

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.10.079>

УДК 547.814.5

В.С. Москвіна, І.В. Красилов, В.П. Хиля

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: v.moskvina@gmail.com

Синтез оксимів піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів

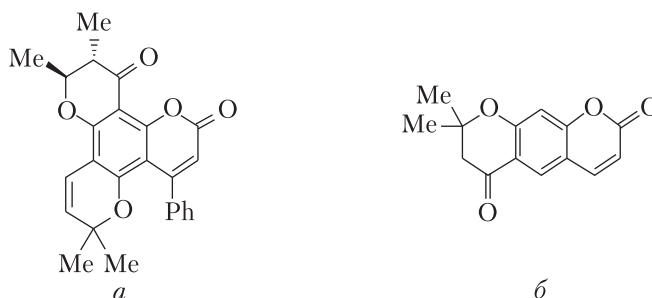
Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю

Розроблено препаративні методики синтезу піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів лінійної будови — синтетичних аналогів природного гравеолону та досліджено їх взаємодію із гідрохлоридом гідроксиламіну. Показано, що реакція проходить селективно з утворенням відповідних оксимів — зручних реагентів із додатковими функціональними групами для проведення подальшої модифікації.

Ключові слова: гравеолон, піранонеофлаволи, спіропіранонеофлаволи, оксими, кумарини.

Відомо, що неофлаволи (4-арилкумарини) як окрема група належать до одного з найважливіших класів оксигеновмісних природних сполук — флавоноїдів, найчастіше зустрічаються у вигляді гідрокси-, метокси-, ацилоксипохідних, а також містять у своїй структурі анельовані до кумаринового циклу фурановий та пірановий гетероцикли [1, 2]. Так, із рослини *Calophyllum inophyllum* [3] вилучений інофілум С (або *транс*-(+)-інофілолід) — інгібітор транскриптази ВІЛ-1 [4] (рисунок, *а*); з рослин *Anethum* та *Petroselinum* виділений гравеолон — потужний фотосенсибілізуючий агент, засіб для лікування депігментації шкіри та псоріазу [5] (рисунок, *б*).

Синтез піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів здійснений нами шляхом добування піранової системи до кумаринової. Раніше вже були отримані піранонеофлаволи лі-



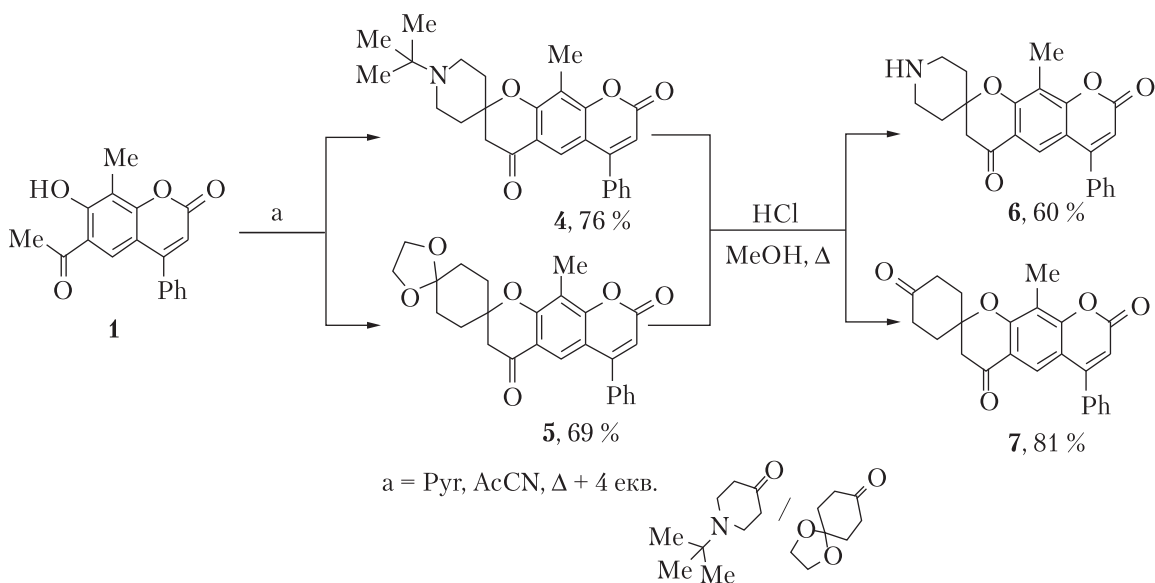
Приклади природних піранокумаринів

© В.С. Москвіна, І.В. Красилов, В.П. Хиля, 2018

ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2018. № 10

79

нійної будови [6, 7] — 8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідропірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (**2**) та 10'-метил-6'-феніл-3'-*H*-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'-діон (**3**) із застосуванням конденсації Каббе *орто*-гідроксіяцетилнеофлавоу **1** з ацетоном та циклогексаноном. У даній роботі нами оптимізована методика синтезу спіропіранонеофлавонів із використанням як карбонільної компоненти 1-(*трет*-бутил)піперидин-4-ону та моноетилен ацеталю 1,4-циклогександіону. Реакція проходила із застосуванням 4 екв. вказаних кетонів та піролідином як основи в ацетонітрилі з утворенням спіропіранонеофлавонів **4** та **5** з виходами 76 та 69 % відповідно.



