

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.011>
УДК 547.814.1+547.772.1+547.853.3

К.В. Кукушкіна, <https://orcid.org/0000-0002-9495-9452>

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

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна
E-mail: v.moskvina@gmail.com

Рециклізація 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4H-хромен-4-онів під дією 1,2- та 1,3-N,N-бінуклеофілів

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилею

Досліджено регіоселективність реакцій рециклізації 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4H-хромен-4-онів з метилгідразином як 1,2-N,N-бінуклеофільним і карбонатом гуанідину як 1,3-N,N-бінуклеофільним реагентами. У результаті розроблено і адаптовано методики, що дали можливість синтезувати 3-(2-гідроксіарил)-1-метил-1H-піразоли та 2-аміно-4-(2-гідроксіарил)піримідини з високим виходом. Отримані продукти, які містять функціональні гідрокси-, аміно- та карбоксамідогрупи, є перспективними сполуками для проведення біологічного скринінгу та/або подальшої цільової структурної модифікації з метою конструювання сполук з широким спектром корисних властивостей. Крім того, синтезовані сполуки мають потенціал для вивчення їхніх хелатних та флуоресцентних властивостей.

Ключові слова: хромон, 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4H-хромен-4-он, піразол, піримідин, рециклізація.

Вступ. Хромони (бензопіран-4-они) є відомим і важливим класом оксигеновмісних сполук, широко представленим у рослинному світі [1]. Широкий спектр біологічної активності сполук хромонового ряду, що включає протизапальну, протиракову, антимікробну, антиоксидантну, антидіабетичну, гіпоглікемічну дії, вже тривалий час обумовлює актуальність досліджень їх хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей [2]. Похідні хромонів відзначаються великим синтетичним потенціалом у реакціях рециклізації під дією нуклеофільних реагентів, що дає можливість отримувати різноманітні гетероциклічні сполуки для потреб медичної хімії та агрохімії, зокрема піроли, піразоли, ізоксазоли, піридини, піримідини, 2-амінохромони та ін. [2]. Зокрема, у серії оглядових публікацій узагальнено результати досліджень стосовно реакцій рециклізації з нуклеофільними реагентами 3-формілхромонів [3], 3-нітрохромонів [4], хромон-3-карбонітрилів [5], 3-гетарилхромонів [6]

Ц и т у в а н н я: Кукушкіна К.В., Москвіна В.С. Рециклізація 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4H-хромен-4-онів під дією 1,2-та 1,3-N,N-бінуклеофілів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2024. № 5. С. 11—18. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.011>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2024. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

та конденсованих похідних хромонів [7, 8]. Серед інших функціоналізованих похідних хромонів, що становлять інтерес для хіміків-синтетиків, можна виділити ізофлавононі з карбоксамідною групою, які мають декілька реакційноздатних центрів. У нашій попередній роботі [9] було описано 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4H-хромен-4-оні і досліджено їх взаємодію з гідразин-гідратом та гідроксиламіном як 1,2-*N,N*- та *N,O*-бінуклеофільними реагентами відповідно. Зокрема, взаємодія зазначених ізофлавононів, що містять карбоксамідний фрагмент, з гідразином супроводжувалася розкриттям бензопіран-4-онової (хромонової) системи і завершувалася утворенням відповідних піразолів, а взаємодія з гідроксиламіном спричиняла утворення як ізоксазолів (у разі використання 1,2 екв. гідроксиламіну), так і гідроксамової кислоти (у разі використання 3 екв. гідроксиламіну). Зазначимо, що у випадку піразолів в ^1H ЯМР-спектрах виявлено продукти у двох таутомерних формах. І хоча певні закономірності такої таутомерії для піразолів, отриманих у результаті рециклізації 3-гетарилхромонів, було розглянуто [6], регіоселективність рециклізації ізофлавононів з карбоксамідною групою не досліджувалася.

Метою цього дослідження було вивчення регіоселективності перебігу реакції рециклізації 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4H-хромен-4-онів (**1a–d**) під дією метилгідразину як 1,2-*N,N*-бінуклеофільного реагенту і карбонату гуанідину як 1,3-*N,N*-бінуклеофільного реагенту.

