

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.04.052>

УДК 547.816.4 + 547.816.8

**І.В. Красилов**, <https://orcid.org/0000-0002-6704-0539>

**В.С. Москвіна**, <https://orcid.org/0000-0001-5556-9147>

**В.П. Хиля**, <https://orcid.org/0000-0001-9438-572X>

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

E-mail: v.moskvina@gmail.com

## Функціоналізація оксимів (спіро)піранокумаринів

*Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю*

*Досліджено шляхи структурної модифікації оксимів піранокумаринів та спіропіранокумаринів — синтетичних аналогів природного гравеолону. Показано, що оксими (спіро)піранокумаринів є зручними реагентами для введення додаткових функціональних груп — аміногрупи, гідроксильної групи, амідоксимного фрагмента — біоізостера карбоксильної функції, а також оксадіазольного циклу. Розроблено препаративні методики алкілювання оксимів (спіро)піранокумаринів і досліджено взаємодію отриманих похідних з первинними алкіламінами, гідроксиламіном та триетилортоформіатом.*

**Ключові слова:** оксим, піранокумарин, спіропіранокумарин, кумарин, модифікація.

Серед вторинних метаболітів, поширених у рослинному світі, широко представлені похідні піранокумаринів — оксигеновмісних гетероциклічних сполук, що містять у своїй структурі кумариновий (бензопіран-2-оновий) та хромановий (хроман-4-оновий) або хроменовий цикли. Особлива увага до піранокумаринів як рослинного, так і синтетичного походження обумовлена тим, що сполуки цього класу виявляють різнопланову біологічну активність і широко використовуються в медичній практиці як протигрибкові, інсектицидні, протиракові, протизапальні, антиоксидантні, антибактеріальні препарати [1]. Також похідні піранокумаринів є зручними проміжними реагентами і знайшли застосування в синтетичній органічній хімії для створення нових біологічно активних сполук та функціональних матеріалів [2]. Раніше нами було отримано піранокумарини та спіропіранокумарини — синтетичні аналоги природного *гравеолону*, досліджено їх будову і визначено межі застосування в синтетичній органічній хімії [3—5]. Попередні дослідження показали, що цілеспрямована структурна модифікація шляхом введення

Ц и т у в а н н я: Красилов І.В., Москвіна В.С., Хиля В.П. Функціоналізація оксимів (спіро)піранокумаринів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 4. С. 52—59. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.04.052>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

фармакофорних груп та гетероциклічних замісників до піранокумаринів є перспективним напрямом. Так, зокрема, одним із зручних шляхів модифікації сполук цього ряду є отримання оксимів, гідразонів, тіосемікарбазонів за екзоциклічним атомом оксигену при С-6 [3]. Важливо, що оксими є цінними реакційноздатними будівельними блоками [6, 7], які використовуються в різноманітних синтетичних методологіях для створення функціональних матеріалів і лікарських засобів з широким спектром дії [8, 9].

Мета дослідження — вивчення шляхів структурної модифікації оксимів піранокумарину **1** та спіропіранокумарину **2** для введення додаткових функціональних груп, корисних для потреб синтетичної органічної та медичної хімії.

Оскільки оксими з *O*-алкільними замісниками є найкращими реагентами для створення нових сполук для потреб медичної галузі [9], ми насамперед досліджували реакції алкілювання вихідних оксимів **1** та **2**, використовуючи як алкілювальні реагенти епіхлоргідрин (**3**) та хлороацетонітрил (**4**) (схема 1). Так, у результаті кип'ятіння оксимів **1** та **2** з епіхлоргідрином (**3**; 3 екв.) в ацетонітрилі з використанням  $K_2CO_3$  (2 екв.) як основи було отримано продукти **5** та **6** з виходом 86 та 91 % відповідно. Алкілювання оксимів **1** та **2** за допомогою хлороацетонітрилу (**4**; 2 екв.) проходило за цих самих умов і завершувалося утворенням *O*-ацетонітрилоксимів **7** та **8** з виходом 88 та 82 % відповідно.

