

Синтез и реакции галогенсодержащих хромонов

В.Я.Сосновских

Уральский государственный университет им. А.М.Горького, Химический факультет
620083 Екатеринбург, просп. Ленина, 51, факс (343) 261–5978

Обобщены литературные данные по синтезу и химическим свойствам галогенсодержащих хромонов, флавонов, тимо- и фурохромонов.

Библиография — 220 ссылок.

Оглавление

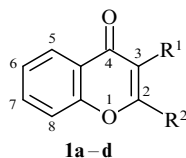
I. Введение	550
II. Методы синтеза галогенохромонов	551
III. Химические свойства галогенохромонов	558
IV. Методы синтеза 2-полигалогеналкил- и галогенметилхромонов	564
V. Химические свойства 2-полигалогеналкил- и галогенметилхромонов	567
VI. Заключение	575

I. Введение

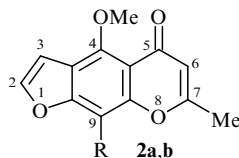
Хромон (4H-хромен-4-он, 4H-1-бензопиран-4-он, **1a**) является родоначальником важнейшего класса кислородсодержащих гетероциклических соединений с бензоаннелированным γ -пионовым кольцом. Такая гетероциклическая система очень широко распространена в растительном мире благодаря производным флавонона (2-фенилхромон, **1b**), флавонола (3-гидрокси-2-фенилхромон, **1c**) и изофлавонона (3-фенилхромон, **1d**), образующим группу флавоноидов — пигментов цветов и плодов.¹ Эти соединения проявляют различные виды биологической активности² и находят применение в качестве субстратов при получении многих фармацевтических препаратов, в том числе и противоопухолевых.³ Алкилхромоны в природе встречаются реже, но и среди них известны вещества, обладающие биологической активностью. Например, терапевтический интерес представляют 3-метил- и 2,5,8-триметилхромоны,² а такие природные фурохромоны, как келлин (**2a**) и виснагин (**2b**), являются

действующими веществами растения *Ammi visnaga* L., с древних времен известного своими лечебными свойствами.^{4,5}

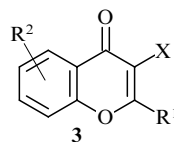
Среди галогенпроизводных хромона **1a** обнаружены соединения, являющиеся стимуляторами центральной нервной системы^{6,7} и проявляющие высокую антивирусную,⁸ антибактериальную,^{9,10} противогрибковую,^{9,10} антиаллергическую^{11–13} и нейролептическую¹⁴ активности. О повышенном интересе к химии хромонов свидетельствуют публикации целого ряда обзоров^{15–18} и монографии², однако галогенированным производным хромона (галогенохромоном и галогеналкилхромоном) посвящена лишь одна глава в книге², вышедшей в 1977 г. В последние годы появилось достаточно много работ по химии галогенохромонов, содержащих атомы галогена непосредственно у атомов углерода хромоновой системы, и галогеноалкилхромонов, в которых атомы галогена входят в состав боковых цепей. Однако до сих пор эти сведения не были обобщены и проанализированы. Настоящий обзор призван восполнить этот пробел. В нем рассмотрены хромоны **3–5**, где R¹, R² — любые заместители, не содержащие атомов галогена.



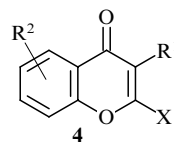
R¹ = R² = H (**a**);
R¹ = H, R² = Ph (**b**);
R¹ = OH, R² = Ph (**c**);
R¹ = Ph, R² = H (**d**).



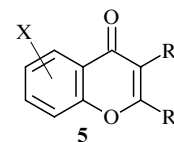
R = MeO (**a**), H (**b**).



X = Hal, CH₂Hal,
COCH₂Hal.



X = Hal, R^F, CCl₃,
CH₂Hal.



X = Hal, CH₂Hal.

В.Я.Сосновских. Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии УрГУ. Телефон: (343) 261–6824, e-mail: Vyacheslav.Sosnovskikh@usu.ru
Область научных интересов: органический синтез, химия галогенсодержащих гетероциклических соединений.

Дата поступления 30 сентября 2002 г.

По методам синтеза и реакционной способности производные **5**, содержащие галоген или галогенметильную группу в бензольном кольце, мало отличаются от соответствующих галогенпроизводных бензола и имеют второстепенное значение для химии хромонов, которая определяется главным образом γ -пионовым кольцом, имеющим два электрофильных центра — атомы C(2) и C(4). В связи с этим основное внимание в обзоре будет уделено галоген- и галогеналкилхромоном **3** и **4**, имеющим галогенсодержащий

заместитель в γ -пироновом цикле. Наличие в этом кольце атома галогена, который является хорошей уходящей группой, или 2-полигалогеналкильной группы, увеличивающей электрофильность атома C(2), существенно расширяет синтетические возможности хромонов, делая их ценными субстратами для получения новых гетероциклических соединений с широким спектром полезных свойств.

Для полноты картины в обзор включены наиболее важные работы 1960–1970 годов, которые не вошли в монографию², а также немногочисленные данные по галогенсодержащим тioxрононам и фуохрононам. Методы синтеза и химические свойства хромонов с перфторированным бензольным кольцом рассмотрены ранее в обзорах^{2, 18, 19}, поэтому здесь они рассматриваться не будут. Реакции гетероаналогов изофлавонов, содержащих трифторметильную группу в положении 2, со щелочами, гидразинами, амидинами и гидроксиламином описаны в обзоре¹⁵.

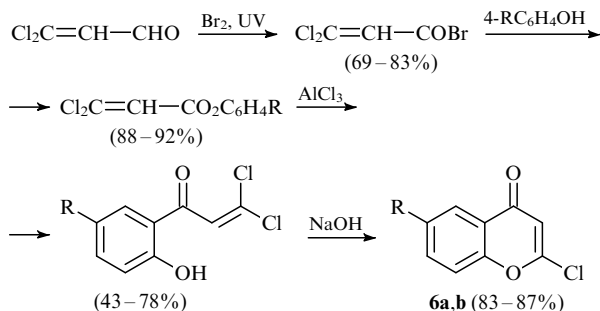
II. Методы синтеза галогенохромонов

Наиболее удобными и часто используемыми методами создания хромоновой системы являются конденсация Кляйзена 2-гидроксиацетофенонов со сложными эфирами,²⁰ перегруппировка Бейкера–Венкатарамана *O*-ацильных производных 2-гидроксиацетофенонов²¹ и метод Костанецкого–Робинсона, заключающийся во взаимодействии тех же кетонов с ангидридами карбоновых кислот.¹⁴ При этом образуются соединения, которые в зависимости от условий и природы заместителей могут существовать как в открытой β -дикетонной, так и в циклической 2-гидроксихромоновой форме. При дегидратации в кислой среде они дают соответствующие хромоны. Введение атомов галогена в пириновое и бензольное кольцо, а также в боковые цепи может быть осуществлено как на стадии синтеза хромонов (если использовать галогенсодержащие кетоны и эфиры), так и при обработке хромонов или их предшественников (β -дикетонов) галогенирующими агентами.

1. Синтез 2-галогенохромонов

2-Галогенохромоны относятся к числу наиболее труднодоступных галогенпроизводных хромона, так как введение атома галогена в положение 2 хромоновой системы обычно является более сложной синтетической задачей, чем галогенирование по бензольному кольцу, активированному электронодонорными группами.

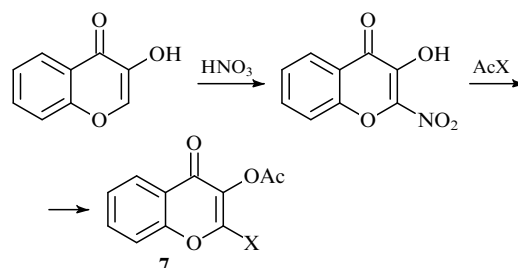
Первые представители хромонов, содержащие атом галогена в положении 2 (2-хлор- (6a) и 6-метил-2-хлорхромоны (6b)), получены в 1960 г. из β , β -дихлоракролеина и соответствующих фенолов.²² Ключевой стадией синтеза является перегруппировка Фриса ариловых эфиров дихлоракриловой кислоты под действием $AlCl_3$ при 130°C с последующей циклизацией *o*-гидроксикетонов в щелочной среде с образованием 2-хлорхромонов 6.



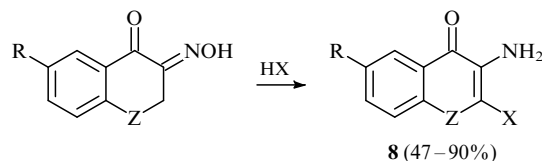
R = H (a), Me (b).

В дальнейшем в эту реакцию были вовлечены α , β , β -трихлор-, α -бром- β , β -дихлоракролеины^{23, 24} и α , β , β -трихлор-, α , β -дихлоракрилоилхлориды.²⁵ Путем внутри- и межмолекулярного ацилирования фенолов этими реагентами синтезированы 2- и 3-галогено-, а также 2,3-дигалогенохромоны. Например, из 1,3-диметоксibenзола и α , β , β -трихлор- или α , β -дихлоракрилоилхлоридов были получены 7-метокси-2,3-дихлор- или 7-метокси-3-хлорхромоны.²⁵

Известны и другие способы введения атома галогена в положение 2. Так, наличие 3-гидроксигруппы облегчает электрофильную атаку по атому C(2), в результате чего бромирование 3-гидроксихромона приводит к 2-бром-3-гидроксихронону с хорошим выходом,² а его нитрование дает 3-гидрокси-2-нитрохромон, из которого под действием ацилгалогенидов образуются 2-хлор- и 2-бром-3-ацетоксикхромоны (7).²⁶ Взаимодействие 3-оксимов хроман-3,4-дионов и тioxроман-3,4-дионов с галогеноводородами приводит к 2-хлор- и 2-бром-3-аминохромонам и -тioxрононам (8).²⁷



X = Cl, Br.



R = H, Me, Cl; X = Cl, Br; Z = O, S.

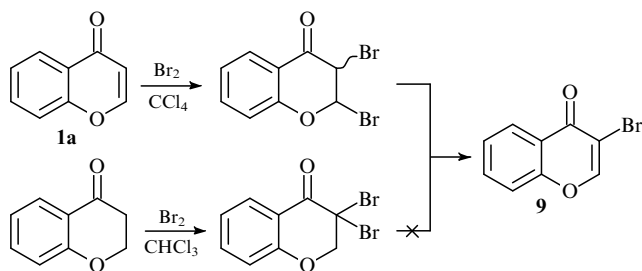
Следует отметить, что все известные методы получения 2-галогенохромонов, предложенные 30–40 лет назад, были основаны на малодоступных исходных соединениях и в большинстве случаев не являются общими. Однако заметного прогресса в разработке новых подходов к синтезу этих соединений в последние годы достигнуто не было. Лишь в работе²⁸ с использованием перегруппировки Фриса²² получен 6-метил-2-хлорхромон и изучено его взаимодействие с α -аминокетонами и α -аминоацеталями (см. раздел III.1).