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 CHCl_3 — MeOH , 9 : 1. Спектри ЯМР реєстрували на приладі “Varian Mercury 400” з робочою частотою для ^1H 400 МГц, а для ^{13}C — 100 МГц щодо тетраметилсилану (внутрішній стандарт). Експерименти із застосуванням ядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО) виконано за методикою 2D NOESY з часом змішування 200 мс. Спектри НМВС отримано по 400 інкрементів (32 скани на інкремент) зі спектральним діапазоном для атомів ^1H 4 кГц, а для ^{13}C — 21 кГц; час змішування відповідав $^2J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Дані елементного аналізу, отримані на приладі “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Масспектри реєстрували на приладі “Agilent 1100 LC/MSD” з хімічною іонізацією (CI).

Вихідні 6-метил-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4H-хромен-4-он (**1a**), 6-метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4H-хромен-4-он (**1b**), 7-метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4H-хромен-4-он (**1c**), 7-метокси-8-метил-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4H-хромен-4-он (**1d**) синтезовані за методикою, описаною в роботі [9].

Синтез (2-(3-(2-гідроксиарил)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанонів 2a–d (загальна методика). До розчину відповідних хромен-4-онів **1a–d** (1,0 ммоль) в EtOH (10—15 мл) додавали метилгідразин (1,2—3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1,5—2 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували за зниженого тиску, отриманий залишок суспендували у воді (50 мл), утворений осад відфільтровували і кристалізували з водного EtOH.

(2-(3-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (**2a**). Вихід 92 %. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. $T_{\text{пл}}$ 198—199 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д., J, Гц): 2,43 (1H, с, CH_3), 2,68—2,76 (1H, м, H_{morph}), 3,22—3,38 (1H, м, H_{morph}), 3,52—3,61 (1H, м, H_{morph}), 3,76—3,91 (3H, м, 3 H_{morph}), 3,94 (3H, с, CH_3N), 4,01—4,08 (1H, м, H_{morph}), 4,18—4,25

(1H, м, H_{morph}), 6,96 (1H, д, J = 8,6, H-3'), 7,16 (1H, д, J = 8,6, H-4'), 7,56 (1H, с, H-6'), 7,54—7,63 (2H, м, H_{Ar}), 7,68 (1H, с, H_{pyr}-5), 7,73—7,82 (2H, м, H_{Ar}), 10,58 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м. д.): 22,3 (CH₃), 41,2 (CH₃), 43,8 (CH₂), 46,8 (CH₂), 65,6 (CH₂), 66,3 (CH₂), 116,4, 119,6, 121,3, 121,8, 126,8, 127,3, 128,6, 130,4, 130,9, 131,7, 132,5, 132,9, 133,8, 141,3, 152,8, 168,9. Масспектр, m/z (I_{відн}, %): 378 [MH⁺] (100).

(2-(3-(2-Гідрокси-5-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2b). Вихід 87 %. C₂₂H₂₃N₃O₄. T_{пл} 211—212 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч., J, Гц): 2,64—2,71 (1H, м, H_{morph}), 3,26—3,37 (1H, м, H_{morph}), 3,53—3,62 (1H, м, H_{morph}), 3,78—3,94 (6H, м, CH₃O- та 3H_{morph}), 3,96 (3H, с, CH₃N), 4,03—4,09 (1H, м, H_{morph}), 4,16—4,25 (1H, м, H_{morph}), 6,84 (1H, д, J = 8,6, H-4'), 7,08 (1H, д, J = 8,6, H-3'), 7,28 (1H, с, H-6'), 7,44 (1H, д, J = 7,6, H_{Ar}); 7,61—7,67 (2H, м, H_{Ar}), 7,74 (1H, с, H_{pyr}-5), 7,86 (1H, т, J = 7,6, H_{Ar}), 10,56 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч.): 41,4 (CH₃), 44,7 (CH₂), 46,8 (CH₂), 56,4 (CH₃O), 65,8 (2C, 2 CH₂), 114,3, 116,2, 117,6, 119,6, 121,3, 122,2, 126,6, 127,6, 128,9, 131,3, 131,8, 133,2, 141,6, 148,5, 154,4, 168,8. Масспектр, m/z (I_{відн}, %): 394 [MH⁺] (100).

