствие повышенной электрофильности карбонильной группы, обусловленной наличием полифторароматического кольца и карбэтоксигруппы [58, 59].

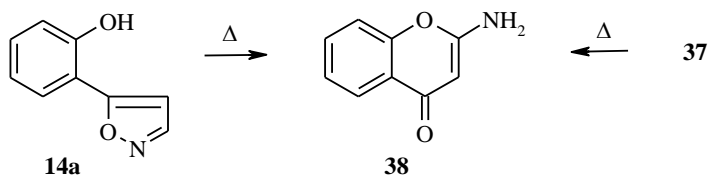
Более углубленные исследования оксимирования хромонового цикла показали, что конечными продуктами этой реакции могут быть не только оксимы и изоксазолы. Это связано с обнаруженной ранее чувствительностью изоксазольного цикла к действию нуклеофильных реагентов [60]. Например, описано превращение 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты при нагревании в цианоацетофенон, но с очень низким выходом [61]. В свою очередь, 2-гидроксибензоилацетонитрил способен термически трансформироваться в 2-аминохромон [62].

Известен также новый пример синтеза Костанецкого–Робинсона – образование 2-метил-3-цианохромона **35** при нагревании альдоксима **36** или кислоты **37** в уксусном ангидриде с пиридином или с ацетатом натрия [60].



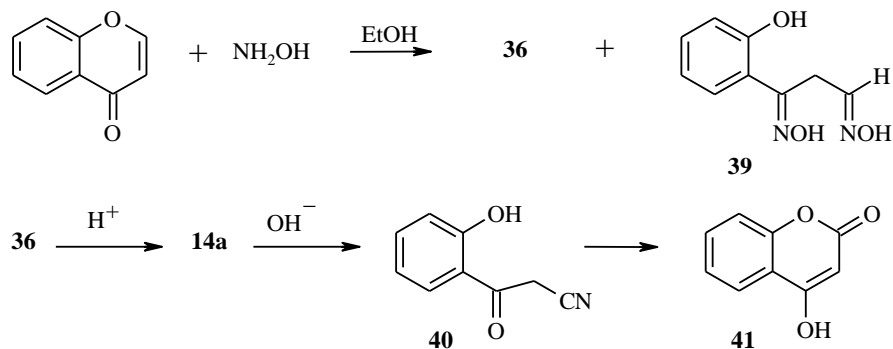
Эта реакция позволяет синтезировать труднодоступные 2,3-дизамещенные производные хромона.

В работах [38, 62] сообщается о новых перегруппировках образующихся при оксимировании замещенных изоксазолов в производные кумаринов или хромонов. Например, полученный из незамещенного хромона изоксазол **14a** ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ), а также карбоновая кислота **37** при нагревании выше точки плавления превращаются в одно и то же вещество, которое, на основании данных ИК и УФ спектров, было идентифицировано как 2-аминохромон (**38**), синтезированный ранее другими путями [62–64].

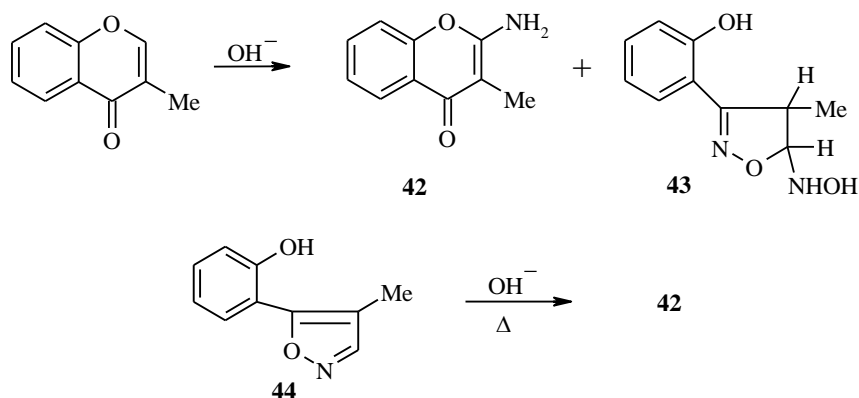


При оксимировании незамещенного хромона в водном этаноле была получена смесь монооксима **36** и диоксима **39** в соотношении, зависящем от концентрации нуклеофильного реагента. Соединение **36** в уксуснокислом или нейтральном растворах быстро превращалось в изоксазол **14a**, который в щелочной среде изомеризовался в нитрил **40**. Последний при кислотном гидролизе, в свою очередь, превращался в кумарин **41** [65].





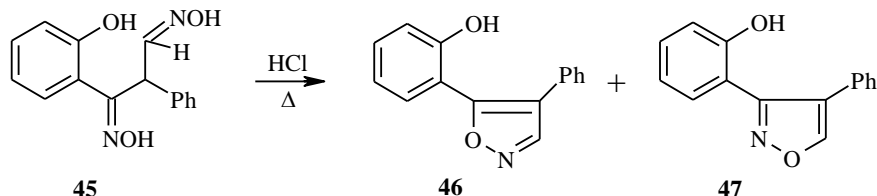
Аналогичным образом в 4-гидроксикумарины были превращены и 3-метилхромоны [66]. Позже было показано, что из 3-метилхромона и гидросиламина образуются три продукта в зависимости от условий реакции [67]. Например, в щелочной среде при 3-кратном избытке гидросиламина и комнатной температуре были получены известный 2-амино-3-метилхромон (**42**) [64, 66] и 5-гидросиламино-3-(2-гидроксифенил)-4-метилизоксазолин-2 (**43**). Структура последнего была установлена на основании масс-спектрометрических данных. Соединение **42** образуется, по данным работы [66], в результате изомеризации изоксазола **44** под действием щелочи или при нагревании.