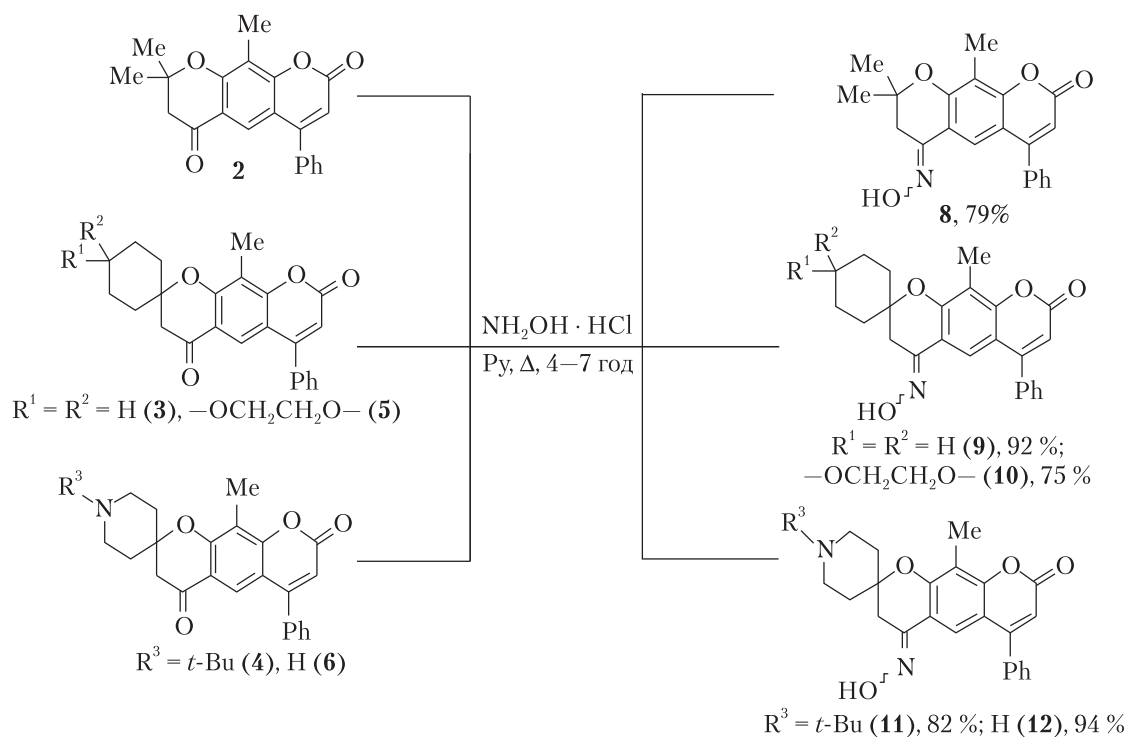
Про утворення сполук **2–5** свідчать дані спектроскопії ^1H ЯМР. Так, для вихідної сполуки **1** — *орто*-гідроксіяцетилнеофлавоу — чітко спостерігається синглет при 12,96 м. ч., який відповідає ОН-групі, а також синглет ацетильної групи при 2,53 м. ч. У спектрах отриманих (спіро)піранонеофлавонів **2–5** вказані сигнали вже не спостерігаються; для отриманих сполук **2–5** наявні двопротонні синглети при 2,56–2,78 м. ч., які відповідають CH_2 -групі піран-4-онового циклу. Для сполуки **2** у спектрі з'являється синглет при 1,38 м. ч. від метильних груп, для сполуки **3** з'являється набір мультиплетів при 1,33, 1,55 та 1,96 м. ч., що відповідає спіроциклогексановому циклу. В спектрі сполуки **4** наявний синглет при 1,42 м. ч. від *трет*-бутилового фрагмента. Сполука **5** в ^1H ЯМР спектрі має три мультиплети від циклогексанового фрагмента при 1,57–2,02 м. ч. та сигнал у вигляді синглету при 3,90 м. ч. від $-\text{CH}_2-$ діоксоланового фрагмента. Також у спектрах ^{13}C ЯМР сполук **2–5** є сигнали при 80,1–80,9 м. ч., які відповідають четвертинному атому карбону спіропіранонової системи.

У результаті кислотного гідролізу сполук **4** та **5** у спиртовому розчині з додаванням хлороводневої кислоти отримано сполуки **6** та **7** відповідно, які містять у своїй структурі додаткові реакційні центри, корисні для подальшої модифікації. Про утворення сполуки **6** свідчать два сигнали в ^1H ЯМР спектрі при 3,25 та 2,14 м. ч., характерні для $-\text{CH}_2-$ піперидинового фрагмента, а сигнал від $-\text{NH}-$ знаходиться при 9,59 м. ч. Про утворення сполуки **7** свідчить відсутність сигналів у ^1H ЯМР спектрі від $-\text{CH}_2-$ груп діоксоланового

фрагмента, а мультиплети від циклогексанового фрагмента знаходяться в більш слабкому полі — в області 2,11–2,35 м. ч.