(2-(3-(2-Гідрокси-4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2c). Вихід 83 %. C₂₂H₂₃N₃O₄. T_{пл} 196—197 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч., J, Гц): 2,66—2,75 (1H, м, H_{morph}), 3,24—3,38 (1H, м, H_{morph}), 3,52—3,64 (1H, м, H_{morph}), 3,77—3,93 (6H, м, CH₃O- та 3H_{morph}), 3,90 (3H, с, CH₃N), 4,04—4,09 (1H, м, H_{morph}), 4,15—4,26 (1H, м, H_{morph}), 6,87 (1H, д, J = 8,6, H-5'), 7,12 (1H, с, H-3'), 7,34 (1H, д, J = 8,6, H-6'), 7,46—7,52 (1H, м, H_{Ar}), 7,65 (1H, с, H_{pyr}-5), 7,71—7,77 (3H, м, H_{Ar}), 10,59 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч.): 41,2 (CH₃), 45,3 (CH₂), 46,7 (CH₂), 56,4 (CH₃O), 66,7 (2C, 2 CH₂), 111,6, 113,5, 115,8, 120,7, 121,1, 126,9, 127,8, 129,1, 131,1, 131,6, 132,7, 133,5, 141,3, 156,4, 163,5, 170,2. Масспектр, m/z (I_{відн}, %): 394 [MH⁺] (100).

(2-(3-(2-Гідрокси-4-метокси-3-метилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл)(морфоліно)метанон (2d). Вихід 92 %. C₂₃H₂₅N₃O₄. T_{пл} 217—218 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч., J, Гц): 2,12 (3H, с, CH₃), 2,73—2,84 (1H, м, H_{morph}), 2,97—3,07 (1H, м, H_{morph}), 3,11—3,22 (1H, м, H_{morph}), 3,34—3,42 (2H, м, 2 H_{morph}), 3,64—3,76 (3H, м, 3 H_{morph}), 3,81 (3H, с, CH₃O), 3,95 (3H, с, CH₃N), 6,87 (1H, д, J = 8,6, H-5'), 7,44 (1H, д, J = 8,6, H-6'), 7,62 (1H, с, H_{pyr}-5), 7,66—7,72 (1H, м, H_{Ar}), 7,76—7,87 (3H, м, H_{Ar}), 10,61 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч.): 9,8 (CH₃), 41,4 (CH₃), 44,6 (CH₂), 46,7 (CH₂), 56,3 (CH₃O), 66,8 (2C, 2 CH₂), 108,3, 112,8, 113,4, 119,6, 122,3, 126,6, 127,8, 128,8, 130,1, 130,7, 131,6, 132,6, 141,3, 154,2, 160,4, 168,6. Масспектр, m/z (I_{відн}, %): 408 [MH⁺] (100).

Синтез 2-(2-аміно-4-(2-гідроксіарил)піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанонів 4a—d (загальна методика). До розчину відповідних хромен-4-онів 1a—d (1,0 ммоль) у сухому диметилформаміді (DMF) (10 мл) додавали карбонат гуанідину (3; 1,1 ммоль) і свіжо-прожарений карбонат калію (1 ммоль). Суміш перемішували за температури 80 °С впродовж 3,5—5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували, залишок заливали водою і підкислювали HCl до pH 6. Утворений осад відфільтровували, промивали водою декілька разів і кристалізували з EtOH.

(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-5-метилфеніл)піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (4a). Вихід 82 %. C₂₂H₂₂N₄O₃. T_{пл} 208—209 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м. ч., J, Гц): 2,45 (1H, с, CH₃), 2,71—2,78 (1H, м, H_{morph}), 3,24—3,36 (1H, м, H_{morph}), 3,53—3,61 (1H, м, H_{morph}), 3,77—3,93 (3H, м, 3 H_{morph}), 4,01—4,06 (1H, м, H_{morph}), 4,19—4,25 (1H, м, H_{morph}), 6,96 (1H, д, J = 8,6, H-3'), 7,13 (1H, д, J = 8,6, H-4'), 7,24 (уш. с, 2H, NH₂), 7,63 (1H, с, H-6'),

7,56—7,65 (2H, м, H_{Ar}), 8,69 (1H, с, H_{pyr} -6), 12,56 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 22,1 (CH_3), 43,6 (CH_2), 46,8 (CH_2), 65,4 (CH_2), 66,5 (CH_2), 116,6, 119,9, 121,1, 121,7, 127,8, 128,7, 130,2, 130,8, 131,4, 131,9, 132,2, 132,9, 149,7, 152,6, 159,8, 163,4, 168,7. Масспектр, m/z ($I_{відн}$, %): 391 [MH^+] (100).