2. Синтез 3-галогенохромонов

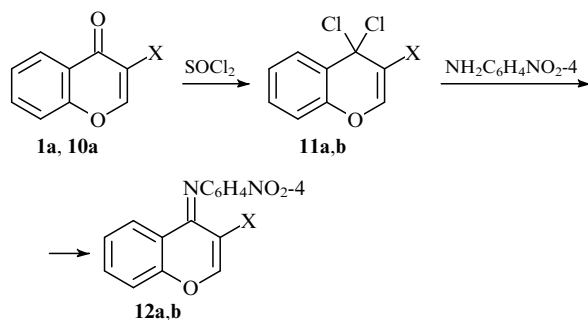
В связи с интенсивным развитием катализируемых переходными металлами реакций кросс-сочетания с образованием связей C–C, которые открывают путь к сложным природным молекулам, синтезу 3-галогенохромонов начали уделять большое внимание, благодаря чему они стали доступными соединениями. 3-Галогенохромоны могут быть получены галогенированием как хромонов, так и их предшественников — β -дикетонов и β -аминовинилкетонов, содержащих 2-гидроксиарильные заместители при карбонильной группе (в большинстве случаев последний путь оказывается более предпочтительным).

Взаимодействие хромонов с галогенами и некоторыми галогенирующими агентами обычно начинается с присоединения галогена по двойной связи пиринового кольца с последующим дегидрогалогенированием (самопроизвольным или под действием основания), которое приводит к целевым 3-галогенохромонам. Так, реакция хромона 1a с бромом в CCl_4 дает 2,3-дибромхроман-4-он, который легко превра-

щается в 3-бромхромон (**9**).²⁹ Хроманон реагирует с бромом в CHCl_3 с образованием 3,3-дибромхроманона, из которого хромон **9** с приемлемым выходом получить не удалось.³⁰



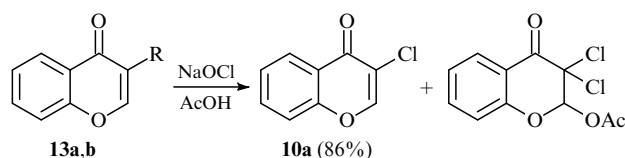
Обработка хромона **1a** хлористым сульфуром при охлаждении приводит к 2,3-дихлорхроман-4-ону, который под действием триэтиламина гладко превращается в 3-хлорхромон (**10a**).³¹ Интересно, что с хлористым тионил хромон **1a** и **10a** дают 4,4-дихлор- (**11a**) и 3,4,4-трихлор-4Н-хромены (**11b**), которые после взаимодействия с 4-нитроанилином превращаются в соответствующие *N*-(4Н-хромен-4-илиден)анилины (**12a,b**) — первые представители ряда хромениминов.³¹



X = H (**1a**, **11a**, **12a**), Cl (**10a**, **11b**, **12b**).

Реакция 6-нитрохромона с таким мощным электрофильным бромлирующим агентом, как дибромизоциануровая кислота — серная кислота, приводит к 3,8-дибром-6-нитрохромону, в то время как хромон **1a** в аналогичных условиях из-за протонирования пиранового кольца дает только 6-бромхромон. При увеличении количества дибромизоциануровой кислоты из хромона **1a** были получены 5,6,8-трибром- и 3,5,6,8-тетрабромхромоны.³²

Обработка хромон-3-карбальдегида (**13a**) и хромон-3-карбоновой кислоты (**13b**) гипохлоритом натрия в уксусной кислоте приводит к 3-хлорхромону **10a** с примесью 2-ацетокси-3,3-дихлорхроман-4-она.

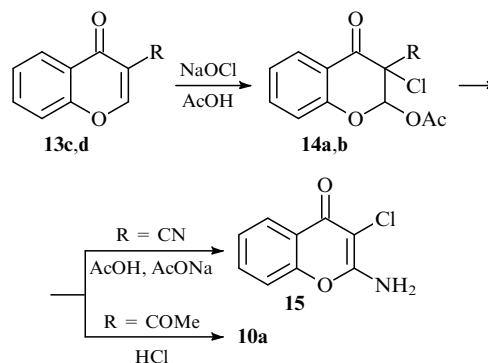


R = CHO (**13a**), CO₂H (**13b**).

Замещенные по бензольному кольцу 3-формилхромоны в аналогичных условиях дают соответствующие 3-хлорхромоны с выходами 43–82%.^{33,34}

3-Ацетилхромон (**13c**) и хромон-3-карбонитрил (**13d**) в тех же условиях образуют 3-ацетил- (**14a**) и 3-циано-2-ацетокси-3-хлорхроман-4-оны (**14b**). Ацетильное производное **14a** при обработке HCl дает хромон **10a**, а нитрил **14b** в водной

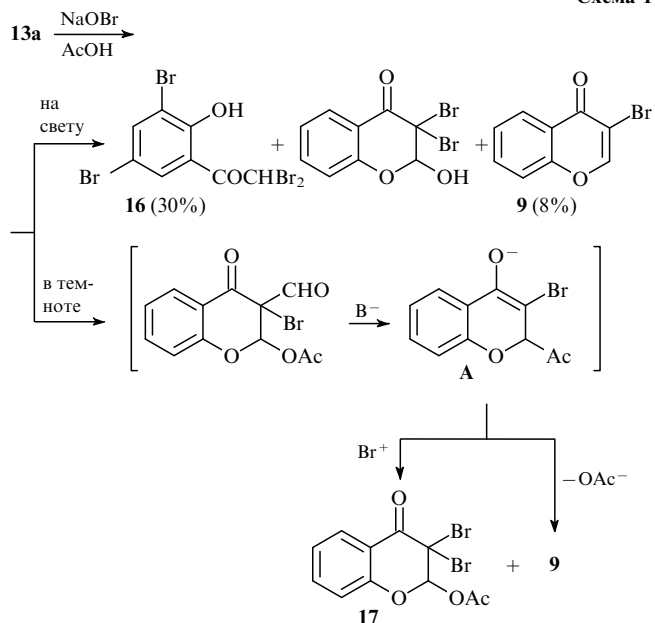
уксусной кислоте в присутствии AcONa превращается в 2-амино-3-хлорхромон (**15**). В этом случае реакция сопровождается раскрытием пиранового кольца с последующей циклизацией по цианогруппе.³⁴



R = COMe (**13c**, **14a**), CN (**13d**, **14b**).

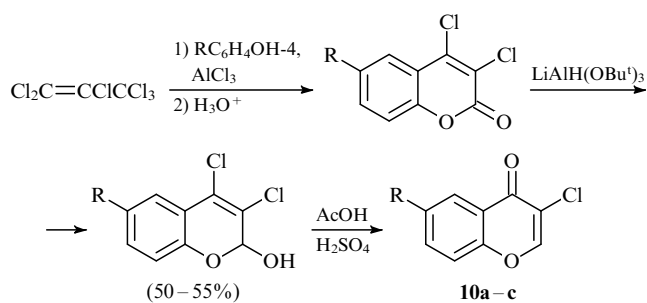
Хромон-3-карбальдегид (**13a**) с гипобромитом натрия на свету дает смесь трех продуктов, причем основным является 2,2,3',5'-тетрабром-2'-гидроксиацетофенон (**16**, 30%), а ожидаемый 3-бромхромон **9** получается лишь в незначительных количествах (8%). Авторы³⁴ считают, что образование тетрабромацетофенона вызвано радикальным раскрытием пиранового кольца, так как при проведении этой реакции в темноте были выделены только бромпроизводные **9** и **17** с выходами 32 и 29% соответственно (схема 1). Механизм реакции включает присоединение ацетилгипобромита с последующим отщеплением формильной группы под действием основания. При элиминировании молекулы AcOH из интермедиата **A** образуется хромон **9**, а при его бромировании — хроманон **17**.

Схема 1



B — основание.

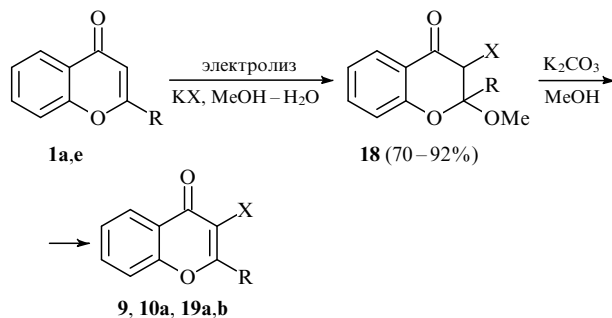
При восстановлении 3,4-дихлоркумаринов, полученных при действии перхлорпропилен на фенолы в присутствии хлорида алюминия,³⁵ три(*трет*-бутокс)алюмогидридом лития образуются лактолы, которые легко превращаются в 3-хлорхромоны **10a** — с при нагревании в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 .^{36,37}



R = H (a), Me (b), Cl (c).

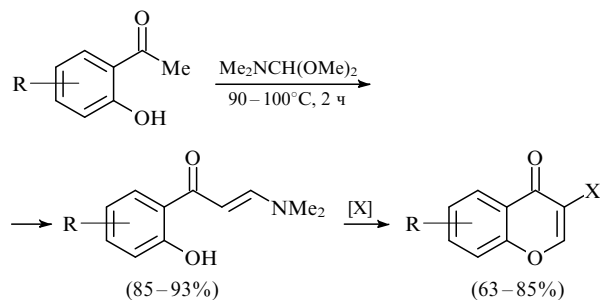
В условиях окислительного хлорирования хромона **1a** (*m*-хлорпербензойная кислота, HCl, ДМФА, ~20°C) с выходом 96% образуется 3-хлорхромон **10a**.³⁸ Этот метод пригоден для введения атома хлора в α -положение как циклических, так и ациклических α,β -енонов.

Электролиз хромона (**1a**) и 2-метилхромона (**1e**) в смеси метанол–вода (4:1), содержащей галогенид калия, дает 3-галоген-2-метоксихроман-4-оны **18**, которые неустойчивы при хранении. При обработке K₂CO₃ в метаноле они почти количественно переходят в соответствующие 3-хлор- (**10a**, **19a**) и 3-бромхромоны (**9**, **19b**).³⁹



R = H, Me; X = Cl, Br.