З літературних джерел відомо, що проведення структурної модифікації піранокумаринової системи мало досліджувалося, незважаючи на перспективність даної гетероциклическої системи з хімічної точки зору. З іншого боку, взаємодія кумаринів з нуклеофільними реагентами може проходити з розкриттям кумаринової системи [8]. Тому цікаво було б дослідити насамперед поведінку отриманих нами піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів у реакціях з гідрогенхлоридом гідроксиламіну як нуклеофільного реагенту.

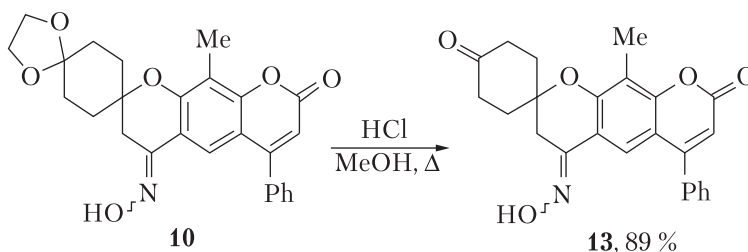
Нами досліджено взаємодію піранонеофлавону **2** з гідрогенхлоридом гідроксиламіну в спиртовому розчині. Виявилось, що у разі тривалого нагрівання вихідних сполук із застосуванням великого надлишку нуклеофільного реагенту взаємодія не відбувалася — був виділений вихідний піранокумарин **2**. Наступним кроком було дослідження взаємодії (спіро) піранонеофлавонів з гідрогенхлоридом гідроксиламіну в піридині. Цікаво, що незалежно від кількості гідрогенхлориду гідроксиламіну (3–10 екв.) взаємодія піранонеофлавонів **2–5** відбувалася селективно, виключно по екзоциклическому атому оксигену хроман-4-онового фрагмента, не зачіпаючи екзоциклический атом оксигену бензопіран-2-онової системи. Реакція проходила з 3 екв. гідрогенхлориду гідроксиламіну в піридині при нагріванні та супроводжувалась отриманням виключно оксимів піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів — сполук **8–12** з високими виходами. Слід зазначити, що у разі використання надлишку нуклеофільного реагенту (до 10 екв.) вихід продукту збільшувався до 94 %, а кумаринова система залишалася без змін.



Про цілісність кумаринової системи свідчать наявні в спектрах ^1H ЯМР синглети при 6,12–6,15 м. ч., які є характерними для бензопіран-2-онової системи. Про утворення

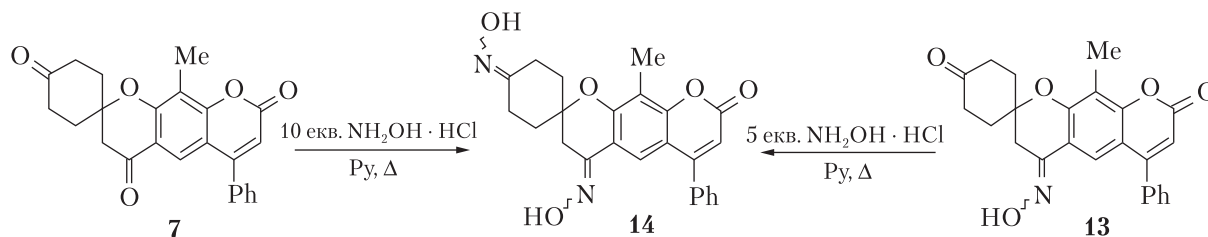
оксимів **8–11** свідчить поява в спектрах ^1H ЯМР сигналів у вигляді синглетів при 11,11–11,28 м. ч., характерних для =NOH групи.

Наступний кислотний гідроліз сполуки **10** в спиртовому розчині з додаванням хлорводневої кислоти супроводжувався утворенням оксиму спіропіранонеофлавону **13** з додатковою карбонільною групою:



Про утворення сполуки **13** свідчить втрата сигналів $-\text{CH}_2-$ груп від оксаланового фрагмента та зміщення сигналів циклогексанового фрагмента в більш слабку область — 1,67–2,14 м. ч.

Подальша взаємодія оксиму спіропіранонеофлавону **13** з гідрогенхлоридом гідроксиламіну в піридині проходила з утворенням сполуки **14** з двома залишками =NOH у своїй структурі. Сполука **14** також отримана нами в одну стадію у результаті нагрівання сполуки **7** з 10 екв. гідрогенхлориду гідроксиламіну в піридині:



Про наявність двох оксимних груп в отриманій сполуці **14** свідчить поява двох уширених синглетів при 11,26 м. ч. та 10,28 м. ч.