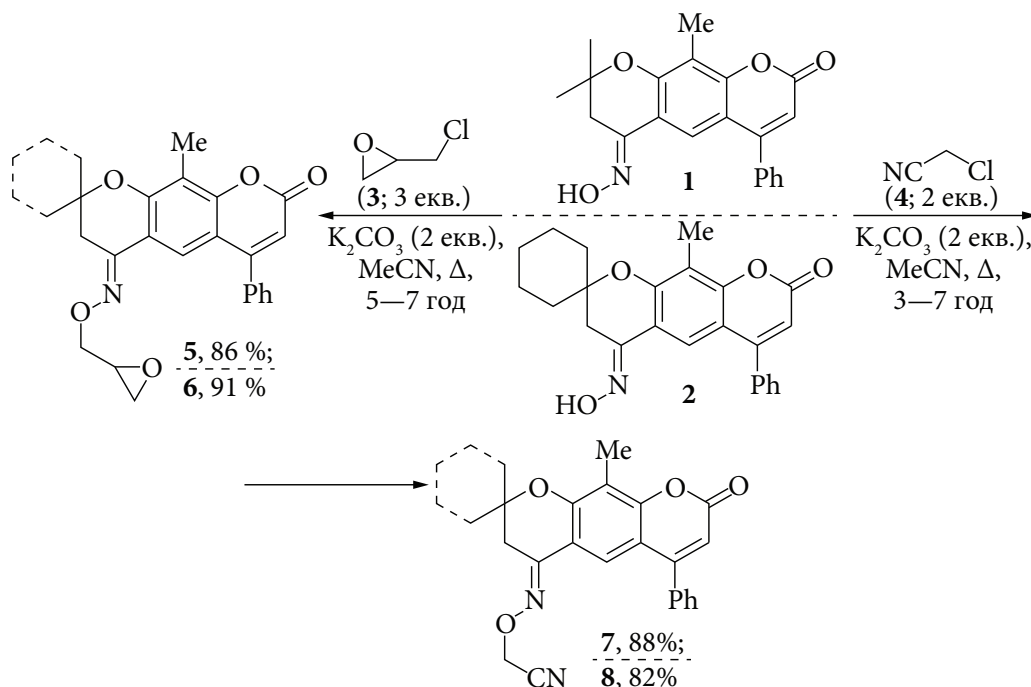


Схема 1

Подальша взаємодія продуктів **5** і **6** з первинними алкіламінами — *n*-пропіламіном (**9a**), *i*-пропіламіном (**9b**) та етаноламіном (**9c**) супроводжувалася розкриттям оксиранового циклу і завершувалася утворенням аміноспиртів **10a—c** та **11a—c**; при цьому реакція була успішною в разі застосування надлишку аміну (до 5 екв.) і проходила без іншого розчинника (схема 2).

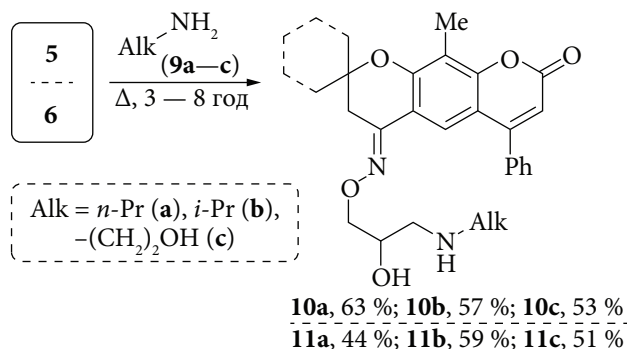


Схема 2

У результаті взаємодії *O*-ацетонітрилоксимів **7** та **8** з гідроксиламіном у метанолі в присутності гідрокарбонату натрію отримано відповідні амідоксими **12** та **13** з виходом 83 і 77 % відповідно (схема 3). У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР цих амідоксимів спостерігаються сигнали, характерні для амідоксимного угруповання — синглети в області 5,19 м. ч. (NH<sub>2</sub>) та 9,17 м. ч. (OH), що зникають у разі додавання D<sub>2</sub>O до зразків. Зазначимо, що введення амідоксимної групи – біоізостера карбоксильної функції, є важливим завданням для створення нових лікарських препаратів [10].