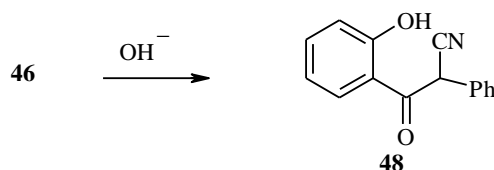
## 2. Взаимодействие изофлавонов с гидросиламином

Изучение взаимодействия изофлавонов с гидросиламином было начато венгерскими исследователями, которые не избежали широко распространенной ошибки и в первых публикациях [68, 69] полагали, что эта реакция приводит к оксиму изофлавона. Однако в ходе дальнейших исследований реакционной способности полученных продуктов эти же авторы обнаружили, что при взаимодействии с гидросиламином в щелочной среде происходит размыкание пиранового цикла изофлавонов и последующая циклизация промежуточных соединений в производные изомерных изоксазолов (главным образом, изоксазолов типа **A**) или 4-гидроксикумаринов [66, 70, 71].

При взаимодействии 4-тиоксоаналога изофлавона и гидросиламина в качестве основного продукта (выход 62%) был получен устойчивый диоксим **45**, также небольшое количество изоксазола **46** (выход 12%) [72]. Кипячение диоксима **45** в растворе соляной кислоты привело к образованию двух изомерных изоксазолов **46** и **47** с общим выходом 47%.

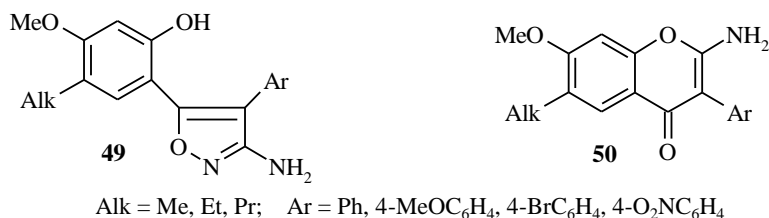


Изоксазол **46** при комнатной температуре в щелочном растворе превратился в нитрил **48**, в то время как изоксазол **47** остался без изменения.



Таким образом, различие в строении заметно сказывается на устойчивости и реакционной способности изомерных изоксазолов, что создает возможности для их структурных отнесений.

Более детально взаимодействие замещенных изофлавонов и их 4-тиоксоаналогов с гидросиламином изучали В. П. Хиля с соавторами. В их работах [73, 74] показано, что направление этой реакции зависит от наличия и природы заместителей в положении 2 хромонового ядра. Так, при взаимодействии 2-метил- и 7-метокси-2-трифторметилизофлавонов с гидросиламином в пиридине практически всегда образуются изоксазолы типа **A** [73]. В случае 4-тиоксоаналогов этих изофлавонов с общим выходом 91% образуются изоксазолы обоих типов [74]. Взаимодействие гидросиламина с производными изофлавонов, не имеющими заместителей в положении 2, как правило, приводит к многокомпонентной смеси разных по строению продуктов, среди которых, кроме изоксазолов обоих типов, были выделены 3-аминоизоксазол **49** (выход 15%) и 2-аминохромон **50** (выход 24%).



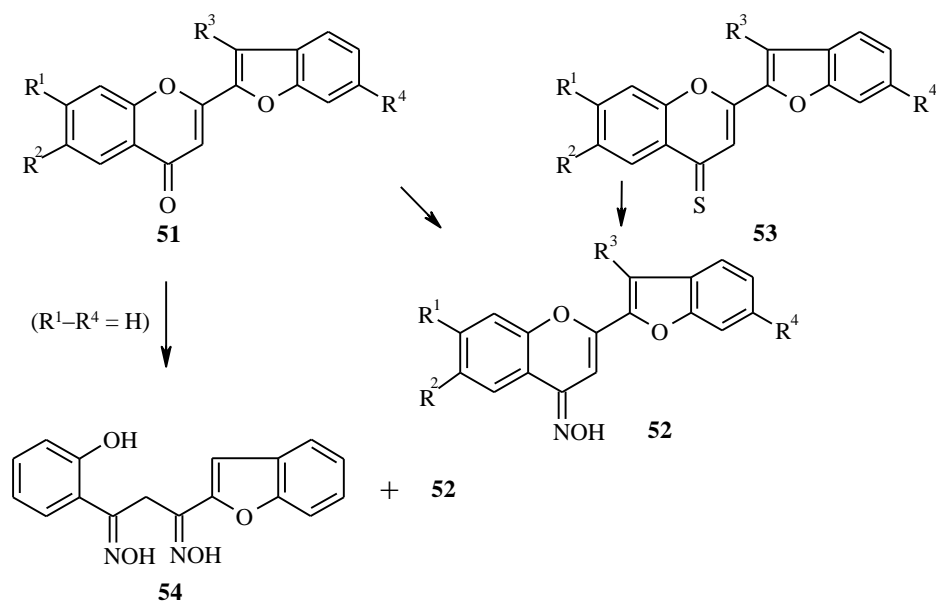
Таким образом, ни изофлавоны, ни их тиоксоаналоги при взаимодействии с гидросиламином в разных условиях не образуют оксими хромонов, что отличает их от флавонов, из которых в очень редких случаях в абсолютно безводных растворителях можно получить такие производные [74, 75].