Таким чином, в результаті досліджень нами отримано ряд піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів лінійної будови — аналогів природної сполуки гравеолону. Досліджено взаємодію отриманих (спіро)піранонеофлавонів із гідрогенхлоридом гідроксиламіну, яка проходить селективно по екзоциклічному атому кисню піранонового фрагмента. Отримані оксими (спіро)піранонеофлавонів є зручними реагентами із додатковими функціональними групами для проведення подальшої структурної модифікації.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ на пластинках Мерск 60 F_{254} з використанням як елюента системи розчинників $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$, 9 : 1. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР зареєстровані на приладі “Varian Mercury 400”. Температуру плавлення вимірювали, використовуючи високотемпературний мікроскоп Leica Galen III. Використані розчинники очищували та осушували стандартними методами.

6-Ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (1) отриманий за методикою, наведеною в [9].

8,8,10-Триметил-4-феніл-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (2) отриманий за методикою, наведеною в [6, 7].

10'-Метил-6'-феніл-3'H-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-g]-хромен]-4',8'-діон (3) отриманий за методикою, наведеною в [7].

Загальна методика синтезу спіропіранонеофлавонів (сполук 4, 5). Розчин 6-ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-ону (1 екв.) з 4 екв. 1-(трет-бутил)піперидин-4-ону або 1,4-циклогександіон моноетилен ацеталу в ацетонітрилі (50 мл) перемішували при кімнатній температурі; після повного розчинення до розчину додавали 2,5 екв. піролідину та нагрівали реакційну суміш протягом 4–6 год при 100 °С; перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після проходження реакції та охолодження реакційної суміші додавали дистильовану воду (250 мл) і підкисляли розбавленою HCl до слабкокислого рН. Утворений осад відфільтровували і кристалізували з метилового спирту.

1-(Трет-бутил)-10'-метил-6'-феніл-3'H-спіро[піперидин-4,2'-пірано[3,2-g]-хромен]-4',8'-діон (4). Вихід 87 %, брутто-формула $C_{27}H_{29}NO_4$. Т. пл. 228–229 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 1,42 (9H, с, *t*-Bu-), 1,68 (2H, м, CH_2 -3), 1,93 (2H, м, CH_2 -5), 2,37 (3H, с, CH_3 -10'), 2,78 (2H, с, CH_2 -3'), 3,17 (2H, м, CH_2 -2), 3,84 (2H, м, CH_2 -6), 6,22 (1H, с, H-7'), 7,45 (2H, м, 6'-Ph: H-2'', H-6''), 7,56 (3H, м, 6'-Ph: H-3'', H-4'', H-5''), 7,71 (1H, с, H-5'). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 8,8 (CH_3 -10'), 28,5×3 (*t*-Bu-), 40×4 ($(-CH_2)_2N(CH_2)_2-$), 46,8 (C-3'), 79,5 ($-CN-$), 80,1 (C-2'), 113,2 (C-5a), 114,1(C-7'), 114,8 (C-4a), 117,4 (C-10'), 122,9 (C-5'); 130,0×2, 129,5×2, 129,1×2 (C_6H_5 -6'); 153,9 (C-9a), 155,7 (C-6'), 156,8 (C-10a), 159,5 (C-8'), 190,9 (C-4').

(10'-Метил-6'-феніл-3'H-спіро[1,4-діоксаспіро[4,5]декан[3,2-g]хромен]-4',8'-діон (5). Вихід 87 %, брутто-формула $C_{26}H_{24}O_6$. Т. пл. 222–223 °С, M/Z, %: [433], 99 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 1,57–2,02 (8H, м, $(-CH_2)_4-$), 2,36 (3H, с, CH_3 -10'), 2,56 (2H, с, CH_2 -3'), 3,90 (4H, с, $-OCH_2CH_2O-$), 6,23 (1H, с, H-7'), 7,46 (2H, м, 6'-Ph: H-2'', H-6''), 7,57 (3H, м, 6'-Ph - H-3'', H-4'', H-5''), 7,71 (1H, с, H-5'). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 8,4 (CH_3 -10'), 32,1×2; 30,4×2 ($(-CH_2)_2-$), 47,1 (C-3'), 64,2×2 ($-OCH_2CH_2O-$), 80,9 (C-2'), 107,3 (C-5a), 112,9 (C-7'), 113,3 (C-4a), 114,7 (C-10'), 123,0 (C-5'); 130,7×2, 129,9×2, 129,2×2 (C_6H_5 -6'); 155,6 (C-6'), 156,9 (C-9a), 159,2 (C-10a), 159,5 (C-8'), 191,1 (C-4').

Загальна методика синтезу сполук 6 та 7. 1 ммоль сполуки 4 або 5 розчиняли в 5 мл метанолу та додавали 1 мл концентрованої соляної кислоти, після чого суміш нагрівали до 50 °С протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші додавали 10 мл води та фільтрували. Утворений осад кристалізували в пропан-2-олі.