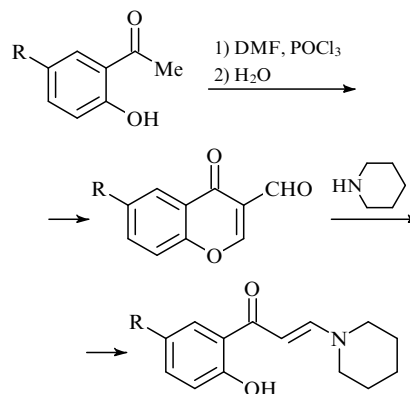
Наиболее общий и привлекательный с препаративной точки зрения метод синтеза 3-галогенохромонов заключается в галогенировании β -аминовинилкетонов, содержащих 2-гидроксиарильную группу при карбонильном атоме углерода.⁴⁰ Для получения 3-галогенохромонов, не содержащих заместителя в положении 2, проводят конденсацию 2-гидроксиацетофенонов с избытком диметилацетала диметилформамида. Образующиеся 1-(2-гидроксиарил)-3-диметиламинопроп-2-ен-1-оны галогенируют *m*pm-бутилгипохлоритом, бромом или иодом в CHCl₃ (см.⁴⁰) или трифлатом *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния в смеси CH₂Cl₂ и MeCN.¹⁴



R = H, Me, Cl, MeO; X = F, Cl, Br, I.

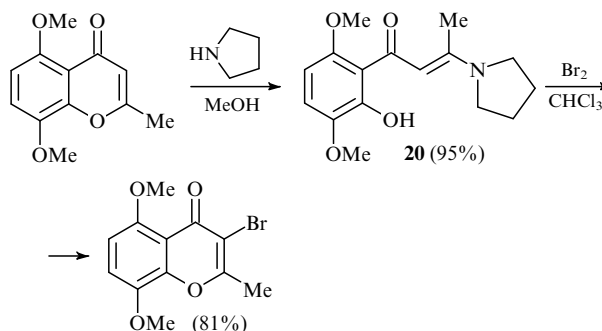
При использовании в реакции с аминovinилкетонами электрофилов с хорошей уходящей группой, таких как хлористый иод и ангидриды трифтор- и трихлоруксусных

кислот, образуются 3-хлор- и 3-тригалогенацетилхромоны.⁴¹ Применения дорогостоящего диметилацетала диметилформамида можно избежать, если аминovinилкетоны получать в две стадии через хромон-3-карбальдегиды,⁴² которые легко деформируются с раскрытием гетероцикла под действием пиперидина.⁴³



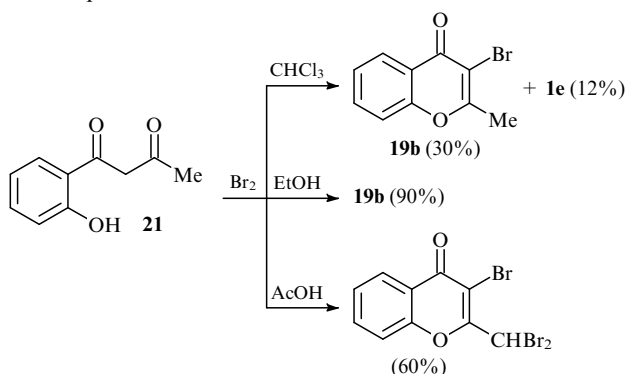
R = H, Me, Cl.

Взаимодействие 2-метил-5,8-диметоксихромона с пирролидином в кипящем метаноле приводит к аминovinилкетону **20**, который при обработке бромом в CHCl₃ дает 3-бром-5,8-диметокси-2-метилхромон.⁴⁰

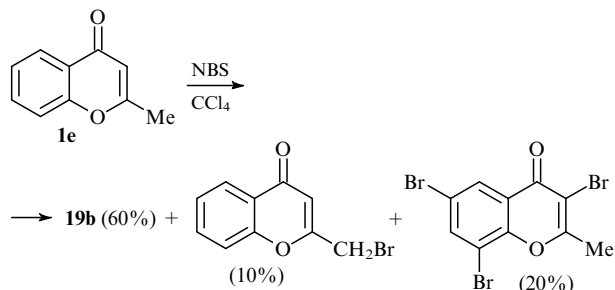


На этом примере было показано, что реакцию галогенирования енаминов 2-гидроксиацетофенонов можно использовать для получения 2-замещенных 3-галогенохромонов.

В аналогичных условиях (обработка бромом в CHCl₃) из соответствующего β -дикетона **21** с небольшим выходом был получен 3-бром-2-метилхромон (**19b**) в смеси с 2-метилхромонном (**1e**).⁴⁴ Оказалось, что результат реакции сильно зависит от природы растворителя, в котором проводят бромирование. Так, при замене хлороформа на этанол выход хромона **19b** увеличивается до 90%, а в уксусной кислоте в присутствии избытка брома образуется 3-бром-2-дибром-метилхромон.⁴⁵



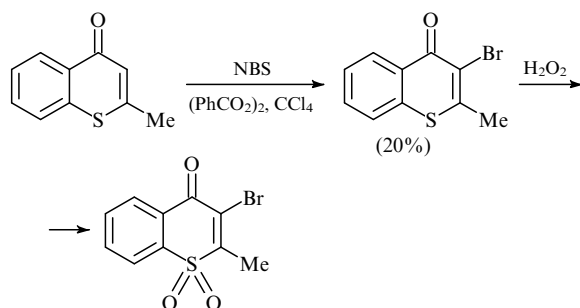
При взаимодействии 2-метилхромона (**1e**) с бромом в AcOH хромон **19b** образуется с низким выходом (25%).² При попытке получить соединение **19b** из 2-метилхромона (**1e**) и *N*-бромсукцинимид в CCl₄, как это было сделано ранее авторами работы⁴⁶, были выделены три продукта реакции: хромон **19b**, 2-(бромметил)хромон и 3,6,8-трибром-2-метилхромон.⁴⁷



NBS — *N*-бромсукцинимид.

В случае 6-метил- и 6-метокси-2-метилхромонов данная реакция протекает более однозначно с образованием соответствующих 6-замещенных 3-бром-2-метилхромонов (выходы 90–92%) наряду с небольшими количествами 2-(бромметил)хромонов (5–8%).⁴⁷ Взаимодействие 6-гидрокси-2-метилхромона с бромом в концентрированной H₂SO₄ (25°C, 6 ч) дает 5-бром-6-гидрокси-2-метилхромон (выход 73%). В уксусной кислоте (45–50°C, 8 ч) при избытке брома образуется 3,5-дибром-6-гидрокси-2-метилхромон (выход 53%).⁴⁸

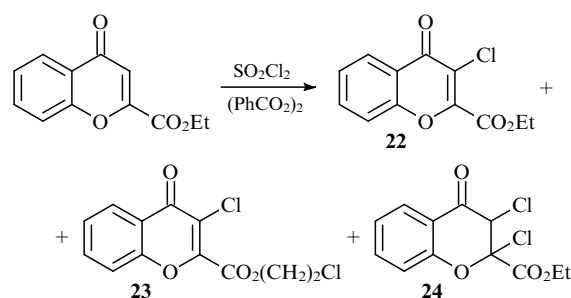
При бромировании 2-метилтиохромона по Циглеру образуется 3-бром-2-метилтиохромон, который при действии H₂O₂ окисляется по атому серы до 1,1-диоксида 3-бром-2-метилтиохромона.⁴⁹



Замещенные в положении 6 2-метилхромон и хромон-2-карбальдегид при обработке водным раствором гипохлорита натрия в присутствии AcOH дают соответствующие 3-хлорхромоны[†] с выходами 61–93%.⁵⁰ *N*-Трихлорацетил- и *N*-этоксикарбонил-2-аминохромоны избирательно хлорируются по атому C(3) под действием SO₂Cl₂ в CHCl₃ при ~20°C.⁵¹ В системе I₂–HIO₄ *N*-этоксикарбонил-2-аминохромон дает 3-иодпроизводное с выходом 78%.⁵²

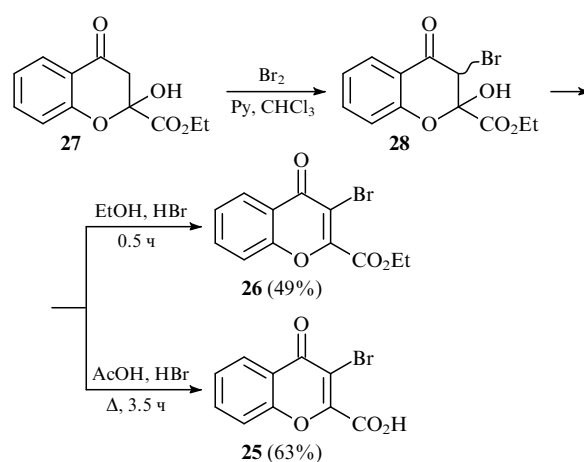
Кипячение раствора этилового эфира хромон-2-карбоновой кислоты в хлористом сульфуре в присутствии пероксида бензоила в течение 10 ч приводит к смеси примерно равных количеств моно- (**22**) и дихлорпроизводных (**23**, **24**). Хроманон **24**, являющийся продуктом радикального присоединения хлора по двойной связи, при обработке пиридином легко теряет молекулу HCl и превращается в 3-хлорпроизводное **22**.

[†] В случае 6-замещенного хромон-2-карбальдегида (в отличие от хромон-3-карбальдегида³⁴) 2-формильная группа сохраняется.



Метилловый эфир хромон-2-карбоновой кислоты в аналогичных условиях дает только метил-3-хлорхромон-2-карбоксилат (выход 69%),⁵⁴ а из хромон-2-карбонитрила образуется 3-хлорхромон-2-карбонитрил (выход 63%), на основе которого был получен 3-хлор-2-(5-тетразолил)хромон, обладающий антиаллергической активностью.⁵⁵

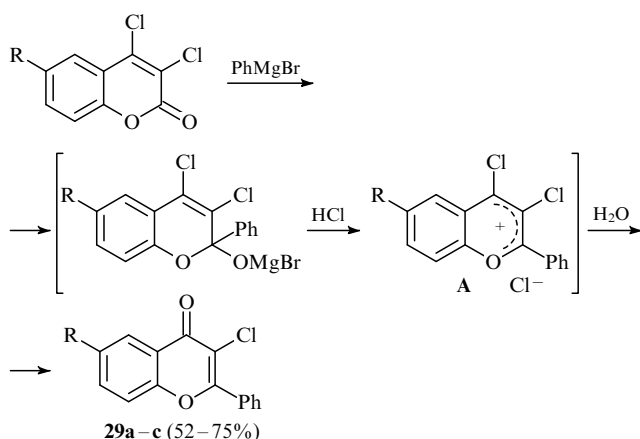
3-Бромхромон-2-карбоновая кислота (**25**) и ее этиловый эфир (**26**) были синтезированы двумя способами.⁵⁴ В одном из них продукт конденсации 2-гидроксиацетофенона с диэтилоксалатом, существующий в циклической хроманоновой форме **27**, обрабатывают бромом в хлороформе в присутствии пиридина при –3°C. При этом образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров 3-бромхроманона **28** в соотношении 72:28. При кипячении соединения **28** в смеси EtOH–HBr получается этил-3-бромхромон-2-карбоксилат (**26**) с выходом 49%, а при кипячении в смеси AcOH–HBr образуется кислота **25**. Эфир **26** может быть получен также по описанному выше методу⁴⁰ из этилового эфира хромон-2-карбоновой кислоты и пирролидина через стадию образования аминovinилкетона, но с более низким выходом.⁵⁴