### 3. Реакции 2- или 3-гетарилхромонов с гидроксиламином

С начала 80-х гг. начались интенсивные исследования взаимодействия 2- и 3-гетарилхромонов (модифицированных флавонов и изофлавонов) с гидроксиламином.

Уже в первых работах [76–78] было показано, что ход реакции и полученные продукты зависят как от заместителей в бензопириновом фрагменте, так и от природы 2- или 3-гетарила.

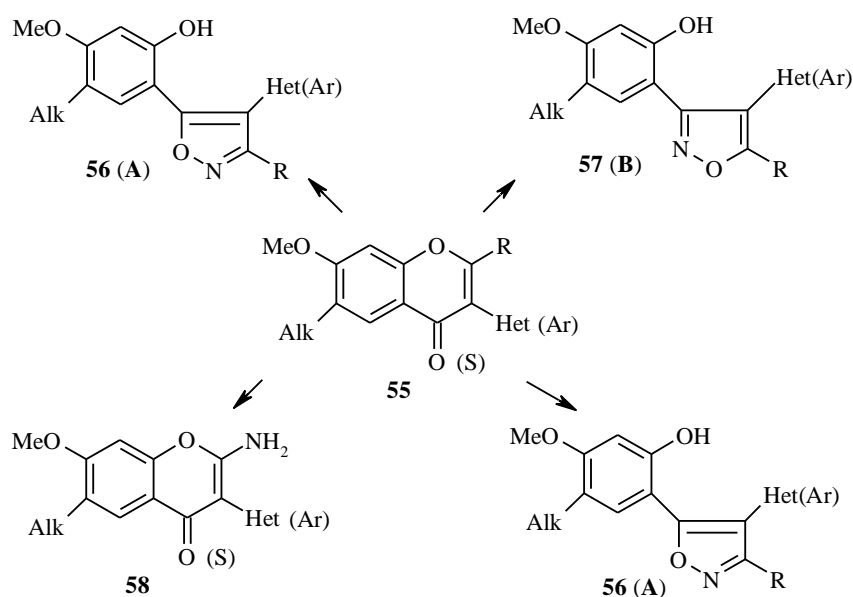
Так, взаимодействие метилзамещенных 2-бензофурилхромонов **51** с солянокислым гидроксиламином в пиридине приводит к оксима хромонов **52** (выход 91%). Те же продукты образуются с выходами 85–90% и из соответствующих 4-тиоксохромонов **53** [79].



Однако в случае незамещенного 2-(2-бензофурил)хромона **51** ( $R^1-R^4 = \text{H}$ ) в указанной работе были получены два продукта: его оксим **52** ( $R^1-R^4 = \text{H}$ ) (выход 32%) и диоксим **54** (выход 49%).

При проведении реакции хромона **51** с солянокислым гидроксиламином в абсолютном метаноле в условиях работы [45] образуется только соответствующий оксим **52**.

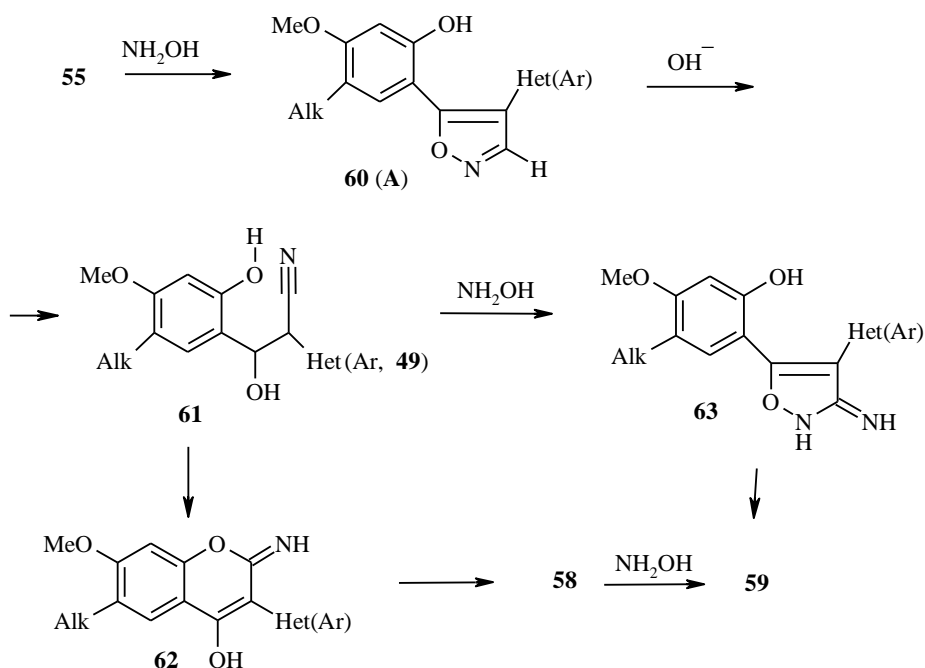
В работах, посвященных изучению взаимодействия с гидроксиламином в сухом пиридине производных 2-метил- и 2-трифторметил-7-метокси-3-гетарил(арил)хромонов **55** (Alk = Me, Et, Pr, Bu) с остатками (Het) хинолина [76, 80], тиазола [77, 78, 81], фурана [75] и бензофурана [79, 82] или с Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, было показано, что в большинстве случаев образуются исключительно изоксазолы **56** (формы А), в то время как из их 4-тиоксоаналогов – смесь региоизомеров **56** и **57** (формы В).