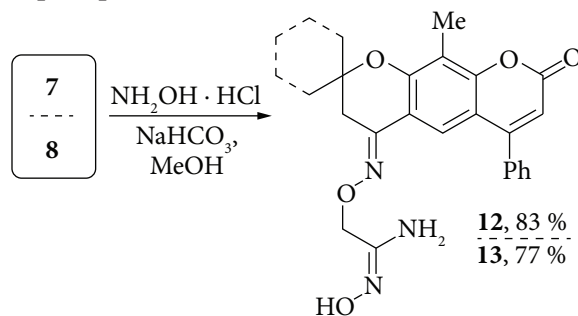


Схема 3

Додатково, отримані амідоксими були використані нами для добудови 1,2,4-оксадіазольного циклу. Під час кип'ятіння амідоксиму **12** з триетилортоформіатом відбувалася циклізація з утворенням піранокумарину **14** з оксадіазольним фрагментом (схема 4). У результаті циклізації амідоксиму **12** з ацетилхлоридом у піридині відбувалося ацетилювання за атомом оксигену амідоксимної групи і реакція завершувалася утворенням лише ацетату **15** (див. схему 4).

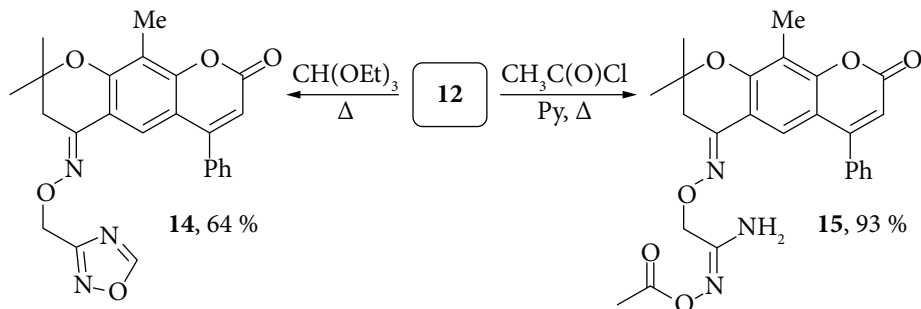


Схема 4

Імовірно, ацетилювання гідроксильної групи обумовлено будовою вихідного амідоксиму **12**, в якому переважає саме *E*-конформація, і внаслідок стеричного напруження реакція циклізації є ускладненою. Також виявилось, що у випадку амідоксиму **13** циклізація як з триетилортоформіатом, так і з ацетилхлоридом не відбувалася за жодних умов (використовували надлишок реагентів за довготривалого кип'ятіння реакційної суміші).

Отже, у результаті дослідження шляхів структурної модифікації оксимів піранокумарину та спіропіранокумарину розроблено препаративні методики синтезу набору функціоналізованих похідних (спіро)піранокумаринів з додатковими функціональними групами ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ) та оксадіазольним циклом — важливих продуктів для створення нових лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів.

**Експериментальна частина.** Контроль за чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках “Silufol UV-254” з використанням як елюенту системи розчинників  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$ , 9 : 1. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєстрували на приладі “Varian Mercury 400” з використанням сигналу залишкового розчинника DMSO як внутрішнього стандарту. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Мас-спектри реєстрували на приладі “Agilent 1100 Series LC/MSD” з хімічною іонізацією (CI).

Оксим 8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діону (**1**) синтезовано за методикою, наведеною в роботі [3], оксим 10'-метил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діону (**2**) — за методикою, описаною в роботі [5].

**Загальна методика алкілювання оксимів.** До розчину оксиму **1** або **2** (0,5 ммоль) у безводному ацетонітрилі додавали свіжопрожарений і розтертий у ступці  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 екв.) та епіхлоргідрин (**3**; 3 екв.) або хлороацетонітрил (**4**; 2 екв.). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 3—7 год (контроль ТШХ). Охолоджували, додавали воду (250 мл) і підкислювали розведеною хлороводневою кислотою до рН 2, утворений осад фільтрували та кристалізували з метанолу.

8,8,10-Триметил-6-((оксиран-2-іл-метокси)іміно)-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2-он (**5**). Вихід 86 %.  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ .  $T_{\text{пл}}$  196—197 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,39 (6H, с,  $2\times\text{CH}_3$ ), 2,31 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,93 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 3,36 (1H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,63 (1H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,91 (1H, м,  $-\text{CH}-$ ), 4,18 (2H, м,  $-\text{OCH}_2-$ ), 6,13 (1H, с, 3-Н), 7,51 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,62 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 7,83 (1H, с, 5-Н). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 406 [ $\text{M}^+$ ] (100).