Бромирование этилового эфира 7-гидроксихромон-2-карбоновой кислоты бромом в уксусной кислоте (75–80°C, 5 ч) дает смесь 8-бром-, 6,8-дибром- и 3,6,8-трибром-7-гидроксихромон-2-карбоксилатов, в то время как бромирование самой кислоты в тех же условиях останавливается на стадии образования 8-бром-7-гидроксихромон-2-карбоновой кислоты (выход 94%).⁵⁶

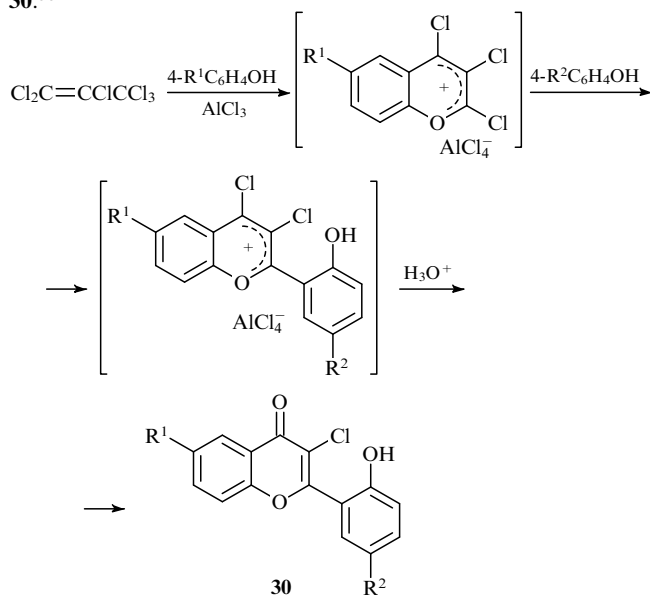
3. Синтез 3-галогенофлавонов

Интересно, что впервые 3-хлорфлавоны были получены⁵⁷ не хлорированием флавонов, а при взаимодействии 3,4-дихлоркумаринов³⁵ с фенилмагнибромидом. Ключевым интермедиатом в этой реакции является бензопирилевая соль **A**, которая гидролизует по положению 4 с образованием 3-хлорфлавонов **29a–c**. Это превращение явилось первым примером прямой трансформации кумариновой системы в хромоновую.



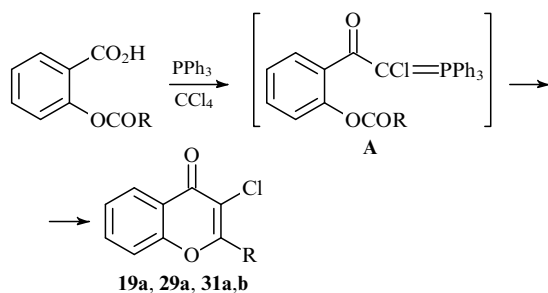
R = H (**a**), Me (**b**), Cl (**c**).

Одной из модификаций данного метода является обработка бензопирилеевой соли, образующейся *in situ* из фенолов, перхлорпропилена и AlCl_3 , замещенными фенолами. Таким путем были получены 2'-гидрокси-3-хлорфлавоны **30**.⁵⁸



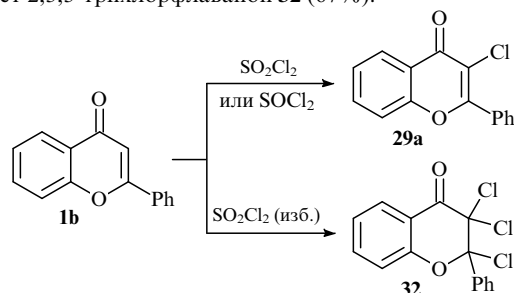
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Cl}$.

Аспирин и *O*-ароилсалициловые кислоты циклизуются в системе $\text{PPh}_3\text{--N}(\text{Et})_3\text{--CCl}_4\text{--CH}_2\text{Cl}_2$ при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение нескольких часов в 3-хлорфлавон (**29a**) и его производные **19a**, **31a,b** (выходы 43–60%), образование которых, по мнению авторов⁵⁹, протекает через илидный интермедиат **A**. Данная реакция позволяет получать 3-хлорхромоновые соединения в одну стадию.



R = Me (**19a**), Ph (**29a**), 4- ClC_6H_4 (**31a**), 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (**31b**).

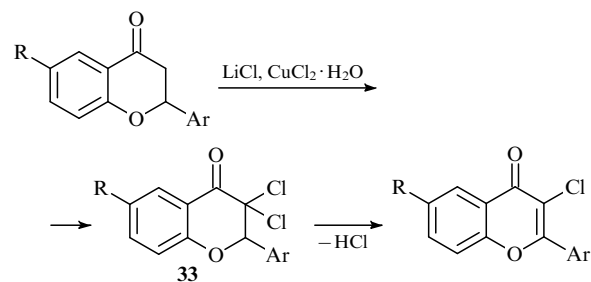
3-Хлорфлавон (**29a**) образуется также при кипячении флавона (**1b**) с сульфурилхлоридом (CHCl_3 , 1 ч, 65%)³¹ или тионилхлоридом (PhH, 15 ч, 70%).⁶⁰ С избытком SO_2Cl_2 в присутствии пероксида бензоила (16 ч, $\sim 20^\circ\text{C}$) флавоны (**1b**) дает 2,3,3-трихлорфлаванон **32** (67%).³¹



Соединение **32** может быть получено и в отсутствие пероксида бензоила из флавонов **1b** и **29a** при кипячении с избытком SO_2Cl_2 в бензоле в течение 15 ч.⁶¹

6- и 7-Хлорфлавоны при взаимодействии с тионилхлоридом образуют 3,6- и 3,7-дихлорфлавоны. С сульфурилхлоридом 6-хлорфлавон дает 2,3,3,6-тетрахлорфлаванон. Реакция 7-гидроксифлавоны с SOCl_2 в кипящем бензоле приводит к смеси 7-хлор- и 3,7-дихлорфлавонов, а с SO_2Cl_2 — к 7-гидрокси-3,6,8-трихлорфлавану.⁶² При кипячении 6-метилфлавоны с SO_2Cl_2 в CCl_4 в течение 15 ч основным продуктом реакции является 6-дихлорметил-3-хлорфлавон. В качестве побочного продукта образуется 6-дихлорметил-2,3,3-трихлорфлаванон. Взаимодействие SO_2Cl_2 с 6-метоксифлавоном приводит к сложной смеси четырех хлорпроизводных флавоны и флаванона.⁶³ Предложен общий и эффективный метод синтеза 3-хлорпроизводных флавоны, хромоны и тиюфлавоны действием SO_2Cl_2 (см.⁶⁴) с использованием в качестве катализатора монтмориллонита K10.

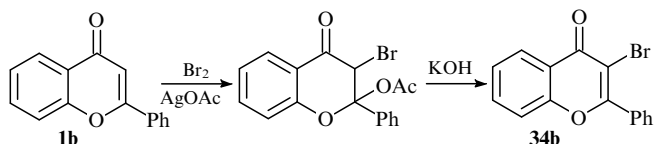
При окислительном хлорировании флавоны в качестве источника хлорид-иона применяют LiCl , а в качестве окислителя — $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (см.^{65,66}) или $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.⁶⁷ При этом образуются 3,3-дихлорфлаваноны **33**, которые легко дегидрохлорируются в замещенные 3-хлорфлавоны.



Ar = Ph: R = H, Me, OMe, Cl, Br; Ar = 4- MeOC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 : R = H.

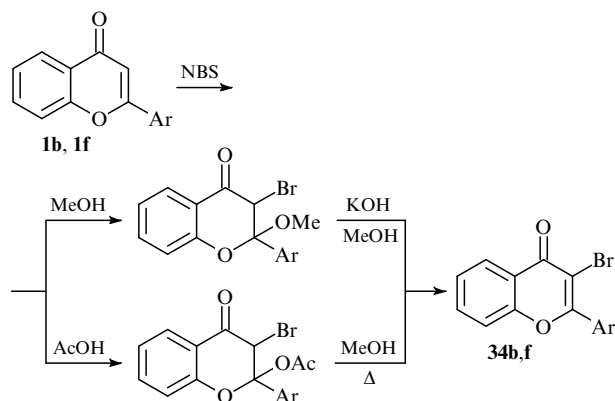
При кипячении в системе $\text{CuCl}_2\text{--DMSO}$ флаваноны и их линейные изомеры — 2'-гидроксиалконы — сразу превращаются в 3-хлорфлавоны **29** с выходами 80–85%. Дихлорпроизводные в этих условиях не образуются.⁶⁸

Обработка флавоны **1b** бромом в хлороформе в присутствии ацетата серебра дает 3-бром-2-ацетоксифлаванон, который легко превращается в 3-бромфлавон (**34b**) под действием KOH в водно-спиртовом растворе.⁶⁹



При прямом бромировании флавона **1b** бромом в кипящей уксусной кислоте выделены 3-бромфлавоны **34b** (75%) и 3,8-дибромфлавоны (10%),⁷⁰ однако получить в этих условиях замещенные 3-бромфлавоны и их гетероаналоги не удалось.⁷¹ При бромировании флавонов в системе Br_2 – AcOH рекомендуется⁷² добавлять $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. В работе⁷³ сообщалось о получении 3-бромфлавонов при действии на флавоны брома в пиридине, но выходы продуктов реакции приведены не были.

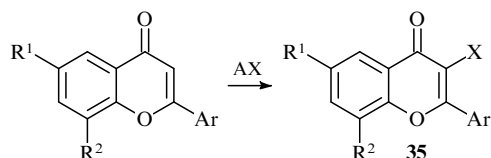
Хорошие результаты были достигнуты при использовании в качестве бромирующего агента *N*-бромсукцинимид. Так, при взаимодействии флавонов **1b** и **1f** с *N*-бромсукцинимидом в метаноле или в уксусной кислоте с высокими выходами были получены 3-бромфлавоны **34b,f**.⁷⁴



$\text{Ar} = \text{Ph}$ (**b**), 4- MeOC_6H_4 (**f**).