В случае изофлавонов и 3-гетарилхромонов, не имеющих заместителей в положении 2 ( $R = H$ ), образуются иные продукты. Так, реакция 3-гетарил-7-метоксихромонов ( $Het = 2$ -изоксазол, 2-тиазол, 2-фурил, 2-бензотиазол) с гидросиламином при нагревании в сухом пиридине происходит необычайно селективно и приводит к образованию с высокими выходами (70–90%) исключительно соответствующих производных 2-амино-3-гетарилхромонов **58** [77, 78, 81, 83–85]. Из 3-(2-пиридил)- или 3-(2-хинолил)хромонов с общими выходами 70–80% получены смеси продуктов, содержащие наряду с изоксазолами **56** (выход ~60%) производные соединений **58** (~25%) и 3-аминоизоксазолов **59** (9–12%) [2].

Образование 2-амино-3-гетарил(арил)хромонов **58** можно представить как результат последовательных рециклизаций и изомеризаций. Например, в образующемся из соединения **55** под действием гидросиламина производном изоксазола **60** под влиянием основания происходит раскрытие гетероцикла, который превращается в промежуточный нитрил **61**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака атомом кислорода фенольного гидроксидла на атом углерода нитрильной группы в соединении **61** завершается образованием 4-гидроксикумаринимина **62**, который изомеризуется в более устойчивый 2-аминохромон **58**. Наряду с внутримолекулярным может реализоваться и межмолекулярный процесс, состоящий в присоединении молекулы гидросиламина к нитрильной группе интермедиата **61** и последующей циклизации в соединение **63** с изомеризацией в 3-аминоизоксазол **59**. Не исключено, что последний может также образоваться и в результате вторичной рециклизации 2-аминохромона **58** под влиянием гидросиламина [83, 86, 87].

Образование 2-амино-3-гетарил(арил)хромонов **58** подтверждено спектральными методами и химическими превращениями [2, 74, 83, 86] (см. также раздел 4).



#### 4. Химические и физико-химические характеристики продуктов взаимодействия флавонов, изофлавонов, 2- и 3-гетарилхромонов с гидроксиламином, позволяющие устанавливать строение этих продуктов

Разнообразие продуктов, получаемых в результате взаимодействия флавонов, изофлавонов, их 4-тиоксоаналогов и особенно 2- и 3-гетарилхромонов с гидроксиламином создало проблему установления их структуры. Ниже рассмотрены основные химические и физико-химические характеристики образующихся соединений – оксимов хромонов, замещенных изоксазолов, 2-амино-3-гетарилхромонов, позволяющие их идентифицировать при анализе продуктов реакции.

Различия в химических свойствах позволяют сделать предварительный вывод о принадлежности полученного продукта к одной из указанных выше групп соединений. Оксимы хромонов, 2-амино-3-гетарилхромоны и изоксазолы типа **A** дают отрицательную реакцию со спиртовым раствором хлорного железа [2, 35, 39, 50, 51], напротив, изоксазолы типа **B** образуют с  $\text{FeCl}_3$  окрашенный комплекс (слабая внутримолекулярная водородная связь гидроксильной группы с атомом азота ядра изоксазола) [2, 36, 39, 67, 73]. Однако утверждение авторов работы [38], что изоксазолы типа **A** не вступают в реакцию с хлорным железом из-за сильной внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода ядра изоксазола, по нашему мнению, является ошибочным, поскольку такая связь не может образоваться в силу неблагоприятной ориентации в пространстве свободной пары электронов этого атома. В противоположность изоксазолам, указан-

ные оксими и аминокромоны растворяются в кислотах и не растворяются в 2 н. растворе щелочи или соды ни на холоду, ни при нагревании. Кроме того при кипячении оксимов флавонов в подкисленном метаноле, они превращаются в соответствующие флавоны, что указывает на сохранение хромоновой структуры [2, 35, 39, 50, 51, 58, 59, 71, 82]. Следует также отметить, что, в отличие от изоксазолов типа как **A**, так и **B**, которые легко ацетируются по фенольному гидроксилу, 2-аминокромон не удалось проацетилировать по аминогруппе [83].

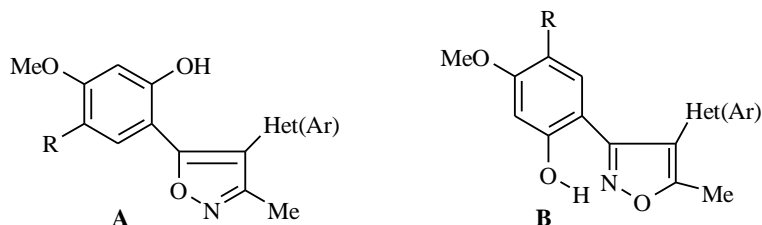
Данные ИК спектров, как правило, применяются при установлении строения лишь в совокупности с данными других методов. Направление рассмотренных в обзоре реакций с гидроксиламином (в сторону образования соответствующего изоксазола или оксима, а также 2-амино-3-гетарилхромоны) можно устанавливать на основании данных УФ спектров. Кривые поглощения оксимов хромонов и аминокромонов повторяют по форме кривые поглощения исходных хромонов, а также их 4-тиоксоаналогов и явно отличаются от кривых поглощения изоксазолов, формы которых почти одинаковы [2, 59, 74, 78, 80–82 (88–90)].