10'-Метил-4'-((оксиран-2-іл-метил)іміно)-6'-феніл-3',4'-дигідро-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-8'-он (**6**). Вихід 91 %.  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ .  $T_{\text{пл}}$  199 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,43—1,86 (10H, м,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 2,32 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,91 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 3,34 (1H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,61 (1H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,93 (1H, м,  $-\text{CH}-$ ), 4,21 (2H, м,  $-\text{OCH}_2-$ ), 6,15 (1H, с, 3-Н), 7,49 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,61 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 7,78 (1H, с, 5-Н). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 446 [ $\text{M}^+$ ] (100).

(((8,8,10-Триметил-2-оксо-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-6-іліден)аміно)окси)ацетонітрил (**7**). Вихід 88 %.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ .  $T_{\text{пл}}$  210 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,41 (6H, с,  $2\times\text{CH}_3$ ), 2,27 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,86 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ),

4,91 (2H, с, —OCH<sub>2</sub>—), 6,19 (1H, с, 3-H), 7,50 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,61 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 7,81 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 389 [ $M^+$ ] (100).

((10'-Метил-8'-оксо-6'-феніл-8'-Н-спіро(циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]-хромен)-4'(3'Н)-іліден)аміно)окси)ацетонітрил (**8**). Вихід 82 %. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.  $T_{\text{пл}}$  159—160 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, δ, м. ч., J, Гц): 1,36—1,83 (10H, м, —(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—), 2,31 (3H, с, 10-CH<sub>3</sub>), 2,84 (2H, с, 7-CH<sub>2</sub>), 4,86 (2H, с, —OCH<sub>2</sub>—), 6,20 (1H, с, 3-H), 7,48 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,57 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 7,81 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 446 [ $M^+$ ] (100).

**Загальна методика взаємодії сполук 5,6 з первинними амінами.** До продукту 5 або 6 (1 екв.) додавали відповідний амін — *n*-пропіламін, *i*-пропіламін, моноетаноламін — до 5 екв. і кип'ятили суміш з дефлегматором впродовж 3—8 год (контроль ТШХ). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, залишки аміну випаровували. Маслоподібний залишок розчиняли в CHCl<sub>3</sub>, промивали водою (двічі по 25 мл); відділяли і збирали органічну фазу, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> б/в, фільтрували та випаровували.

6-((2-Гідрокси-3-(пропіламіно)пропокси)іміно)-8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2-он (**10a**). Вихід 63 %. C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.  $T_{\text{пл}}$  163 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, δ, м. ч., J, Гц): 0,91 (3H, т, —CH<sub>3</sub>), 1,39 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 1,40 (6H, с, 2×CH<sub>3</sub>), 2,18 (3H, с, 10-CH<sub>3</sub>), 2,53 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,81 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,93 (2H, с, 7-CH<sub>2</sub>), 3,65 (1H, м, —CH—), 3,86 (2H, м, —OCH<sub>2</sub>—), 4,11 (1H, м, —NH—), 5,62 (1H, с, OH), 6,22 (1H, с, 3-H), 7,34 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,56 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 8,01 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 465 [ $M^+$ ] (100).

6-((2-Гідрокси-3-(ізопропіламіно)пропокси)іміно)-8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2-он (**10b**). Вихід 57 %. C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.  $T_{\text{пл}}$  157 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, δ, м. ч., J, Гц): 0,97 (6H, т, 2×CH<sub>3</sub>), 1,41 (6H, с, 2×CH<sub>3</sub>), 2,19 (3H, с, 10-CH<sub>3</sub>), 2,53 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,83 (1H, м, —CH—), 2,96 (2H, с, 7-CH<sub>2</sub>), 3,54 (1H, м, —CH—), 3,78 (2H, м, —OCH<sub>2</sub>—), 4,81 (1H, м, —NH—), 5,43 (1H, с, OH), 6,21 (1H, с, 3-H), 7,33 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,54 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 8,02 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 465 [ $M^+$ ] (100).

6-((2-Гідрокси-3-((2-гідроксіетил)аміно)пропокси)іміно)-8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2-он (**10c**). Вихід 53 %. C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.  $T_{\text{пл}}$  148 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, δ, м. ч., J, Гц): 1,36 (6H, с, 2×CH<sub>3</sub>), 2,19 (3H, с, 10-CH<sub>3</sub>), 2,62 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,83 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 3,46 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,98 (2H, с, 7-CH<sub>2</sub>), 3,56 (1H, м, —CH—), 3,79 (2H, м, —OCH<sub>2</sub>—), 4,91 (1H, уш. с., OH), 5,72 (2H, уш. с., OH, NH), 6,24 (1H, с, 3-H), 7,35 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,54 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 8,06 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 467 [ $M^+$ ] (100).