(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (4b). Вихід 77 %. $C_{22}H_{22}N_4O_4$. $T_{пл}$ 222—223 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J , Гц): 2,68—2,75 (1H, м, H_{morph}), 3,28—3,36 (1H, м, H_{morph}), 3,52—3,63 (1H, м, H_{morph}), 3,76—3,93 (6H, м, CH_3O - та $3H_{morph}$), 4,02—4,08 (1H, м, H_{morph}), 4,14—4,23 (1H, м, H_{morph}), 6,81 (1H, д, $J = 8,6$, H-4'), 6,96 (1H, д, $J = 8,6$, H-3'), 7,24 (1H, с, H-6'), 7,32 (уш. с, 2H, NH_2), 7,48 (1H, д, $J = 7,6$, H_{Ar}); 7,68—7,73 (2H, м, H_{Ar}); 7,86 (1H, т, $J = 7,6$, H_{Ar}), 8,68 (1H, с, H_{pyr} -6), 12,54 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 44,6 (CH_2), 46,7 (CH_2), 56,3 (CH_3O), 66,4 (2C, 2 CH_2), 113,2, 115,8, 117,7, 119,9, 120,7, 121,8, 127,7, 128,6, 130,6, 131,8, 132,7, 147,9, 149,6, 153,9, 159,7, 163,4, 168,9. Масспектр, m/z ($I_{відн}$, %): 407 [MH^+] (100).

(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (4c). Вихід 73 %. $C_{22}H_{22}N_4O_4$. $T_{пл}$ 216—217 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J , Гц): 2,65—2,73 (1H, м, H_{morph}), 3,22—3,36 (1H, м, H_{morph}), 3,51—3,62 (1H, м, H_{morph}), 3,74—3,87 (6H, м, CH_3O - та $3H_{morph}$), 4,01—4,06 (1H, м, H_{morph}), 4,12—4,22 (1H, м, H_{morph}), 6,67 (1H, д, $J = 8,6$, H-5'), 6,78 (1H, с, H-3'), 7,26 (уш. с, 2H, NH_2), 7,46 (1H, д, $J = 8,6$, H-6'), 7,62—7,72 (1H, м, H_{Ar}), 7,76—7,83 (3H, м, H_{Ar}), 8,67 (1H, с, H_{pyr} -6), 12,54 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 46,1 (CH_2), 46,9 (CH_2), 56,2 (CH_3O), 66,8 (2C, 2 CH_2), 106,4, 108,9, 111,3, 121,1, 121,8, 127,9, 128,6, 130,4, 131,9, 132,6, 133,1, 149,6, 156,4, 159,7, 163,1, 164,3, 169,1. Масспектр, m/z ($I_{відн}$, %): 407 [MH^+] (100).

(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-4-метокси-3-метилфеніл)піримідин-5-іл)-феніл)(морфоліно)метанон (4d). Вихід 84 %. $C_{23}H_{24}N_4O_4$. $T_{пл}$ 228—229 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J , Гц): 2,19 (3H, с, CH_3), 2,74—2,86 (1H, м, H_{morph}), 2,96—3,05 (1H, м, H_{morph}), 3,08—3,17 (1H, м, H_{morph}), 3,36—3,42 (2H, м, 2 H_{morph}), 3,62—3,74 (3H, м, 3 H_{morph}), 3,86 (3H, с, CH_3O), 6,76 (1H, д, $J = 8,6$, H-5'), 7,28 (уш. с, 2H, NH_2), 7,54 (1H, д, $J = 8,6$, H-6'), 7,68—7,74 (1H, м, H_{Ar}), 7,78—7,85 (3H, м, H_{Ar}), 8,72 (1H, с, H_{pyr} -6), 12,58 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 10,4 (CH_3), 45,7 (CH_2), 46,6 (CH_2), 56,4 (CH_3O), 66,6 (2C, 2 CH_2), 108,2, 112,9, 114,4, 119,9, 121,3, 127,8, 128,6, 130,2, 130,9, 131,8, 132,7, 149,7, 154,1, 159,5, 160,2, 163,4, 168,7. Масспектр, m/z ($I_{відн}$, %): 421 [MH^+] (100).