Строение изоксазолов, синтезированных из хромонов и гидроксил-амина, убедительно, с помощью детальных масс-спектрометрических исследований, доказано в серии работ [35–41, 43, 44], где приводятся основные пути фрагментации изоксазолов.

Спектры ЯМР, особенно ЯМР  $^1\text{H}$ , являются наиболее информативными для расшифровки строения образующихся продуктов.

Ранее существовало мнение, что надежно доказать структуру продуктов, полученных при взаимодействии модифицированных флавонов и изофлавонов с гидроксиламином, можно только при помощи масс-спектров [35–41, 43–45]. Однако В. П. Хиля и соавторы [2, 74–76, 78, 79, 81] в результате систематического изучения спектров ЯМР  $^1\text{H}$  изомерных изоксазолов, синтезированных рециклизацией 3-гетарилхромонов и синтетических изофлавонов под влиянием гидроксил-амина, установили, что раскрытие пиринового цикла и замыкание ядра изоксазола всегда сопровождается значительным диамагнитным сдвигом для протонов фенольной части и гетероциклических остатков, находящихся в непосредственной близости от ядра изоксазола. Диамагнитный сдвиг для протона 6-Н фенольной части и для соответствующих протонов гетероциклических ядер (5-Н тиазола [81], 3-Н фурана [79], бензофурана [75], пиридина, хинолина [88]) в среднем составляет 1 м. д. по сравнению с соответствующими протонами исходных хромонов. Такие диамагнитные сдвиги указанных протонов являются следствием нарушения копланарности гетероциклических ядер в молекулах исследуемых изоксазолов.

Одним из самых четких и надежных признаков различия изоксазольных региоизомеров является химический сдвиг протона фенольного гидроксильного 2-ОН в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , зарегистрированных в дейтерохлороформе [74, 75, 79, 81, 88]. Атом водорода группы 2'-ОН у изомеров **B** образует внутримолекулярную связь хелатного типа с атомом азота ядра изоксазола и поглощает при 9.0–9.6 м. д. Напротив, атом водорода той же группы 2'-ОН у изомеров **A** не может образовывать такой водородной связи и поэтому поглощает в сильном поле (6.5–7.0 м. д.), т. е. в области, характерной для поглощения одноатомных фенолов.

Химические сдвиги протонов группы 2'-ОН изомеров А и В 4-Het(Ar)замещенных изоксазолов (в CDCl<sub>3</sub>)

4-Гетарил или 4-арил	δ, м. д., группы 2'-ОН	
	Изомер А	Изомер В
2-Фурил	6.92	9.16
2-Бензофурил	6.58	9.30
Фенил	7.04	9.64
4-Метоксифенил	7.04	9.65
4-Тиазолил	10.38	9.66
2-Метил-4-тиазолил	11.05	9.64
2-Пиридил	12.60	12.58
2-Хинолил	13.47	13.45

Наблюдаемые различия химических сдвигов протонов фенольного гидроксила 2'-ОН у соединений типа **A** и **B**, превышающие 2 м. д., всегда сохраняются, если ароматический или гетероциклический заместитель в положении 4 изоксазола не обладают основными свойствами [74, 83, 88].

Зависимость значений химических сдвигов протона группы 2'-ОН в изомерах **A** и **B** от природы заместителя, находящегося в положении 4 изоксазольного ядра [74, 75, 79, 81, 88], приведена в табл. 1.

С увеличением основности 4-гетарила в молекулах изоксазолов типа **A** появляется возможность для образования внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода 2'-ОН не с атомом азота ядра изоксазола, а с атомом азота гетероциклического заместителя в положении 4. Возникновение такой связи с участием атома азота тиазольного, пиридинового или хинолинового цикла является причиной указанного выше значительного парамагнитного сдвига у изоксазолов типа **A**.

Наличие в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО) сигнала протона 5-Н хромонового фрагмента в области 7.7–8.0 м. д. указывает на сохранение этой системы (образование оксимов хромонов или 2-аминохромонов). При раскрытии пиринового цикла с образованием изоксазолов в спектрах последних этот сигнал отсутствует, но в области 7.1–7.3 м. д. имеется сигнал протона 6'-Н фенольного заместителя изоксазола. Узкий синглет гидроксильной группы указанного заместителя наблюдается в интервале 9.4–10.1 м. д. [2, 50, 51, 58, 59, 71, 82]. Для оксимов флавонов характерны сигнал протона 3-Н

**Области химических сдвигов атомов 3-гетарилзамещенных хромонов,  
2-аминохромонов и 4-гидроксикумаринов**

Соединение	ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.		
	$\text{C}_{(2)}$	$\text{C}_{(3)}$	$\text{C}_{(4)}$
Хромон	154–156	116–117	172–174
2-Аминохромон	152–158	85–94	172–173.5
4-Гидроксикумарин	161–162	93–94	153–154

хромонового фрагмента в области 7.0–7.6, а также сигнал протона группы =NOH в области около 11.2 м. д. [73, 79]. Отличительной чертой спектров 2-амино-3-гетарилхромонов является присутствие уширенного двухпротонного синглета при 8.2–10.0 м. д., который исчезает при разбавлении тяжелой водой. Он относится к группе 2-NH<sub>2</sub>, образующей внутримолекулярную водородную связь с атомом азота гетероциклического остатка [83, 84]. У производных 2-амино-3-(8-хинолил)хромонов, где такая связь невозможна, сигнал протонов этой группы находится при 6.5–6.6 м. д. [83]. В случае 3-аминоизоксазолов протоны группы NH<sub>2</sub> также легко обмениваются с тяжелой водой, но их сигналы находятся в области 5.3–5.4 м. д. [74].