4'-((2-гідрокси-3-(пропіламіно)пропокси)іміно)-10'-метил-6'-феніл-3',4'-дигідро-8'Н-спіро(циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен)-8'-он (**11a**). Вихід 44 %. C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.  $T_{\text{пл}}$  153 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, δ, м. ч., J, Гц): 0,93 (3H, т, CH<sub>3</sub>), 1,24 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 1,47—1,56 (10H, м, —(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—), 2,19 (3H, с, 10-CH<sub>3</sub>), 2,52 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,79 (2H, м, —CH<sub>2</sub>—), 2,94 (2H, с, 7-CH<sub>2</sub>), 3,69 (1H, м, —CH—), 3,97 (2H, м, —OCH<sub>2</sub>—), 4,10 (1H, м, —NH—), 5,61 (1H, с, OH), 6,12 (1H, с, 3-H), 7,43 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7,54 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 7,73 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 506 [ $MH^+$ ] (100).

4'-((2-гідрокси-3-(ізопропіламіно)пропокси)іміно)-10'-метил-6'-феніл-3',4'-дигідро-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-8'-он (**11b**). Вихід 59 %. C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.  $T_{\text{пл}}$  148 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, δ, м. ч., J, Гц): 0,98 (6H, т, 2×CH<sub>3</sub>), 1,43—1,57 (10H,

м,  $-(\text{CH}_2)_5-$ , 2,17 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,54 (2H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,77 (1H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,98 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 3,63 (1H, м,  $-\text{CH}-$ ), 3,87 (2H, м,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4,23 (1H, м,  $-\text{NH}-$ ), 5,51 (1H, с, OH), 6,16 (1H, с, 3-H), 7,42 (2H, м, H-2', H-6'), 7,56 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 8,05 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 505 [ $\text{M}^+$ ] (100).

4'-((2-Гідрокси-3-((2-гідроксіетил)аміно)пропокс)іміно)-10'-метил-6'-феніл-3',4'-дигідро-8'H-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-g]хромен]-8'-он (**11с**). Вихід 81 %.  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ .  $T_{\text{пл}}$  143 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,33—1,76 (10H, м,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 2,27 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,61 (2H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,82 (2H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,89 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 3,48 (2H, м,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,54 (1H, м,  $-\text{CH}-$ ), 3,76 (2H, м,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4,87 (1H, уш. с., OH), 5,48—5,76 (2H, уш. с., OH, NH), 6,21 (1H, с, 3-H), 7,43 (2H, м, H-2', H-6'), 7,59 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7,94 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 508 [ $\text{MH}^+$ ] (100).

**Загальна методика отримання амідоксимів 12 та 13.** До розчину ацетонітрилу 7 або **8** (1 екв.) в EtOH (20 мл) додавали свіжоприготований розчин гідрохлориду гідроксиламіну (2 екв.) та  $\text{NaHCO}_3$  (2 екв.) в мінімальній кількості  $\text{H}_2\text{O}$  і кип'ятили суміш зі зворотним холодильником впродовж 4—6 год (контроль ТШХ). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випаровували. До залишку доливали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) і фільтрували осад.

N'-Гідрокси-2-(((8,8,10-триметил-2-оксо-4-феніл-7,8-дигідро-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-6-іліден)аміно)окси)ацетімідамід (**12**). Вихід 83 %.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ .  $T_{\text{пл}}$  230 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,38 (6H, с, 2 $\times$  $\text{CH}_3$ ), 2,26 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,88 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 4,40 (2H, с,  $-\text{OCH}_2-$ ), 5,20 (1H, уш. с.,  $\text{NH}_2$ ), 6,16 (1H, с, 3-H), 7,49 (2H, м, H-2', H-6'), 7,56 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7,78 (1H, с, 5-H), 9,18 (1H, с, OH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 422 [ $\text{M}^+$ ] (98,95 %).