Этот метод был с успехом использован для синтеза 3,8-дибром-7-бутокси-6-нитрофлавонов, на которых показано, что введение атома брома в положение 3 флавонов увеличивает их антибактериальную активность.⁷⁵

Замещенные 3-бромфлавоны **35** были получены действием на соответствующие флавоны *N*-бромсукцинимид в CHCl_3 или CuBr_2 в смеси AcOEt – CHCl_3 (выход соединений **35** достигал 50–80%).^{71, 76–78}



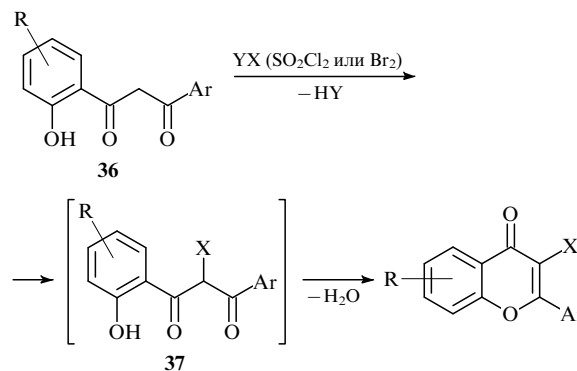
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}$; $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-AcNHC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$; $\text{AX} = \text{NBS}, \text{CuBr}_2, \text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+ \text{Br}_3^-$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2 - \text{Me}_3\text{SiX}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$).

Недавно установлено, что взаимодействие флавонов с пиридинийтрибромидом в пиридине и CH_2Cl_2 ($\sim 20^\circ\text{C}$, 16–48 ч)⁷⁹ и диацетокси- λ^3 -иоданилбензолом в присутствии триметилсилилгалогенидов и пиридина (0°C , 4 ч)⁸⁰ дает соответствующие 3-бром- и 3-хлорфлавоны **35** с выходами 60–86%. В последнем случае реакцию галогенирования можно проводить на полимерной подложке.

Бромирование флавонов 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диеноном протекает в мягких условиях и дает соответствующие 3-бромфлавоны с хорошими выходами.⁸¹

Простой и универсальный метод синтеза 3-галогенофлавонов основан на галогенировании предшественников флавонов — diketонов **36**.^{76, 82–86} Так, замещенные 3-хлорфлавоны образуются при действии на diketоны **36** сульфурилхлорида в диоксане, а 3-бромфлавоны — при действии брома в диоксане.⁸² Реакция протекает через образование

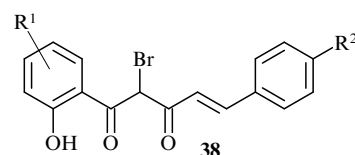
промежуточных соединений **37**, которые в присутствии выделяющегося в ходе реакции галогеноводорода подвергаются циклодегидратации, давая 3-галогенофлавоны с выходами 60–70%. В дальнейшем этим методом были получены 2-стирил-,⁸⁴ 2-(α -фурил)- (см.^{71, 83}) и 2-(α -тиенил)-3-галогенохромоны,⁷¹ так как в данных условиях двойная связь и гетероциклическое кольцо заместителей в положении 2 не подвергаются галогенированию.



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}$; $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}, \text{PhCH}=\text{CH}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$.

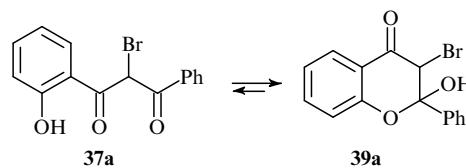
Следует отметить, что при реакции 2-стирилхромонов с пиридинийтрибромидом в AcOH при $\sim 20^\circ\text{C}$ в первую очередь происходит бромирование двойной связи стирильного заместителя, а лишь затем — атома C(3).⁸⁷

При бромировании 5-арил-1-(2-гидроксиарил)пент-4-ен-1,3-дионов в ДМФА (который связывает выделяющийся HBr) удалось выделить промежуточные α -бромдикетоны **38**, существующие в CDCl_3 в линейной форме (по данным спектров ЯМР ^1H).⁸⁴



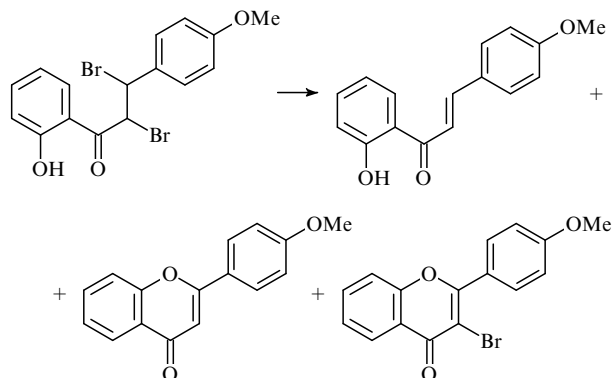
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{MeO}$.

Эти же соединения образуются при бромировании стирильных diketонов в системе Br_2 – AcOH – AcONa , в то время как действие *N*-бромсукцинимид в CCl_4 дает трудноразделимую смесь соединений **34** и **38**.⁸⁵ Следует отметить, что в отличие от diketонов **38**, 2-бром-1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпропан-1,3-дион (**37a**), полученный при взаимодействии diketона **36a** ($\text{R} = \text{H}, \text{Ar} = \text{Ph}$) с бромом в хлороформе в присутствии K_2CO_3 , в кристаллическом состоянии находится в циклической полукетальной форме **39a**, а в CDCl_3 — в виде смеси кольчато-цепных таутомеров **37a** и **39a** в соотношении 3 : 11 соответственно.⁸⁸



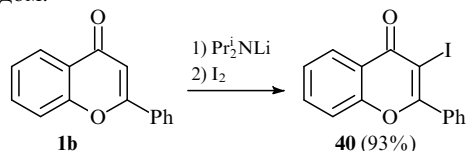
Обработка флаванона комплексом состава $[(\text{C}_4\text{H}_7\text{NO})_3 \cdot \text{HBr} \cdot \text{Br}_2]$ в ТГФ является хорошим методом синтеза 3-бромфлаванона, который образуется в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. При действии этого комплекса в ДМСО на 4'-метокси- и 4',7'-диметоксифлаваноны полу-

чаются смеси продуктов, состоящие из соответствующих флавонов и 3-бромфлавонов.⁸⁹ Пиролиз дибромидов 2'-гидрокси-4-метоксидигидроалкона при 150°C дает смесь трех продуктов: 2'-гидрокси-4-метоксифлавона, 4'-метоксифлавона и 3-бром-4'-метоксифлавона, последний образуется при бромировании 4'-метоксифлавона в условиях пиролиза.⁹⁰

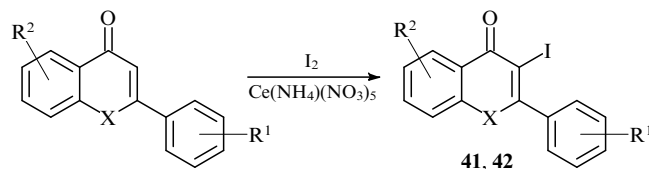


Реакции 2'-бензилокси-6'-гидроксиалкона и 2'-бензилокси-6'-гидрокси-2-циннамилденацетофенона с бромом и иодом (ДМСО, Δ, 0.5 ч) позволяют в одну стадию получить соответствующие флавоны и 2-стирилхромоны, дигалогенированные по бензольному кольцу, которое активировано гидроксильной группой в положении 5; 3-галогенохромоны в этих условиях не образуются.⁹¹

Сведения о получении 3-иодфлавонов (наиболее перспективных интермедиатов в синтезе дифлавоноидов) и 3-фторфлавонов весьма ограничены. В отличие от хромона **1a** флавор **1b** легко литируется по положению 3 при обработке диизопропиламидом лития (ТГФ, -78°C), что позволяет получить 3-иодфлавор **40** обработкой 3-литофлавоном иодом.⁹²



Недавно разработан первый и пока единственный достаточно общий метод синтеза 3-иодфлавонов **41**, 3-иодтиофлавонов **42** и 3-иод-2-(метил)тиохромонов, заключающийся в обработке флавонов, тиюфлавонов и тиюхромонов системой $\text{Ce}(\text{NH}_4)(\text{NO}_3)_5 - \text{I}_2$ в безводном ацетонитриле при 55–60°C.⁹³ Выходы 3-иодфлавонов **41** изменяются в широких пределах (24–80%) и достигают максимальных значений (71–80%) при наличии электронодонорных групп в положении 4'. Тиюфлавоны и 2-(метил)тиохромоны иодируются в тех же условиях почти количественно (95–98%). Эти данные хорошо коррелируют с механизмом электрофильного замещения при атоме C(3) с участием I^+ .



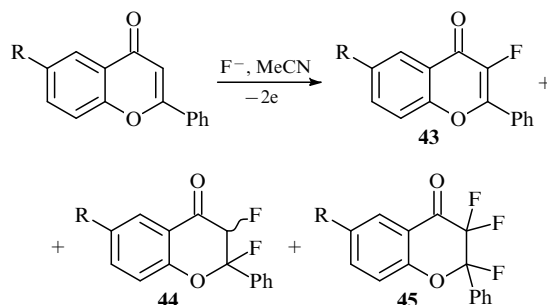
41: X = O; R¹ = H, 4-MeO, 4-BnO, 4-Cl, 2-MeO;

R² = H, 6-MeO, 7-MeO, 5,7-(MeO)₂;

42: X = S; R¹ = H; R² = H, 6-Me.

3-Фторфлавор и его 6-замещенные производные получены в условиях электрохимического фторирования из соответствующих флавонов при использовании в качестве источ-

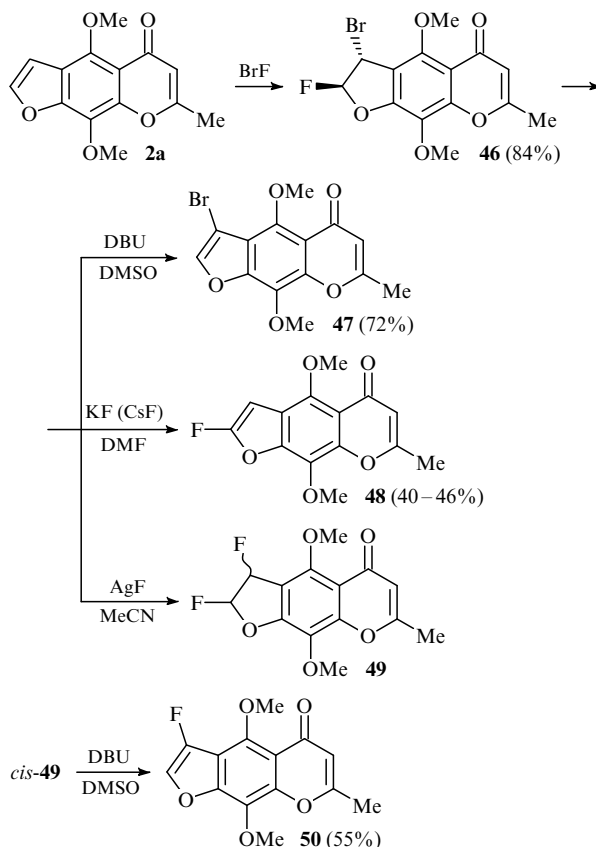
ника фторид-аниона солей $\text{Et}_4\text{NF} \cdot 4\text{HF}$ или $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ в ацетонитриле.^{94,95} Анодное фторирование флавонов приводит к смеси моно- (**43**), ди- (**44**) и три- (**45**) фторпроизводных, соотношение которых зависит от типа применяемой соли и температуры электролиза. 3-Фторфлаворы **43** образуются при дегидрофторировании соединений **44** под действием триэтиламина, а трифторпроизводные **45** являются продуктами дальнейшего фторирования флавонов **43**.