10'-Метил-6'-феніл-3'H-спіро[піперидин-4,2'-пірано[3,2-g]хромен]-4',8'-діон (6). Вихід 60 %, брутто-формула $C_{23}H_{21}NO_4$. Т. пл. ≥ 255 °С, M/Z, %: [376], 100 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 2,14 (4H, уш. с, CH_2 -2, CH_2 -6), 2,40 (3H, с, CH_3 -10'), 2,87 (2H, с, CH_2 -3'), 3,25 (4H, м, CH_2 -3, CH_2 -5), 6,23 (1H, с, H-7'), 7,45 (2H, м, 6'-Ph: H-2'', H-6''), 7,56 (3H, м, 6'-Ph: H-3'', H-4'', H-5''), 7,72 (1H, с, H-5'), 9,59 (1H, с, =NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 8,6 (CH_3 -10'), 41,0×2; 30,7×2 ($(-CH_2)_2N(CH_2)_2-$), 46,7 (C-3'), 77,9 (C-2'), 113,1 (C-5a), 113,4 (C-7'), 123,2 (C-5'), 157,1 (C-6'); 130,4×2, 129,8×2, 128,9×2 (C_6H_5 -6'); 114,9 (C-4a), 117,3 (C-10'), 155,7 (C-9a), 158,4 (C-10a), 159,5 (C-8'), 190,3 (C-4').

10'-Метил-6'-феніл-3'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-g]хромен]-4,4',8'-тріон (7). Вихід 81 %, брутто-формула $C_{24}H_{20}O_5$. Т. пл. ≥ 255 °С, М/З, %: [389], 100 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 2,11–2,35 (6H, м, CH $_2$ -2, CH $_2$ -3, CH $_2$ -5), 2,39 (3H, с, CH $_3$ -10'), 2,64 (2H, м, CH $_2$ -6), 2,89 (2H, с, CH $_2$ -3'), 6,25 (1H, с, Н-7'), 7,48 (2H, м, 6'-Ph: Н-2'', Н-6''), 7,58 (3H, м, 6'-Ph: Н-3'', Н-4'', Н-5''), 7,74 (1H, с, Н-5'), Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 8,4 (CH $_3$ -10'), 36,4×2; 34,6×2 ((-CH $_2$) $_2$ CO(CH $_2$) $_2$ -), 46,4 (C-3'), 80,5 (C-2'), 113,0 (C-5a), 113,5 (C-7'), 114,0 (C-4a), 115,0 (C-10'), 123,0 (C-5'), 156,9 (C-6'), 159,7 (C-8'); 131,0×2, 130,5×2, 129,7×2 (C $_6$ H $_5$ -6'), 159,2 (C-9a), 160,0 (C-10a), 190,1 (C-4'), 209,3 (-CH $_2$) $_2$ CO(CH $_2$) $_2$ -).

Загальна методика синтезу оксимів піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів (сполук 8–12). Розчин сполуки 2–6 (1 екв.) та гідрогенхлориду гідроксиламіну (3 екв.) в піридині перемішували протягом 4–6 год при 110 °С; перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після проходження реакції та охолодження реакційної суміші доливали дистильовану воду (250 мл), потім концентровану оцтову кислоту (25 мл) до слабкого рН. Осад відфільтровували, промивали водою та кристалізували з 2-пропанолу.

6-(Гідроксіміно)-8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2(6H)-он (8). Вихід 79 %, брутто-формула $C_{21}H_{19}NO_4$. Т. пл. 249–250 °С, М/З, %: [350], 94 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 1,39 (6H, с, 2×Me-2'), 2,27 (3H, с, CH $_3$ -10'), 2,78 (2H, с, CH $_2$ -3'), 6,12 (1H, с, Н-7'), 7,46 (2H, м, 4-Ph: Н-2', Н-6'), 7,54 (3H, м, 4-Ph: Н-3', Н-4', Н-5'), 7,73 (1H, с, Н-5), 11,14 (1H, с, NOH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 8,6 (CH $_3$ -10'), 27,2×2 (CH $_3$ -8), 33,5 (C-7), 77,5 (C-8), 112,3 (C-4a), 112,9 (C-3), 113,9 (C-5a), 119,2 (C-5); 130,6×2, 130,0×2, 129,4×2 (C $_6$ H $_5$ -4); 146,6 (C-6), 153,6 (C-10a), 155,3 (C-4), 156,3 (C-9a), 160,2 (C-2).