Спектроскопия ЯМР на ядрах  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$  была использована для доказательства образования 2-амино-3-гетарилхромонов **58**, а не изомерных им 4-гидроксикумариниминов **62** (см. раздел 3) [83]. Спектры полученных продуктов сравнивали со спектрами модельных 4-гидрокси-3-гетарилкумаринов [91] и исходных 3-гетарилхромонов, например, 3-(3-изоксазоллил)хромонов. Анализ и сравнение спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  позволили авторам настоящего обзора обнаружить характеристичные области химических сдвигов атомов  $^{13}\text{C}$  для фрагментов 3-гетарилзамещенных хромона, 2-аминохромона и 4-гидроксикумарина (табл. 2) [84–86].

Такое отнесение химических сдвигов согласуется с данными [92, 93]. Значительный диамагнитный сдвиг в 20–30 м. д. сигнала атома  $\text{C}_{(3)}$  в 2-аминохромонах **58** и модельных 4-гидрокси-3-гетарилкумаринов в сравнении с исходными хромонами **55** связан с сильным электронным влиянием соседних групп 2-NH<sub>2</sub> и 4-OH. Атомы углерода  $\text{C}_{(2)}$  и  $\text{C}_{(4)}$  в молекулах 2-аминохромонов **58** и исходных хромонов **55** поглощают в одной и той же области, что исключает 4-гидроксикумариниминовую структуру **62** для полученных 2-амино-3-гетарил(арил)хромонов. Такому заключению не противоречат и химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{15}\text{N}$  (92.2–93.0 м. д. относительно NH<sub>3</sub>) и форма сигнала атома азота группы 2-NH<sub>2</sub>. Для соединения **58**, обогащенного изотопами  $^{15}\text{N}$ , этот сигнал проявляется в виде четкого триплета при 92.2 м. д. с КССВ  $J_{15\text{N},1\text{H}} = 90.33$  Гц (в случае таутомера **62** сигнал атома иминного азота имеет вид дублета и находится в области 300–360 м. д.) [93].

Наиболее важные из рассмотренных в разделе 4 данных приведены в краткой форме в табл. 3.



**Основные характеристики продуктов взаимодействия флавонов, изофлавонов,  
а также 2- и 3-гетарилхромонов с гидроксиламином**

Продукты	Характеристики	ИК спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, м. д. (в ДМСО)
Оксимы хромонов	Не образуют окрашенного комплекса с FeCl <sub>3</sub>  Не растворяются в щелочах Растворяются в кислотах Превращаются во флавон	1630–1650 (C=N), 1615–1645 (C=C), 1120–1125 (C–O–C), 3000–3300 (ОН)	11.0–11.3 (N–ОН), 6.8–7.2 (3-Н), 7.8–8.2 (5-Н), 7.3–7.6 (8-Н)
Замещенные изоксазолы	<b>А:</b> Не образуют окрашенного комплекса с FeCl <sub>3</sub>  <b>В:</b> образуют окрашенный комплекс с FeCl <sub>3</sub> Растворяются в щелочах Не растворяются в кислотах Не превращаются во флавон	1610–1615 (C=N, C=C), 1270–1275 (C–O–N), 3100–3170 (ОН)	10.2–10.8 (ОН), <b>А:</b> 7.3–7.5 (4-Н), <b>Б:</b> 7.4–7.8 (4-Н), 6.9–7.3 (6-Н)
2-Амино- 3-гетарил- (арил)- хромоны	Не образуют окрашенного комплекса с FeCl <sub>3</sub>  Не растворяются в щелочах Растворяются в кислотах Не превращаются во флавон	3060–3180, 3270–3330 (NH <sub>2</sub> ), 1640–1660 (C=O)	7.7–8.0 (5-Н), 9–10.5 (NH <sub>2</sub> )

Таким образом, на основании анализа литературных данных о реакции с гидроксиламином флавонов, изофлавонов, их 4-тиоксоаналогов, а также 2- и 3-гетарилхромонов рассмотрены разные направления этого взаимодействия, выявлены физико-химические и химические критерии различения образующихся продуктов и показаны перспективы использования указанных производных хромонов для синтеза новых химически активных и биологически полезных 2-амино-3-гетарилхромонов, 3-гетарил-4-гидроксикумаринов и 3-арил-4-гетарилизоксазолов, недоступных для получения другими методами.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. E. Middleton, Jr., Ch. Kandaswami, Th. C. Theoharides, *Pharm. Rev.*, **52**, 673 (2000).
2. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межерицкий, Ю. Литкеи, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1985.
3. A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, H. Sugihara, M. Kanno, Y. Sanno, *J. Med. Chem.*, **20**, 141 (1977).
4. A. Nohara, T. Ishiguro, Y. Sanno, Ger. Offen. 2614836; *Chem. Abstr.*, **86**, 72661 (1977).
5. A. Nohara, H. Kuriki, T. Ishiguro, T. Saijo, K. Ukawa, Y. Maki, Y. Sanno, *J. Med. Chem.*, **22**, 290 (1979).
6. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Д. В. Вихман, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, № 8, 74 (1976).
7. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Т. И. Жирова, Н. А. Горчакова, И. П. Купчевская,