Результати і їх обговорення. З урахуванням попередньо отриманих результатів [9] було досліджено регіоселективність ізофлавонів **1a—d** з метилгідрaziном в EtOH за різних молярних співвідношень реагентів (схема 1).

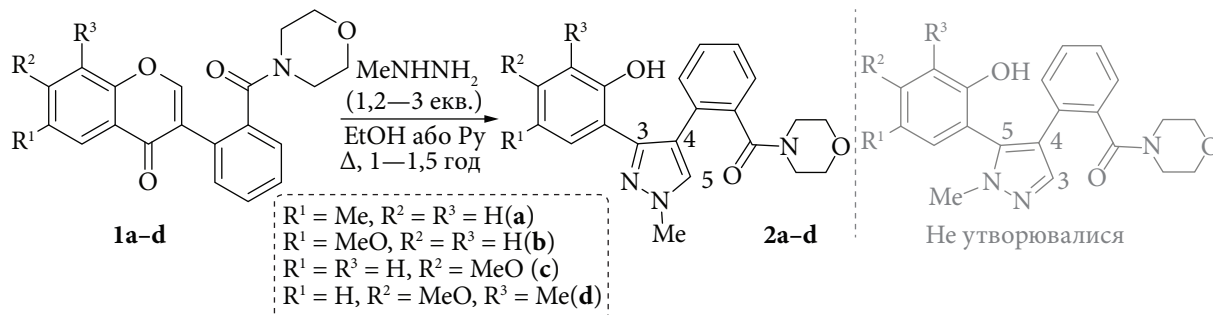
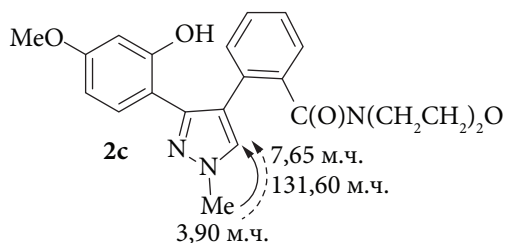


Схема 1

Вихід 3-(2-гідроксіарил)-1-метил-1*H*-піразолів **2a—d** у результаті рециклізації ізофлавонів **1a—d** під дією метилгідразину, %

Сполука	1,2 екв. метилгідразину	3 екв. метилгідразину
2a	81	92
2b	74	87
2c	68	83
2d	79	92



Кореляції HMBC (суцільна стрілка) та NOESY (штрихова стрілка) для продукту **2c**

Виявлено, що навіть у разі використання 3-кратного надлишку метилгідразину єдиними продуктами реакції були тільки 3-(2-гідроксіарил)-1-метил-1*H*-піразоли **2a—d**, а утворення регіоізомерних 5-(2-гідроксіарил)-1-метил-1*H*-піразолів не відбувалося навіть у слідових кількостях (за результатами ТШХ та ¹H ЯМР-спектроскопії). Отримані метилпіразоли **2a—d** було виділено з виходом від 74—81 % (у разі 1,2 екв. метилгідразину) до 83—92 % (у разі 3 екв. метилгідразину) (таблиця).

Про утворення метилпіразолів **2a—d** насамперед свідчили результати ТШХ — пляма, що відповідала продукту реакції, давала темно-зелене забарвлення зі спиртовим розчином хлориду заліза(III), що вказує на утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між фенольною гідроксильною групою та атомом нітрогену піразольного циклу. Це припущення також підтверджується даними спектрів ¹H ЯМР для продуктів **2a—d**, в яких сигнал ОН-групи спостерігався в слабкому полі при 10,56—10,61 м. ч. Для надійного доведення будови отриманих метилпіразолів додатково на прикладі сполуки **2c** було виконано дослідження з кореляційної спектроскопії ЯМР (HMBC та NOESY). В її спектрі сигнал NMe-групи при 3,9 м. ч. дає кореляцію з СН сигналом піразольного циклу, який спостерігається при 7,65 м. ч. (у разі NOESY) або 131,6 м. ч. (у разі HMBC) (рисунок).