N'-Гідрокси-2-(((10'-метил-8'-оксо-6'-феніл-8'H-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-g]хромен]-4'(3'H)-іліден)аміно)окси)ацетімідамід (**13**). Вихід 77 %.  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ .  $T_{\text{пл}}$  218—220 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,29—1,91 (10H, м,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ), 2,34 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,83 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 4,41 (2H, с,  $-\text{OCH}_2-$ ), 5,19 (2H, уш. с.,  $\text{NH}_2$ ), 6,19 (1H, с, 3-H), 7,49 (2H, м, H-2', H-6'), 7,58 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7,78 (1H, с, 5-H), 9,17 (1H, с, OH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 462 [ $\text{M}^+$ ] (98,96 %).

6-(((1,2,4-Оксадіазол-3-іл)метокси)іміно)-8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-2-он (**14**). Амідоксим **12** (1 екв.) розчиняли в триетилортоформіаті (5 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 6 год (контроль ТШХ). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випаровували. Залишок кристалізували з пропан-2-олу і фільтрували осад.

Вихід 64 %.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ .  $T_{\text{пл}}$  177—178 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,41 (6H, с, 2 $\times$  $\text{CH}_3$ ), 2,26 (3H, с, 10- $\text{CH}_3$ ), 2,87 (2H, с, 7- $\text{CH}_2$ ), 5,21 (2H, с,  $-\text{OCH}_2-$ ), 6,17 (1H, с, 3-H), 7,46 (2H, м, H-2', H-6'), 7,57 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7,83 (1H, с, 5-H), 9,49 (1H, с, CH-Nет). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 432 [ $\text{M}^+$ ] (98,79 %).

N'-Ацетокси-2-(((8,8,10-триметил-2-оксо-4-феніл-7,8-дигідро-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-6-іліден)аміно)окси)ацетімідамід (**15**). Амідоксим **12** (1 екв.) розчиняли в піридині (5 мл), додавали хлорангідрид оцтової кислоти (3—6 екв.) і кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 6—9 год (контроль ТШХ). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випаровували. До залишку доливали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) та фільтрували осад.

Вихід 93 %.  $C_{25}H_{25}N_3O_6$ .  $T_{пл}$  165—166 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6-CCl_4$ ,  $\delta$ , м. ч., J, Гц): 1,43 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ), 2,06 (3H, с,  $CH_3$ ), 2,26 (3H, с,  $10-CH_3$ ), 2,92 (2H, с,  $7-CH_2$ ), 4,49 (2H, с,  $-OCH_2-$ ), 6,17 (1H, с, 3-H), 6,27 (2H, с,  $NH_2$ ), 7,48 (2H, м, H-2', H-6'), 7,54 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7,78 (1H, с, 5-H). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 465 [ $MH^+$ ] (100).

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Beena, K.P., Pooja, G.S. A review on pyranocoumarins and its biological importance. *Asian J. Research Chem.* 2022. **15**, № 2. P. 176—181. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2022.00030>
2. Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem. Rev.* 2003. **103**, № 3. P. 893—930. <https://doi.org/10.1021/cr020033s>
3. Moskvina V.S., Turov O.V., Khilya V.P., Garazd M.M., Groth U.M. Synthesis and NMR spectroscopy investigations of functionalized 8,8,10-trimethyl-4-phenyl-7,8-dihydro-2H,6H-pyrano[3,2-g]chromene-2,6-diones and their spirothiadiazole derivatives. *Monatsh. Chem.* 2008. **139**, № 11. P. 1391—1396. <https://doi.org/10.1007/s00706-008-0934-0>
4. Москвіна В.С., Масіч Д.Ю., Хиля В.П. Піранонеофлавоноїди: синтез та структура. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2014. № 12. С. 122—127. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2014.12.122>
5. Москвіна В.С., Красилов І.В., Хиля В.П. Синтез оксимів піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2018. № 10. С. 79—87. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.10.079>
6. Rykaczewski K.A., Wearing E.R., Blackmun D.E., Schindler C.S. Reactivity of oximes for diverse methodologies and synthetic applications. *Nat. Synth.* 2022. № 1. P. 24—36. <https://doi.org/10.1038/s44160-021-00007-y>
7. Surowiak A.K., Lochyński S., Strub D.J. Unsubstituted oximes as potential therapeutic agents. *Symmetry.* 2020. **12**. 575. <https://doi.org/10.3390/sym12040575>
8. Dhuguru J., Zviagin E., Skouta R. FDA-approved oximes and their significance in medicinal chemistry. *Pharmaceuticals.* 2022. **15**, № 1. 66. <https://doi.org/10.3390/ph15010066>
9. Mirjafary Z., Abdoli M., Saeidian H., Boroon S., Kakanejadifard A. Oxime ethers as versatile precursors in organic synthesis: a review. *RSC Adv.* 2015. **5**. P. 79361—79384. <https://doi.org/10.1039/C5RA15299B>
10. Sahyoun T., Arrault A., Schneider R. Amidoximes and oximes: synthesis, structure, and their key role as NO donors. *Molecules.* 2019. **24**. 2470. <https://doi.org/10.3390/molecules24132470>