R = H, Me, Cl.

Выходы 3-фторфлавонов **43** колеблются в широких пределах (25–63%), но высокая региоселективность, мягкие условия проведения реакции и возможность избежать применения токсичных реагентов, обычно используемых при химическом фторировании, делают этот метод эффективным инструментом для синтеза различных фторсодержащих гетероциклов.⁹⁵ Из тиюфлавонов при анодном фторировании в аналогичных условиях были получены 3-фтортиофлавор (22%) и 2,3,3-трифтортиофлаворанон (42%).⁹⁶

Описан⁹⁷ синтез 3-бром-, 2- и 3-фторкеллинов из келлина **2a** и BrF. Реакция идет через образование *trans*-3-бром-2-фтор-2,3-дигидрокеллина **46** с высоким выходом. Под действием 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ена (DBU) в ДМСО соединение **46** гладко превращается в 3-бромкеллин **47**; его



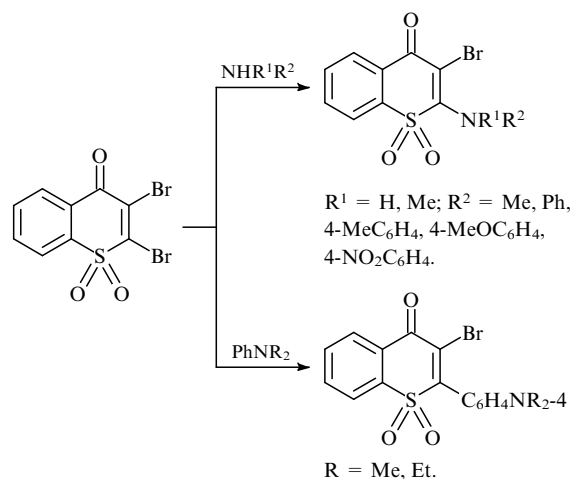
взаимодействие с KF или CsF дает 2-фторкеллин **48**, а с AgF в ацетонитриле получается смесь *цис*- и *транс*-2,3-дифтор-2,3-дигидрокеллинов **49** (51 и 36% соответственно). При обработке *цис*-изомера 1,5-диазабикло[5.4.0]ундец-5-еном в ДМСО образуется 3-фторкеллин **50**.

III. Химические свойства галогенохромонов

1. Реакции 2-галогенохромонов

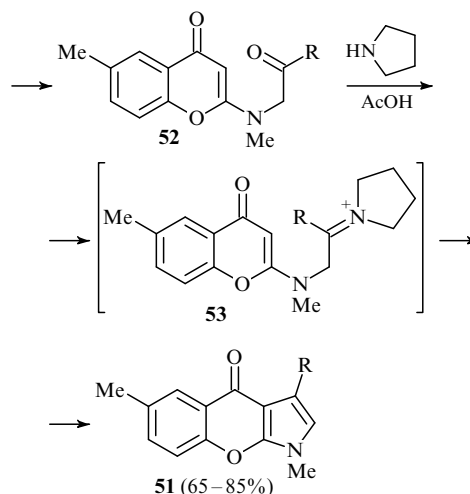
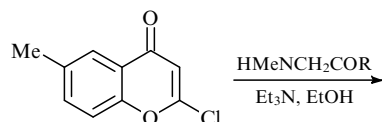
По способности атома галогена выступать в роли уходящей группы 2- и 3-галогенохромоны значительно превосходят хромоны, галогенированные по бензольному кольцу (исключением являются только 5,6,7,8-тетрафторхромоны, в которых атом фтора, находящийся в *пара*-положении по отношению к карбонильной группе, легко подвергается нуклеофильному замещению¹⁸). Наиболее подвижен атом галогена, находящийся в β -положении по отношению к карбонильной группе, поэтому 2-галогенохромоны превосходят по реакционной способности 3-галогенохромоны и близки к галогенангидридам.

При взаимодействии 1,1-диоксида 2,3-дибромтиохронона с первичными и вторичными алифатическими и ароматическими аминами⁹⁸ замещается только один атом брома, находящийся в положении 2. Третичные ароматические амины ведут себя в этой реакции как C-нуклеофилы.⁹⁸



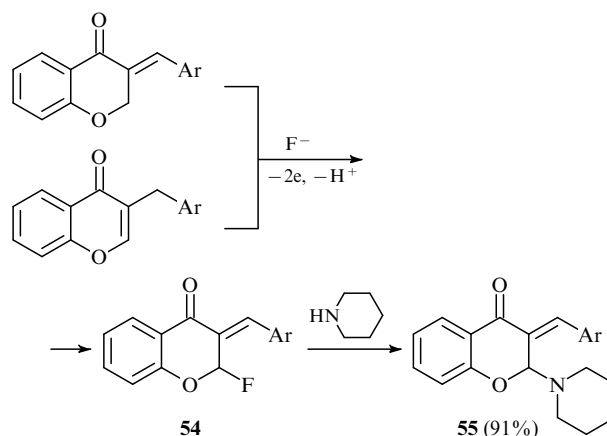
2-Хлорхромоны под действием воды в присутствии кислот или оснований легко гидролизуются до 4-гидроксикумаринов,²² а 3-гидрокси-2-хлорхромон реагирует с метиламином, анилином и вторичными аминами с образованием соответствующих 2-амино-3-гидроксихромонов (выходы 40–50%).⁹⁹

Недавно на основе 6-метил-2-хлорхромона и α -аминокарбонильных соединений (в виде ацеталей, кеталей или гидрохлоридов) были синтезированы хромено[2,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-оны **51** — аналоги природных соединений, представляющих фармакологический интерес.²⁸ Реакция относится к типу $\text{A}_\text{N}-\text{E}$ и протекает через замещение атома хлора на азот с образованием производных 2-аминохромона **52**, которые циклизуются при нагревании в смеси пирролидин–уксусная кислота (1 : 1). Полагают,²⁸ что пирролидин активирует карбонильную группу через образование иминиевой соли **53** (в присутствии других кислот или оснований эта реакция не идет).



$\text{R} = \text{H, Me, Ph.}$

При анодном фторировании из (*E*)-3-(4-хлорбензилиден)-2,3-дигидрохроман-4-она и изомерного ему 3-(4-хлорбензил)хромона, образуется один и тот же продукт — (*E*)-3-(4-хлорбензилиден)-2,3-дигидро-2-фторхроман-4-он (**54**). При действии на соединение **54** пиперидина в ацетонитриле при $\sim 20^\circ\text{C}$ оно превращается в 3-(4-хлорбензилиден)-2-пиперидино-2,3-дигидрохроман-4-он (**55**).¹⁰⁰



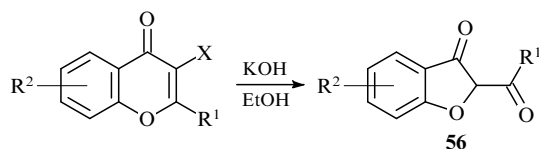
$\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4.$

2. Реакции 3-галогенохромонов

3-Галогенохромоны содержат двойную связь с геминально расположенными карбонильной группой и атомом галогена, что позволяет отнести их к типу геминально активированных галогеналкенов, которые обладают высокой реакционной способностью и находят широкое применение в синтезе гетероциклов и аналогов природных соединений.¹⁰¹ Реакции нуклеофильных реагентов с 3-галогенохромоны, имеющими две хорошие уходящие группы (атом галогена при α -атоме углерода и фенольный фрагмент при β -атоме углерода), более разнообразны, чем с галогеналкенами. Так, галогеналкены взаимодействуют с *N*-нуклеофилами по трем основным направлениям, включающим образование азиридинов и аминоолефинов с вицинальной или геминальной (*unco*-замещение) активирующей группой.¹⁰¹ В случае 3-галогенохромонов помимо этих направлений могут реализовываться направления, связанные с раскрытием и рециклизацией γ -пиронового кольца. Отметим также, что если для галогенолефинов основным фактором, определяющим направление реакции, является природа активирующей функции, то в случае 3-галогенохромонов наиболее важную роль

играют тип нуклеофильной частицы, а также объем и электронные свойства заместителя в положении 2.

Среди 3-галогенохромонов наименее реакционноспособными являются 3-галогенофлавоны и их гетероциклические аналоги, что обусловлено присутствием (гет)арильного заместителя в положении 2. Например, самой характерной реакцией 3-галогенофлавонов является сужение γ -пиринового кольца при кипячении со спиртовым раствором КОН с образованием соединения **56**.

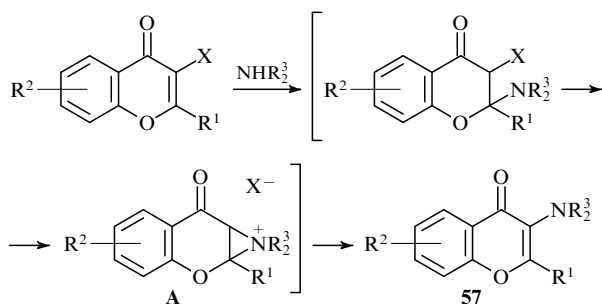


$R^1 = \text{Ar, Het, CH=CHAr}$; $R^2 = \text{H, Me, Cl}$; $X = \text{Cl, Br}$.

Эта рециклизация неоднократно использовалась для доказательства строения 3-бромфлавонов,⁸² 3-галоген-2-гетарил- (см.⁸³) и 3-галоген-2-стирилхромонов,⁸⁴ однако в случае 3-галогенохромонов, не имеющих заместителя в положении 2, рециклизация протекает только под действием аминов (см. ниже). Отметим также способность атома хлора в 3-хлорфлавонах замещаться на цианогруппу в присутствии цианида меди(I),^{57, 102} что не наблюдалось в случае других галогенохромонов.