4'-(Гідроксіміно)-10'-метил-6'-феніл-3'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-g]хромен]-8'(4'Н)-он (9). Вихід 93 %, брутто-формула $C_{24}H_{23}NO_4$. Т. пл. 126–127 °С, М/З, %: [390], 92 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 1,32–1,90 (10H, м, -(CH $_2$) $_5$ -), 2,34 (3H, с, CH $_3$ -10'), 2,78 (2H, с, CH $_2$ -3'), 6,12 (1H, с, Н-7'), 7,46 (2H, м, 6'-Ph: Н-2'', Н-6''), 7,54 (3H, м, 6'-Ph – Н-3'', Н-4'', Н-5''), 7,71 (1H, с, Н-5'), 11,11 (1H, с, NOH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 8,5 (CH $_3$ -10'), 25,2 (C-3'), 34,6×2; 21,8×2; 26,1 ((CH $_2$) $_5$ -2'), 77,8 (C-2'), 112,1 (C-5a), 112,9 (C-7'), 114,2 (C-4a), 115,8 (C-10'), 119,2 (C-5'); 131,0×2, 130,1×2, 128,9×2 (C $_6$ H $_5$ -6'); 153,5 (C-4'), 154,4 (C-9a), 154,6 (C-6'), 156,1 (C-10a), 159,9 (C-8').

4'-(Гідроксіміно)-10'-метил-6'-феніл-3'Н-спіро[1,4-діоксаспіро[4,5]декан[3,2-g]хромен]-8'-он (10). Вихід 75 %, брутто-формула $C_{23}H_{22}N_2O_4$. Т. пл. 235–236 °С, М/З, %: [448], 90 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 1,56–1,88 (8H, м, CH $_2$ -2, CH $_2$ -3, CH $_2$ -5, CH $_2$ -6), 2,32 (3H, с, CH $_3$ -10'), 2,76 (2H, с, Н-3'), 3,88 (4H, с, -OCH $_2$ CH $_2$ O-), 6,15 (1H, с, Н-7'), 7,45 (2H, м, 6'-Ph – Н-2', Н-6'), 7,54 (3H, м, 6'-Ph : Н-3', Н-4', Н-5'), 7,76 (1H, с, Н-5'), 11,28 (1H, с, NOH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 :CCl $_4$, δ , м. ч.): 8,3 (CH $_3$ -10'), 30,4×2; 25,9×2; (-(-CH $_2$) $_4$ -), 32,6 (C-3'), 64,2×2 (-OCH $_2$ CH $_2$ O-), 77,1 (C-2'), 107,7 (C-5a), 112,4 (C-7'), 113,1 (C-4a), 115,8 (C-10'), 119,2 (C-5'); 129,9×2, 129,3×2, 128,8×2 (C $_6$ H $_5$ -6'), 146,2 (C-4'), 153,5 (C-9a), 154,4 (C-6'), 156,1 (C-10a), 160,1 (C-8').

1-(Трет-бутил)-4'-(гідроксіміно)-10'-метил-6'-феніл-3'Н-спіро[піперидин-4,2'-пірано[3,2-g]хромен]-8'(4'Н)-он (11). Вихід 82 %, брутто-формула $C_{27}H_{30}N_2O_4$. Т. пл.

229–230 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 1,4 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{CN=}$), 1,61 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1,81 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 2,35 (3H, с, CH_3-10'), 2,79 (2H, с, $\text{H-3}'$), 3,17 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ ($\text{y D}_2\text{O}$)), 3,81 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 6,14 (1H, с, $\text{H-7}'$), 7,45 (2H, м, $6'-\text{Ph} - \text{H-2}''$, $\text{H-6}''$), 7,54 (3H, м, $6'-\text{Ph} - \text{H-3}''$, $\text{H-4}''$, $\text{H-5}''$), 7,73 (1H, с, $\text{H-5}'$), 11,23 (1H, с, NOH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 8,5 (CH_3-10'), 28,6 \times 3 ($\text{CH}_3 - t\text{-Bu}$), 32,8 ($\text{C-3}'$), 40 \times 4 ($(-\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$), 76,1 (CN), 79,2 ($\text{C-2}'$), 113,0 ($\text{C-7}'$); 130,8 \times 2, 130,4 \times 2, 129,5 \times 2 ($\text{C}_6\text{H}_5-6'$), 112,6 (C-5a), 114,4 (C-4a), 115,8 ($\text{C-10}'$), 119,0 ($\text{C-5}'$), 153,6 ($\text{C-4}'$), 154,1 (C-9a), 154,3 ($\text{C-6}'$), 155,8 (C-10a), 160,0 ($\text{C-8}'$).

4'-(Гідроксіміно)-10'-метил-6'-феніл-3'Н-спіро[піперидин-4,2'-пірано[3,2-*g*]-хромен]-8'(4'Н)-он (12). Вихід 94 %, брутто-формула $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Т. пл. 165–166 °С, M/Z , %: [391], 100 %. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 1,90–2,01 (4H, м, CH_2-2 , CH_2-6), 2,38 (3H, с, CH_3-10'), 2,76 (2H, с, $\text{H-3}'$), 3,22 (4H, м, CH_2-3 , CH_2-5), 6,15 (1H, с, $\text{H-7}'$), 7,45 (2H, м, $6'-\text{Ph}: \text{H-2}''$, $\text{H-6}''$), 7,54 (3H, м, $6'-\text{Ph}: \text{H-3}'$, $\text{H-4}'$, $\text{H-5}'$), 7,73 (1H, с, $\text{H-5}'$), 9,59 (1H, с, NH), 11,28 (1H, с, NOH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 8,7 (CH_3-10'), 32,4 ($\text{C-3}'$), 41,0 \times 4 ($(-\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$), 74,3 ($\text{C-2}'$), 112,8 (C-5a), 113,3 ($\text{C-7}'$), 114,5 (C-4a), 115,7 ($\text{C-10}'$), 119,2 ($\text{C-5}'$); 130,5 \times 2, 130,1 \times 2, 129,4 \times 2 ($\text{C}_6\text{H}_5-6'$); 145,3 ($\text{C-4}'$), 155,9 (C-9a), 153,5 (C-10a), 153,6 ($\text{C-6}'$), 160,0 ($\text{C-8}'$).