- Г. М. Голубушина, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 1, 24 (1980).
8. В. П. Хиля, А. Л. Казаков, Г. М. Голубушина, В. Н. Мельник, Т. М. Ткачук, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, № 11, 40 (1981).
  9. С. А. Васильев, Г. М. Голубушина, В. И. Кабачный, М. С. Лукьянчиков, Г. И. Молчанов, Т. И. Соколовская, В. П. Хиля, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 9, 38 (1990).
  10. С. А. Васильев, М. С. Лукьянчиков, Г. И. Молчанов, В. П. Хиля, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 7, 34 (1991).
  11. E. Petschek, H. Simonis, *Ber.*, **46**, 2014 (1913).
  12. H. Simonis, C. B. A. Lehmann, *Ber.*, **47**, 692 (1914).
  13. H. Simonis, Ph. Diss., Stuttgart, 1917.
  14. G. Wittig, F. Bangert, *Ber.*, **58**, 2636 (1925).
  15. G. Wittig, F. Bangert, *Ber.*, **58**, 2627 (1925).
  16. K. E. Gulati, J. M. Ray, *Current Sci.*, No. 5, 75 (1936).
  17. D. G. Flynn, A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 215 (1940).
  18. L. Vargha, M. Rados, *Acta Chim. Acad. sci. Hung.*, **3**, 223 (1953).
  19. O. Dann, G. Volz, O. Huber, *Liebigs Ann. Chem.*, **587**, 16 (1954).
  20. J. Colonge, A. Guyot, *Bull. Soc. chim. France*, 325 (1958).
  21. S. M. Spatz, M. Koral, *J. Org. Chem.*, **24**, 1381 (1959).
  22. M. W. Moon, J. C. Sharp, Pat. BRD 2513652; *Chem. Abstr.*, **84**, 30890 (1976).
  23. B. Sen, P. R. Singh, *J. Indian Chem. Soc.*, **37**, 217 (1960).
  24. R. B. Sheno, R. S. Shah, T. S. Wheeler, *J. Chem. Soc.*, 247 (1940).
  25. W. Baker, J. B. Harborne, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, 1303 (1952).
  26. I. Farkas, B. Costisella, M. Rakosi, H. Gross, R. Bognar, *Chem. Ber.*, **102**, 1333 (1969).
  27. A. Schönberg, M. M. Sidky, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5128 (1953).
  28. A. Schönberg, A. K. Fateen, A. Sammour, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4689 (1956).
  29. A. Sammour, T. Zimaity, S. Kamel, *J. prakt. Chem.*, **314**, 271 (1972).
  30. C. Alberty, *Gazz. chim. ital.*, **87**, 781 (1957).
  31. P. Venturella, A. Bellino, *Ann. chim. (Ital.)*, **58**, 145 (1968).
  32. A. Sayed, S. M. Sami, A. Labib, S. S. Ibrahim, *Acta Chim. Acad. sci. Hung.*, **87**, 165 (1975).
  33. P. Crabber, L. A. Moldonado, J. Sánchez, *Tetrahedron*, **27**, 711 (1971).
  34. M. A.-F. Elkaschef, F. M. E. Abdel-Megeid, K.-E. M. Mokhtar, M. F. Elbarnashawi, *Indian J. Chem.*, **11**, 860 (1973).
  35. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, *Roczn. Chem.*, **47**, 1785 (1973).
  36. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, *Roczn. Chem.*, **48**, 989 (1974).
  37. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, *Roczn. Chem.*, **48**, 2217 (1974).
  38. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, *Pol. J. Chem.*, **53**, 229 (1979).
  39. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, *Roczn. Chem.*, **50**, 1067 (1976).
  40. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, in *Flavonoids and Bioflavonoids Current Res. Trends. Proceed. 5-th Hung. Bioflavonoid Symp.*, Natrafured, Hungary, 1977, 213.
  41. M. Królikowska, Z. Witzczak, *Roczn. Chem.*, **51**, 611 (1977).
  42. P. Maib, W. Basinski, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1527 (1981).
  43. R. Beugelmans, Ch. Morin, *J. Org. Chem.*, **42**, 1356 (1977).
  44. Ch. Morin, R. Beugelmans, *Tetrahedron*, **33**, 3183 (1977).
  45. R. Beugelmans, Ch. Morin, *Tetrahedron Lett.*, 2145 (1976).
  46. Z. Jerzmanowska, W. Basinski, *Roczn. Chem.*, **51**, 1791 (1977).
  47. J. Schmutz, R. Hirt, H. Lauener, *Helv. chim. acta*, **35**, 1168 (1952).
  48. U. K. Jagwani, *J. Indian Chem. Soc.*, **49**, 293 (1972).
  49. S. S. Kumari, K. S. R. K. M. Rao, N. V. S. Rao, *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A*, **77**, 149 (1973).
  50. A. Schönberg, N. Badran, N. A. Starkowsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4992 (1953).
  51. F. Eiden, W. Loewe, *Tetrahedron Lett.*, 1439 (1970).
  52. Z. Jerzmanowska, W. Basinski, L. Zielinska, *Pol. J. Chem.*, **54**, 383 (1980).
  53. W. Basinski, Z. Jerzmanowska, *Pol. J. Chem.*, **57**, 471 (1983).
  54. A. Nohara, *Tetrahedron Lett.*, 1187 (1974).
  55. F. Eiden, H. Haverland, W. Loewe, *Arch. Pharm (Weinheim)*, **306**, 929 (1973).
  56. U. Petersen, H. Heitzer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1659 (1976).
  57. Ch. Ghosh, D. K. Sinharoy, K. K. Mukhopadhyay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1964 (1979).
  58. А. Т. Прудченко, Л. П. Вовденко, В. А. Бархаш, Н. Н. Ворожцов, мл., *XTC*, 967 (1968).