Надійшло до редакції 08.02.2023

#### REFERENCES

1. Beena, K. P. & Pooja, G. S. (2022). A review on pyranocoumarins and its biological importance. *Asian J. Research Chem.*, 15, No. 2, pp. 176-181. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2022.00030>
2. Horton, D. A., Bourne, A. G. & Smythe, M. L. (2003). The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem. Rev.*, 103, No. 3, pp. 893-930. <https://doi.org/10.1021/cr020033s>
3. Moskvina, V. S., Turov, O. V., Khilya, V. P., Garazd, M. M. & Groth, U. M. (2008). Synthesis and NMR spectroscopy investigations of functionalized 8,8,10-trimethyl-4-phenyl-7,8-dihydro-2H,6H-pyrano[3,2-g]chromene-2,6-diones and their spirothiadiazole derivatives. *Monatsh. Chem.*, 139, No. 11, pp. 1391-1396. <https://doi.org/10.1007/s00706-008-0934-0>
4. 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). <https://doi.org/10.15407/dopovidi2014.12.122>
5. Moskvina, V. S., Krasyllov, I. V., & Khilya, V. P. (2018). Synthesis of oximes of pyranoneoflavons and spiropyranoneoflavons. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No. 10, pp. 79-87 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.10.079>
6. Rykaczewski, K. A., Wearing, E. R., Blackmun, D. E. & Schindler C. S. (2022). Reactivity of oximes for diverse methodologies and synthetic applications. *Nat. Synth.*, No. 1, pp. 24-36. <https://doi.org/10.1038/s44160-021-00007-y>
7. Surowiak, A. K., Lochyński, S. & Strub, D. J. (2020). Unsubstituted oximes as potential therapeutic agents. *Symmetry*, 12, 575. <https://doi.org/10.3390/sym12040575>

8. Dhuguru, J., Zviagin, E. & Skouta, R. (2022). FDA-approved oximes and their significance in medicinal chemistry. *Pharmaceuticals*, 15, No. 1, 66. <https://doi.org/10.3390/ph15010066>
9. Mirjafary, Z., Abdoli, M., Saeidian, H., Boroon, S. & Kakanejadifard, A. (2015). Oxime ethers as versatile precursors in organic synthesis: a review. *RSC Adv.*, 5, pp. 79361-79384. <https://doi.org/10.1039/C5RA15299B>
10. Sahyoun, T., Arrault, A. & Schneider, R. (2019). Amidoximes and oximes: synthesis, structure, and their key role as NO donors. *Molecules*, 24, 2470. <https://doi.org/10.3390/molecules24132470>

Received 08.02.2023

*I.V. Krasyllov*, <https://orcid.org/0000-0002-6704-0539>

*V.S. Moskvina*, <https://orcid.org/0000-0001-5556-9147>

*V.P. Khilya*, <https://orcid.org/0000-0001-9438-572X>

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

E-mail: [v.moskvina@gmail.com](mailto:v.moskvina@gmail.com)

#### FUNCTIONALIZATION OF OXIMES OF (SPIRO)PYRANOCOUMARINS

This study focuses on the structural modification of oximes of pyranocoumarins and spiropyranocoumarins – synthetic analogues of the naturally occurring compound graveolone. It has been demonstrated that oximes of (spiro)pyranocoumarins serve as convenient reagents for the introduction of additional functional groups, such as amino groups, hydroxyl groups, amidoxime fragments (bioisosteres of carboxyl functions), and oxadiazole rings. Preparative methods for the alkylation of oximes of (spiro)pyranocoumarins were developed, and the interaction of the resulting derivatives with primary alkylamines, hydroxylamine, and triethylorthoformate was investigated.

**Keywords:** *oxime, pyranocoumarin, spiropyranocoumarin, coumarin, modification.*