4'-(Гідроксіміно)-10'-метил-6'-феніл-3'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]-хромен]-4,8'(4'Н)-діон (13). 1 ммоль сполуки **10** розчиняли в 5 мл пропан-2-олу та додавали 5 мл концентрованої соляної кислоти, після чого суміш нагрівали до 50 °С протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші додавали 10 мл води та фільтрували. Утворений осад кристалізували в пропан-2-олі. Вихід 89 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 1,67–2,14 (8H, м, $(-\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$), 2,39 (3H, с, CH_3-10'), 2,86 (2H, с, CH_2-3'), 6,22 (1H, с, $\text{H-7}'$), 7,45 (2H, м, $6'-\text{Ph} - \text{H-2}''$, $\text{H-6}''$), 7,54 (3H, м, $6'-\text{Ph} - \text{H-3}''$, $\text{H-4}''$, $\text{H-5}''$), 7,76 (1H, с, $\text{H-5}'$), 11,26 (1H, с, NOH-6).

4,4'-Біс(гідроксіміно)-10'-метил-6'-феніл-3'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]-хромен]-8'(4'Н)-он (14). Розчин сполуки **6** (1 екв.) та гідроксиламінідхлориду (10 екв.) у піридині перемішували протягом 6 год при 110 °С. Після охолодження доливали воду (250 мл), потім концентровану оцтову кислоту (50 мл) до слабкокислої реакції лакмусового папірця. Осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували з 2-пропанолу. Вихід 49 %, брутто-формула $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 , δ , м. ч.): 1,69–2,24 (8H, м, $(-\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$), 2,36 (3H, с, CH_3-10'), 2,82 (2H, с, CH_2-3'), 6,16 (1H, с, $\text{H-7}'$), 7,48 (2H, м, $6'-\text{Ph} - \text{H-2}''$, $\text{H-6}''$), 7,56 (3H, м, $6'-\text{Ph} - \text{H-3}''$, $\text{H-4}''$, $\text{H-5}''$), 7,77 (1H, с, $\text{H-5}'$), 10,28 (1H, с, $\text{NOH-4}'$), 11,26 (1H, с, NOH-4).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Murray R.D.H., Mendez J., Brown S. A. The natural coumarins: occurrence, chemistry and biochemistry. Chichester: Wiley, 1982. 702 p.
- Garazd M.M., Garazd Ya.L., Khilya V.P. Neoflavones. 1. Distribution in nature, biological properties. *Chem. Nat. Compd.* 2003. **39**, Iss. 1. P. 54–121. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1024140915526>
- Kawazu K., Ohigashi H., Mitsui T. The piscicidal constituents of *Calophyllum inophyllum* Linn. *Tetrahedron Lett.* 1969. **9**, № 19. P. 2383–2385. doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61999-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61999-8)
- Patil A.D., Freyer A.J., Eggleston D.S., Haliwanger R.C., Bean M.F., Taylor P.B., Caranfa M.J., Breen A.L., Bartus H.R., Johnson R.K., Hertzberg R.P., Westley J.W. The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse

- transcriptase isolated from the Malaysian tree, calophyllum inophyllum linn. *J. Med. Chem.* 1993. **36**, Iss. 26. P. 4131–4138. doi: <https://doi.org/10.1021/jm00078a001>
5. Tietjen K.G., Hunkler D., Matern U. Differential response of cultured parsley cells to elicitors from two non-pathogenic strains of fungi. 1. Identification of induced products as coumarin derivatives. *Eur. J. Biochem.* 1983. **131**, № 2. P. 401–407. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1983.tb07277.x>
 6. Moskvina V.S., Turov O.V., Khilya V.P., Garazd M.M., Groth U. Synthesis and NMR spectroscopy investigations of functionalized 8,8,10-trimethyl-4-phenyl-7,8-dihydro-2*H*,6*H*-pyrano[3,2-*g*]chromene-2,6-diones and their spirothiadiazole derivatives. *Monatsh. Chem.* 2008. **139**, Iss. 11. P. 1391–1396. doi: <https://doi.org/10.1007/s00706-008-0934-0>
 7. Москвіна В.С., Масіч Д.Ю., Хиля В.П. Піранонеофлавоноїди: синтез та структура. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2014. № 12. С. 122–127. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2014.12.122>
 8. Giannella M., Gualtieri F., Stein L.M. On the reaction between coumarins and hydroxylamine. *J. Heterocycl. Chem.* 1971. **8**, № 3. P. 397–403. doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570080308>
 9. Moskvina V.S., Khilya V.P. Synthesis of pyrano [2,3-*f*]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-*g*]chromene-2,8-diones on the basis of *o*-hydroxyformyl(acyl) neoflavonoids. *Chem. Nat. Compd.*, 2008. **44**, № 1. P. 16–23. doi: <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0006-z>