На підставі отриманого результату можна припустити, що утворення саме 3-(2-гідроксіарил)-1-метил-1*H*-піразолів відбувається за схемою атаки метилгідрaziном С-2 атома хромонового циклу з подальшим його розкриттям, що супроводжується утворенням відповідного гідразону і завершується його циклізацією (схема 2), що узгоджується з літературними даними [10].

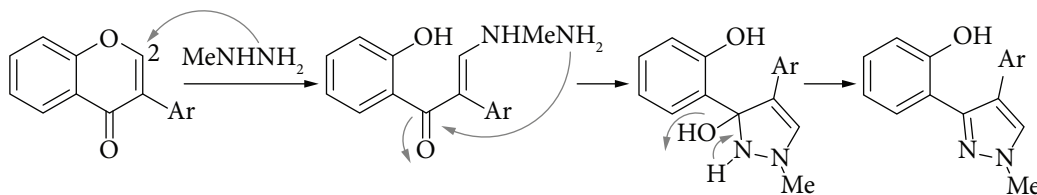


Схема 2

Для дослідження реакції рециклізації з 1,3-*N,N*-бінуклеофільними реагентами було використано карбонат гуанідину (**3**). Так, його взаємодія з ізофлавонами **1a—d** гладко проходила в DMF за температури 80 °С з використанням K₂CO₃ (1 екв.) у ролі основи і спричиняла утворення відповідних 2-аміно-4-(2-гідроксіарил)піримідинів **4a—d** з виходом 73—84 % (схема 3). Про їх утворення свідчать результати ТШХ — пляма, що відповідала продукту реакції, давала світло-жовте забарвлення зі спиртовим розчином хлори-

ду титану(IV), що вказує на можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між фенольною гідроксильною групою та атомом нітрогену піримідинового циклу. В спектрах ^1H ЯМР продуктів **4a—d** сигнал, характерний для аміногрупи, проявлявся уширеним синглетом у діапазоні 7,24—7,32 м. ч., а сигнал ОН-групи спостерігався в слабкому полі при 12,54—12,58 м. ч.; також в діапазоні 8,67—8,72 м. ч. наявний сигнал атома Н-6 амінопіримідинового циклу.

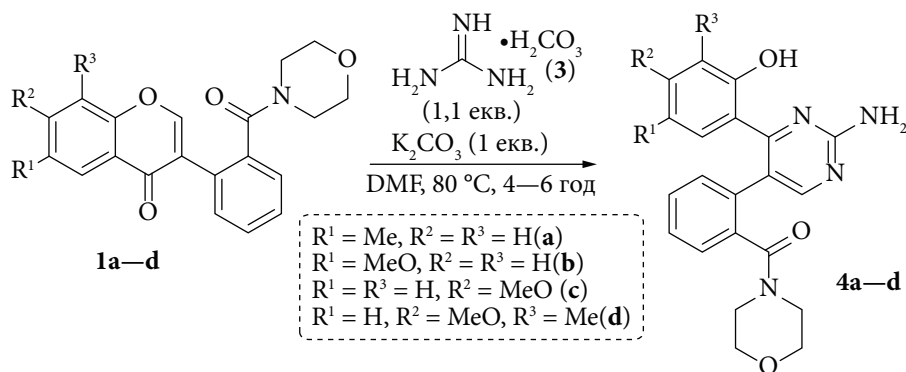


Схема 3

Запропонована схема рециклізації ізофлавонів під дією гуанідину передбачає його атаку на С-2 атом хромонового циклу з його подальшим розкриттям і утворенням проміжного N-кетовінілгуанідинового інтермедиату, схильного до циклізації в амінопіримідині (схема 4), що також узгоджується з літературними даними [11].