а. Реакции с N- и S-нуклеофилами

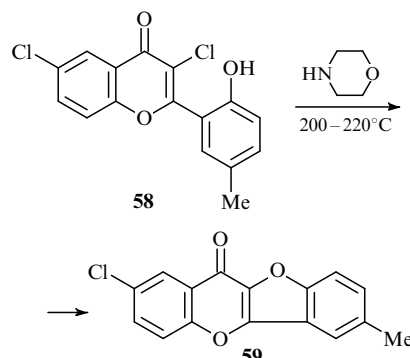
Важнейшей реакцией 3-галогенохромонов является их аминирование вторичными циклическими аминами (пирролидином, пиперидином, морфолином и *N*-метилпиперазином), которое приводит к соответствующим 3-аминохромонам **57**.^{37, 46, 47, 70, 103, 104} Считается, что наблюдаемое в данном случае *trans*-замещение атома галогена протекает по механизму 1,4-присоединения через азиридиновый интермедиат **A**, последующее раскрытие которого ведет к появлению аминогруппы при атоме C(3).^{37, 105, 106}



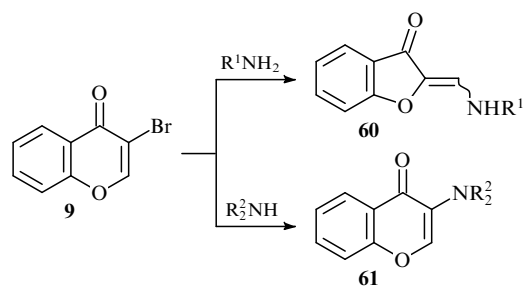
$R^1 = \text{H, Me, Ar}$; $R^2 = \text{H, Me, Cl}$; $X = \text{Cl, Br}$;

$\text{NHR}_2 = \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{Z} \text{ (Z = CH}_2, \text{O, NMe)}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$.

Наличие заместителя в положении 2 хромоновой системы затрудняет протекание реакции; для аминирования 3-галогенофлавонов применяют достаточно жесткие условия. 3-Бромпроизводные превосходят по своей реакционной способности аналогичные 3-хлорпроизводные. Так, из 3-бромфлавона аминопроизводные **57** образуются при $\sim 100^\circ\text{C}$ с выходами 60–80% (6–8 ч),⁷⁰ а реакцию 3-хлорфлавонов с морфолином и пиперидином удалось осуществить только при нагревании до $200\text{--}220^\circ\text{C}$ в *N*-метилпирролидоне в запаянной ампуле (72–80 ч), при этом выходы не превышали 30–44%. Флавор **58** в этих условиях циклизуется в тетрациклическое производное **59**.¹⁰⁴

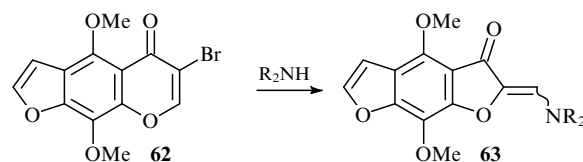


3-Хлорхромоны,^{37, 103} 3-бром-2-метилхромон⁴⁶ и 3-бромфлавор⁷⁰ аминируются при нагревании в отсутствие растворителя, однако попытка использовать эти условия для аминирования 3-бромхромона (**9**) привела к сложной смеси продуктов.¹⁰⁶ При изучении аминирования 3-галогенохромонов, не имеющих заместителя при атоме C(2), с которого в первую очередь начинается нуклеофильная атака, было установлено, что взаимодействие 3-бромхромона (**9**) с первичными аминами в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 (для нейтрализации выделяющегося в ходе реакции HBr) сопровождается сужением γ -пиринового цикла и образованием бензофурановых (кумароновых) производных **60**. В тех же условиях со вторичными аминами образуются ожидаемые 3-аминохромоны **61**.¹⁰⁶ Синтез соединений **60** протекает через раскрытие пиринового кольца при атаке амина по атому C(2) с последующим замещением атома брома под действием фенолят-аниона (таутомерия и конфигурация двойной связи в работе¹⁰⁶ не обсуждались).



$R^1 = \text{Bu, Bn, cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R_2\text{NH} = \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$.

Следует отметить, что 6-бромноркеллин **62** реагирует с первичными и вторичными аминами с сужением пиринового цикла и образованием фурукумароновых производных **63**.¹⁰⁶

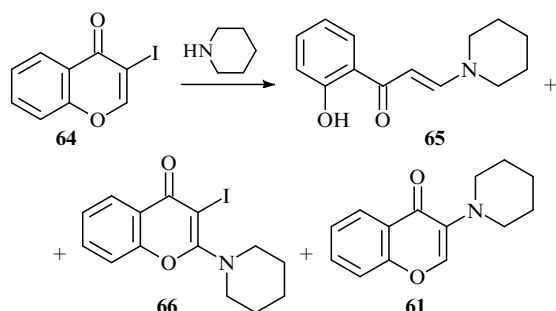


$R_2\text{NH} = \text{BuNH}_2, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$.

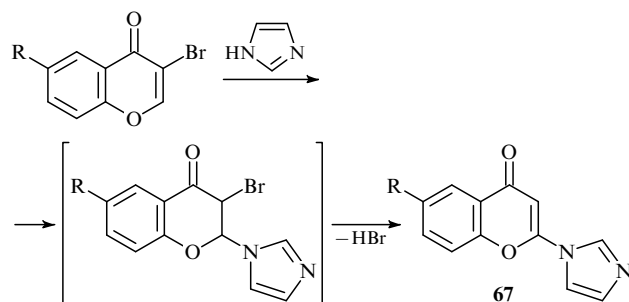
Недавно было показано,¹⁰⁷ что при замене ацетонитрила на ДМФА направление взаимодействия вторичных циклических аминов с 3-галогенохромонами, незамещенными в положении 2, меняется. При этом вместо 3-аминохромонов **61** получают бензофураны **60** (выходы 72–96%), т.е. реакция протекает так же, как с первичными аминами в MeCN.

Из 3-галогенохромонов наиболее реакционноспособным является 3-иодхромон (**64**). На примере реакции галогено-

хромонов с имидазолом показано, что при замене 3-йодхромона на 3-бром- и 3-хлорхромоны скорость реакции и выход продукта существенно уменьшаются.¹⁰⁸ В работе¹⁰⁷ детально изучено взаимодействие 3-йодхромона с пиперидином. Оказалось, что в MeCN в присутствии K_2CO_3 образуется аминovinилкетон **65** (63%) и 3-йод-2-пиперидинохромон (**66**) (4%). В ДМФА в отсутствие K_2CO_3 получается смесь, состоящая из соединений **65** (51%), **66** (11%) и 3-пиперидинохромона (**61**, $NR_2^2 = NC_5H_{10}$) (13%). Многообразие продуктов реакции объясняется разнообразными трансформациями первоначально образующегося аддукта Михаэля: элиминирование иода с одновременным раскрытием кольца дает соединение **65**, иодирование с последующим отщеплением HI приводит к хроному **66**, а внутримолекулярное замещение иода через азиридиновый катион — к хрому **61**. При использовании 3-хлор- и 3-бромхромонов продукты типа **65** и **66** не образуются.¹⁰⁷



Взаимодействие 3-бром- и 3-бром-6-хлорхромонов с избытком имидазола в присутствии его серебряной соли (80°C, 0.5 ч) протекает как присоединение по Михаэлю с последующим дегидробромированием и приводит к 2-имидазолилхромонам **67**.¹⁰⁸ Вследствие электроноакцепторного характера имидазольного цикла кислотность атома Н(2) повышается, а образование азиридинового интермедиата из-за пониженной нуклеофильности имидазольного атома азота становится невозможным, что, по-видимому, способствует смене направления реакции.

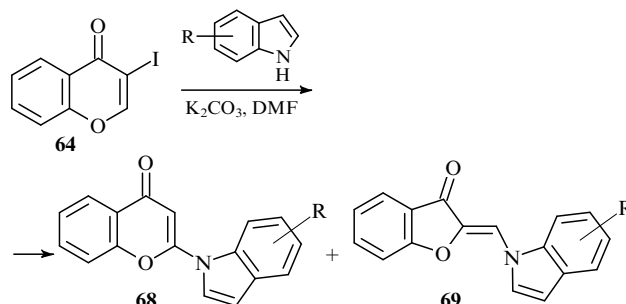


R = H, Cl.

3-Бромтиохромоны реагируют с имидазолом и 2-алкилимидазолами с образованием 2-имидазолилттиохромонов, а с вторичными аминами (пиперидин, морфин и метилэтиламин) — с образованием 3-аминотиохромонов, т.е. 3-бромхромоны и 3-бромтиохромоны проявляют одинаковую реакционную способность по отношению к имидазолам и вторичным аминам.¹⁰⁹

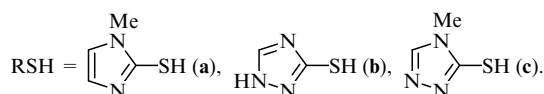
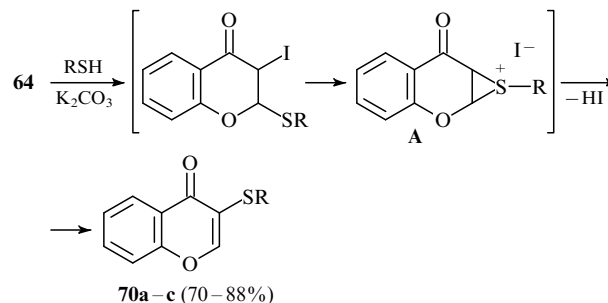
2-(N-Азолил)хромоны получают нагреванием 3-йодхромона (**64**) с азолами (имидазолом, пиразолом, пирролом, 1,2,4-триазолом, бензимидазолом, индазолом) в ДМФА в присутствии K_2CO_3 (80°C, 56–89%).¹⁰⁸ Реакция 3-йодхромона (**64**) с индолом в тех же условиях дает смесь примерно равных количеств 2-(1-индолил)хромона (**68**) и 2-(1-индолил)метил-3(2H)-бензофуранона (**69**). Заместители в ин-

дольной системе оказывают значительное влияние на соотношение продуктов **68** и **69**. Так, при наличии электронодонорных групп (Me, MeO) соотношение продуктов меняется в пользу бензофуранонов **69**, а при наличии электроноакцепторных заместителей (Cl, NO₂) — в пользу хромонов **68**, так как в этом случае индольный атом азота обеднен электронами.¹¹⁰

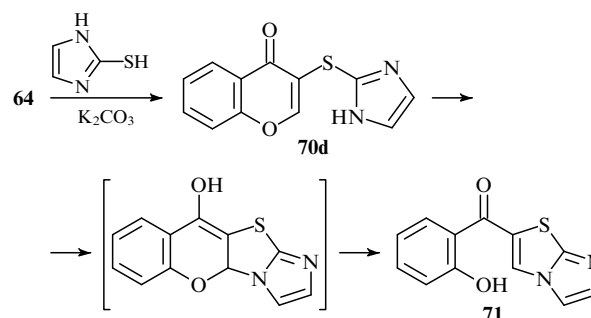


R = H, 3-Me, 5-Me, 5-MeO, 5-Cl, 5-NO₂, 6-NO₂.