Надійшло до редакції 06.07.2018

REFERENCES:

1. Murray, R. D. H., Mendez, J. & Brown, S. A. (1982). The natural coumarins: occurrence, chemistry and biochemistry. Chichester: John Wiley and Sons.
2. Garazd, M. M., Garazd, Ya. L. & Khilya, V. P. (2003). Neoflavones. 1. Distribution in nature, biological properties. *Chem. Nat. Compd.*, 39, Iss.1, pp. 54-121. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1024140915526>
3. Kawazu, K., Ohigashi, H. & Mitsui, T. (1969). The piscidal constituents of *Calophyllum inophyllum* Linn. *Tetrahedron Lett.*, 9, No. 19, pp. 2383-2385. doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61999-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61999-8)
4. Patil, A. D., Freyer, A. J., Eggleston, D. S., Haltiwanger, R. C., Bean, M. F., Taylor, P. B., Caranfa, M. J., Breen, A. L., Bartus, H. R., Johnson, R. K., Hertzberg, R. P. & Westley, J. W. (1993). The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, calophyllum inophyllum linn. *J. Med. Chem.*, 36, Iss. 26, pp. 4131-4138. doi: <https://doi.org/10.1021/jm00078a001>
5. Tietjen, K. G., Hunkler, D. & Matern, U. (1983). Differential response of cultured parsley cells to elicitors from two non-pathogenic strains of fungi. 1. Identification of induced products as coumarin derivatives. *Eur. J. Biochem.*, 131, No. 2, pp. 401-407. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1983.tb07277.x>
6. Moskvina, V. S., Turov, O. V., Khilya, V. P., Garazd, M. M. & Groth, U. (2008). Synthesis and NMR spectroscopy investigations of functionalized 8,8,10-trimethyl-4-phenyl-7,8-dihydro-2*H*,6*H*-pyrano[3,2-*g*]chromene-2,6-diones and their spirothiadiazole derivatives. *Monatsh. Chem.*, 139, Iss. 11, pp. 1391-1396. doi: <https://doi.org/10.1007/s00706-008-0934-0>
7. Moskvina, V. S., Masich, D. Yu. & Khilya, V. P. (2014). Pyranoneoflavonoids: synthesis and structure. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No. 12, pp. 122-127 (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2014.12.122>
8. Giannella, M., Gualtieri, F. & Stein, L. M. (1971). On the Reaction between Coumarins and Hydroxylamine. *J. Heterocycl. Chem.*, 8, No. 3, pp. 397-403. doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570080308>
9. Moskvina, V. S. & Khilya, V. P. (2008). Synthesis of pyrano [2,3-*f*]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-*g*]chromene-2,8-diones on the basis of *o*-hydroxyformyl(acyl) neoflavonoids. *Chem. Nat. Compd.*, 44, No. 1, pp. 16-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0006-z>

Received 06.07.2018

*В.С. Москвина,
И.В. Красилов, В.П. Хиля*

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
E-mail: v.moskvina@gmail.com

СИНТЕЗ ОКСИМОВ ПИРАНОНЕОФЛАВОНОВ И СПИРОПИРАНОНЕОФЛАВОНОВ

Разработаны препаративные методики получения пиранонеофлавонов и спиропиранонеофлавонов линейного строения — синтетических аналогов природного *graveolone*, исследовано их взаимодействие с гидрохлоридом гидроксиламина. Показано, что взаимодействие проходит селективно с образованием соответствующих оксимов — удобных реагентов с дополнительными функциональными группами для проведения последующей модификации.

Ключевые слова: *graveolone, пиранонеофлавоны, спиропиранонеофлавоны, оксимы, кумарины.*

*V.S. Moskvina,
I.V. Krasnylov, V.P. Khilya*

Taras Shevchenko National University of Kiev
E-mail: v.moskvina@gmail.com

SYNTHESIS OF OXIMES OF PYRANONEOFLAVONS AND SPIROPYRANONEOFLAVONS

Preparative procedures for the preparation of pyranoneoflavones and spiropyranoneoflavones of the linear structure, which are synthetic analogs of the natural *graveolone*, are developed, and their interaction with hydroxylamine hydrochloride is investigated. It is shown that the interaction proceeds selectively with the formation of the corresponding oximes, convenient reagents with additional functional groups for a subsequent modification.

Keywords: *graveolone, pyranocoumarins, spiropyranocoumarins, oximes, coumarins.*