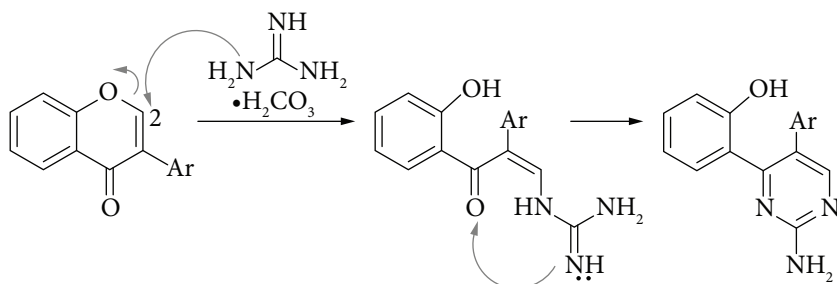


Схема 4

Висновок. У результаті досліджень показано регіоселективність реакцій рециклізації 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4H-хромен-4-онів під дією метилгідразину як 1,2-N,N-бінуклеофільного реагенту і карбонату гуанідину як 1,3-N,N-бінуклеофільного реагенту. Розроблені й адаптовані методики дали можливість отримати метилпіразоли та амінопіримідині з високим виходом. Наявність у структурі синтезованих сполук гідрокси-, аміно- та карбоксамідогруп обумовлює можливість їх подальшого застосування як кандидатів для проведення біологічного скринінгу і/або цільової структурної модифікації з метою отримання речовин з широким спектром корисних властивостей. Крім того, синтезовані продукти є перспективними для дослідження їх хелатних та флуоресцентних характеристик.

Автори висловлюють подяку всім мужнім захисникам України, завдяки яким ця публікація стала можливою.

Роботу виконано за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України (грант № 0122U001962).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Хиля В.П., Шокол Т.В., Горбуленко Н.В., Іщенко В.В., Москвіна В.С., Шаблікіна О.В. Хімія флавоноїдів. Похідні хромонів — хроманони, гетероанельовані хромони та азакромони. Київ: Київський університет, 2022. 200 с.
2. Gaspar A., Matos M.J., Garrido J., Uriarte E., Borges F. Chromone: a valid scaffold in medicinal chemistry. *Chem. Rev.* 2014. **114**, № 9. P. 4960—4992. <https://doi.org/10.1021/cr400265z>
3. Plaskon A.S., Grygorenko O.O., Ryabukhin S.V. Recyclizations of 3-formylchromones with binucleophiles. *Tetrahedron.* 2012. **68**, № 13. P. 2743—2757. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.077>
4. Ibrahim M.A., Alnamer Y.A. Ring opening and cyclization reactions of 3-nitrochromone with some nucleophilic reagents. *J. Heterocycl. Chem.* 2019. **56**, № 9. P. 2341—2346. <https://doi.org/10.1002/jhet.3620>
5. Ibrahim M.A., El-Kazak A.M. Ring opening and cyclization reactions with chromone-3-carbonitrile. *J. Heterocycl. Chem.* 2019. **56**, № 3. P. 1075—1085. <https://doi.org/10.1002/jhet.3495>
6. Frasinuk M.S., Khilya V.P. Preparation and reactions of isoflavone heteroanalogs (a review). *Chem Heterocycl. Compd.* 1999. **35**, № 1. P. 3—22. <https://doi.org/10.1007/BF02251655>
7. Langer P. Domino reactions of chromones with heterocyclic enamines. *Synlett.* 2022. **33**, № 3. P. 207—223. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719830>
8. Guo D.-G., Wang H.-J., Zhou Y., Liu X.-L. Advances in chromone-based reactants in the ring opening and skeletal reconstruction reaction: access to skeletally diverse salicyloylbenzene/heterocycle derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 2022. **20**, № 23. P. 4681—4698. <https://doi.org/10.1039/D2OB00478J>
9. Kukushkina K.V., Moskvina V.S., Shablykina O.V., Khilya V.P. Expanding the isoflavone, pyrazole, and oxazole chemical space through 2'-carboxamido-2-hydroxydeoxybenzoin precursors. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2023. **59**, № 6/7. P. 479—483. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03219-6>
10. Santos C.M.M., Silva V.L.M., Silva A.M.S. Synthesis of chromone-related pyrazole compounds. *Molecules.* 2017. **22**, № 10. 1665. <https://doi.org/10.3390/molecules22101665>
11. Ghosh C.K. Chemistry of 4-oxo-4H-[1]benzopyran-3-carboxaldehyde. *J. Heterocycl. Chem.* 1983. **20**, № 6. P. 1437—1445. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570200601>