59. Н. Н. Ворожцов, В. А. Бархаш, А. Т. Прудченко, Т. И. Хоменко, *ДАН*, **164**, 1046 (1965).
60. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. R. Katritzky, Acad. Press, New York, London, 1963, **2**, 365.
61. L. Claisen, *Ber.*, **24**, 3900 (1891).
62. S. Checchi, V. L. Pecori, *Gazz. chim. ital.*, **96**, 874 (1966).
63. Z. Jerzmanowska, W. Basinski, *Roczn. Chem.*, **51**, 2283 (1977).
64. Y. Kawase, K. Sakashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **35**, 1869 (1962).
65. V. Szabo, J. Borda, E. Theisz, *Magy. kém. folyóirat*, **84**, No. 3, 134 (1978).
66. V. Szabo, J. Borda, E. Theisz, *Acta Chim. Acad. sci. Hung.*, **103**, 271 (1980).
67. V. Szabo, J. Borda, *Topics in Flavonoid Chem. Biochem. Proceed. 4-th Hung. Bioflavonoid Symp.*, Akad. Kiado, Budapest, 1975, 52.
68. P. Maib, Z. Jerzmanowska, *Pol. J. Chem.*, **56**, 501 (1982).
69. V. Szabo, J. Borda, *Magy. kém. folyóirat*, **82**, 36 (1976).
70. V. Szabo, J. Borda, L. Losonczí, *Magy. kém. folyóirat*, **83**, 278 (1977).
71. V. Szabo, L. Nemeth, J. Borda, G. Bokor, *Magy. kém. folyóirat*, **85**, 385 (1979).
72. V. Szabo, J. Borda, V. Végh, *Magy. kém. folyóirat*, **83**, 433 (1977).
73. Л. Г. Гришко, И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, 518 (1978).
74. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Г. М. Голубушина, Н. В. Горбуленко, *Укр. хим. журн.*, **56**, 280 (1990).
75. В. П. Хиля, К. Утениязов, К. Исмаилова, А. Айтмамбетов, *Вестник ККАФАН УзССР*, № 1, 14 (1986).
76. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, 236 (1978).
77. В. П. Хиля, М. Ю. Корнилов, И. П. Купчевская, В. Ф. Вакуленко, *Укр. хим. журн.*, **44**, 265 (1978).
78. В. П. Хиля, Т. М. Ткачук, И. П. Купчевская, Г. М. Голубушина, *ДАН УССР, сер. Б*, 61 (1980).
79. Л. Г. Гришко, В. П. Хиля, М. Ф. Седюко, Д. Литкеи, *Укр. хим. журн.*, **51**, 211 (1985).
80. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, 119 (1979).
81. В. П. Хиля, И. П. Купчевская, А. Л. Казаков, Т. М. Ткачук, Г. М. Голубушина, *ХГС*, 321 (1982).
82. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Т. Л. Давыдкова, *ХГС*, 892 (1980).
83. В. П. Хиля, Н. В. Горбуленко, В. В. Трачевский, *ДАН УССР, сер. Б*, 117 (1991).
84. Н. В. Горбуленко, Н. Н. Шимко, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, 117 (1991).
85. Н. В. Горбуленко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 464 (1994).
86. Н. В. Горбуленко, С. А. Кирпа, В. П. Хиля, *ХГС*, 29 (1993).
87. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 3 (1999).
88. В. П. Хиля, Н. В. Горбуленко, *Укр. хим. журн.*, **60**, 79 (1994).
89. V. Szabo, J. Borda, L. Losonczí, *Acta Chim. Acad. sci. Hung.*, **97**, 69 (1978).
90. V. Szabo, J. Borda, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **95**, 333 (1977).
91. *The Flavonoids: Advances in Research*, Eds. J. B. Harborne, T. J. Mabry, Chapman and Hall., London; New York, 1982, 744.
92. E. Breitmaier, W. Voelter, *<sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy: Methods and Applications*, 2nd ed., Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1978.
93. Б. В. Иоффе, И. Г. Зенкевич, М. А. Кузнецов, И. Я. Берштейн, *Новые физические и физико-химические методы исследования органических соединений*, Изд-во Ленинград. ун-та, Ленинград, 1984.

Киевский Национальный университет  
им. Тараса Шевченко, Киев 01033  
e-mail: alexish@i.com.ua

Поступило в редакцию 12.04.2001