Надійшло до редакції 23.08.2024

REFERENCES

1. Khilya, V. P., Shokol, T. V., Horbulenko, N. V., Ishchenko, V. V., Moskvina, V. S. & Shablykina, O. V. (2022). Chemistry of flavonoids. Derivatives of chromones are chromanones, heteroannulated chromones and azachromones. Kyiv: Kyiv University (in Ukrainian).
2. Gaspar, A., Matos, M. J., Garrido, J., Uriarte, E. & Borges, F. (2014). Chromone: a valid scaffold in medicinal chemistry. *Chem. Rev.*, 114, No. 9, pp. 4960-4992. <https://doi.org/10.1021/cr400265z>
3. Plaskon, A. S., Grygorenko, O. O. & Ryabukhin, S. V. (2012). Recyclizations of 3-formylchromones with binucleophiles. *Tetrahedron*, 68, No. 13, pp. 2743-2757. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.077>
4. Ibrahim, M. A. & Alnamer, Y. A. (2019). Ring opening and cyclization reactions of 3-nitrochromone with some nucleophilic reagents. *J. Heterocycl. Chem.*, 56, No. 9, pp. 2341-2346. <https://doi.org/10.1002/jhet.3620>
5. Ibrahim, M. A. & El-Kazak, A. M. (2019). Ring opening and cyclization reactions with chromone-3-carbonitrile. *J. Heterocycl. Chem.*, 56, No. 3, pp. 1075-1085. <https://doi.org/10.1002/jhet.3495>
6. Frasinuk, M. S. & Khilya, V. P. (1999). Preparation and reactions of isoflavone heteroanalogs (a review). *Chem. Heterocycl. Compd.*, 35, No. 1, pp. 3-22. <https://doi.org/10.1007/BF02251655>
7. Langer, P. (2022). Domino reactions of chromones with heterocyclic enamines. *Synlett*, 33, No. 3, pp. 207-223. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719830>
8. Guo, D.-G., Wang, H.-J., Zhou, Y. & Liu, X.-Li. (2022). Advances in chromone-based reactants in the ring opening and skeletal reconstruction reaction: access to skeletally diverse salicyloylbenzene/heterocycle derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, 20, No. 23, pp. 4681-4698. <https://doi.org/10.1039/D2OB00478J>
9. Kukushkina, K. V., Moskvina, V. S., Shablykina, O. V. & Khilya, V. P. (2023). Expanding the isoflavone, pyrazole, and oxazole chemical space through 2'-carboxamido-2-hydroxydeoxybenzoin precursors. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 59, No. 6/7, pp. 479-483. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03219-6>

10. Santos, C. M. M., Silva, V. L. M. & Silva, A. M. S. (2017). Synthesis of chromone-related pyrazole compounds. *Molecules*, 22, No. 10, 1665. <https://doi.org/10.3390/molecules22101665>
11. Ghosh, C. K. (1983). Chemistry of 4-oxo-4*H*-[1]benzopyran-3-carboxaldehyde. *J. Heterocycl. Chem.*, 20, No. 6, pp. 1437-1445. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570200601>

Received 23.08.2024

K.V. Kukushkina, <https://orcid.org/0000-0002-9495-9452>

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

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

E-mail: v.moskvina@gmail.com

RECYCLIZATION OF 3-(2-(MORPHOLINE-4-CARBONYL)PHENYL)-4*H*-CHROMEN-4-ONES WITH 1,2-*N,N*- AND 1,3-*N,N*-BINUCLEOPHILES

The aim of this study is to investigate the regioselectivity of the recyclization reactions of 3-(2-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)-4*H*-chromen-4-ones with methylhydrazine as 1,2-*N,N*-binucleophile and guanidine carbonate as 1,3-*N,N*-binucleophile. As a result of this work, methodologies were developed and adapted to synthesize 3-(2-hydroxyaryl)-1-methyl-1*H*-pyrazoles and 2-amino-4-(2-hydroxyaryl)pyrimidines in high yields. The synthesized products containing various functional groups such as hydroxyl, carboxyl, carboxamido and amino groups are promising compounds for biological screening and/or further directed structural modification to generate compounds with a wide range of useful properties. In addition, these products have the potential to explore their chelating and fluorescent properties.

Keywords: chromone, 3-(2-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)-4*H*-chromen-4-one, pyrazole, pyrimidine, recyclization.