Взаимодействие хромона **64** с 2-мерkapто-1-метилимидазолом, 3-мерkapто-1,2,4-триазолом и 3-мерkapто-4-метил-4H-1,2,4-триазолом (ДМФА, K_2CO_3 , ~20°C) протекает иначе, чем с азолами. В этом случае вместо 2-замещенных хромонов или бензофуранонов образуются 3-азолилсульфанилхромоны **70**.¹¹¹ Аналогичное соединение было получено и при реакции хромона **64** с 2-тиоцитозином.¹¹² Замещение атома иода на атом серы протекает через образование трехчленного эписульфониевого катиона **A** (аналогично замещению галогена на азот). Последующее раскрытие трехчленного цикла приводит к хромонам **70a–c**.

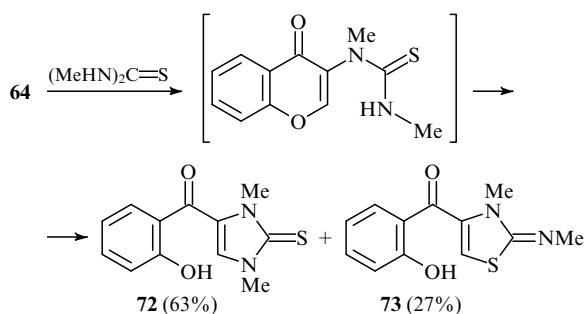


Неожиданно оказалось, что реакция 3-йодхромона (**64**) с 2-мерkapтоимидазолом не останавливается на стадии образования хромона **70d**, а сопровождается внутримолекулярной рециклизацией с образованием смеси продуктов **70d** и **71** с выходами 18 и 62% соответственно.¹¹¹



2-Меркапто- и 5-метокси-2-меркаптобензимидазолы с хромоном **64** дают в качестве основных продуктов взаимодействия соединения типа **71**, в то время как 5-нитро-2-меркаптобензимидазол образует только соответствующий хромон **70**.¹¹¹ При замене K_2CO_3 на Bu_4NCl реакции с 2-меркаптоимидазолом и 2-меркаптобензимидазолом останавливаются на стадии образования 3-замещенных хромонов **70**.¹¹³

Наконец, взаимодействие N,N' -диметилтиомочевинны с 3-иодхромоном (**64**) приводит к смеси имидазолина **72** и тиазолина **73**; на первой стадии реакции тиомочевина действует как N-нуклеофил, а на заключительной — как N- или S-нуклеофил.¹¹⁴

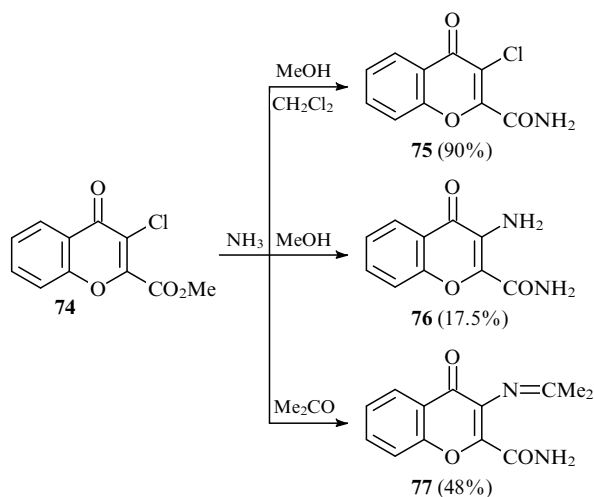


Таким образом, превращения 3-бром- и 3-иодхромонов под действием N- и S-нуклеофилов демонстрируют богатый синтетический потенциал этих соединений, высокая реакционная способность которых обеспечивает возможность протекания реакций по нескольким направлениям. С одной стороны, такое разнообразие свойств затрудняет прогнозирование строения конечных продуктов, но с другой стороны, — делает 3-галогенохромоны привлекательными объектами для дальнейших исследований.

Следует отметить, что сведения о взаимодействии 3-галогенохромонов с биснуклеофилами (даже с такими простыми, как гидроксиламин и гидразин) крайне ограничены.

Известно, что реакция 3-бромхромона (**9**) с гидроксиламином дает оксим 3-гидрокси-1-бензофуран-2-карбальдегида, строение которого подтверждено данными РСА, однако методика его получения, спектральные и физико-химические характеристики не описаны.¹⁰⁶

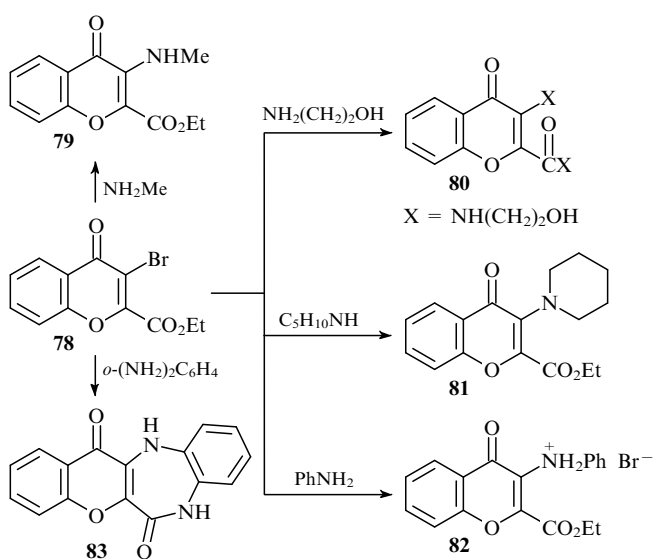
В работах ^{53, 54, 115} приведены некоторые данные о взаимодействии эфиров 3-хлор- и 3-бромхромон-2-карбоновых кислот с аммиаком и аминами. В зависимости от условий метиловый эфир **74** реагирует с аммиаком с образованием продуктов **75–77**, из чего можно заключить, что в первую очередь взаимодействие протекает по сложноэфирной группе, а только потом происходит замещение атома хлора на



аминогруппу, способную реагировать с ацетоном с образованием основания Шиффа **77**.⁵⁴ Выход амида **76** увеличивается до 66% при замене метилового эфира на этиловый, что связано с разной растворимостью этих соединений в метаноле.⁵³

Заместить атом хлора на аминогруппу в 3-хлорхромон-2-карбоновой кислоте под действием аммиака не удается. В 3-хлорхромон-2-карбонитриле замещению подвергается цианогруппа, в результате чего образуется 2-амино-3-хлорхромон, который в кислой среде гидролизует до 4-гидрокси-3-хлоркумарина.⁵³ На основании этих данных сделан вывод,⁵³ что реакционная способность 2-замещенных 3-хлорхромонов уменьшается в ряду $2-Me < 2-CO_2Et < 2-CN < 2-CO_2H$.

Реакции этилового эфира **78** с метиламином, 2-аминоэтанолом, пиперидином, анилином и *o*-фенилендиаминном протекают с замещением атома брома и сохранением пиранового кольца, в результате чего образуются продукты **79–83**.^{54, 115}

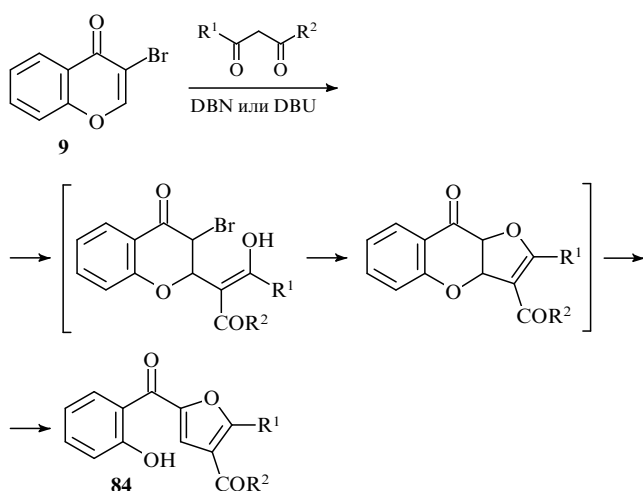


С аммиаком этиловый эфир **78** дает амид **76** (выход 74%), а *трет*-бутиловый эфир 3-бромхромон-2-карбоновой кислоты из-за стерических затруднений в сложноэфирной группе реагирует только по атому C(3) с замещением брома и образованием *трет*-бутилового эфира 3-аминохромон-2-карбоновой кислоты (выход 55%).¹¹⁵

Таким образом, в ряду производных 3-галогенохромон-2-карбоновой кислоты сужение пиранового кольца в фурановое не наблюдается в реакциях ни с первичными, ни с вторичными аминами. При взаимодействии вторичных аминов с 3-бром-2-метилхромоном и 3-галогенофлавонами пирановое кольцо также сохраняется.

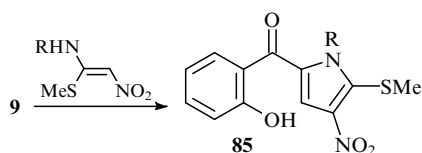
6. Реакции с С-нуклеофилами

Реакции 3-бромхромона (**9**) с С-нуклеофилами имеют важное значение, в частности, для получения фармакологически ценных продуктов. Так, взаимодействие хромона **9** с β-дикетонами и β-кетозфирами (1,5-дизабикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) или DBU, $CHCl_3$, ~20°C, 0.5–1 ч) приводит к высокофункционализированным фуранам **84**.¹¹⁶ Для полного завершения реакции требуются два эквивалента основания, а при замене DBN или DBU на Et_3N возвращаются исходные вещества. Механизм данного превращения включает в себя 1,4-присоединение β-дикарбонильного соединения к хроному **9** и последующее внутримолекулярное *O*-алкилирование и раскрытие пиранового цикла с образованием 2-салицилоилфуранов **84**.¹¹⁶



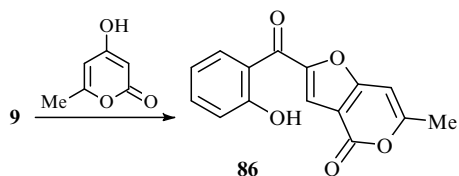
$R^1 = R^2 = \text{Me}$; $R^2 = \text{OEt}$; $R^1 = \text{Me, Ph, CH}_2\text{SPh, CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$;
 $R^1 - R^2 = \text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2$.

Реакцию 3-бромхромона (**9**) с нитроенаминами, приводящую к 2-салицилоилпирролам **85**,¹¹⁷ проводят в системе $\text{MeCN} - \text{K}_2\text{CO}_3$ (ранее эта система использовалась в реакциях с аминами¹⁰⁶).

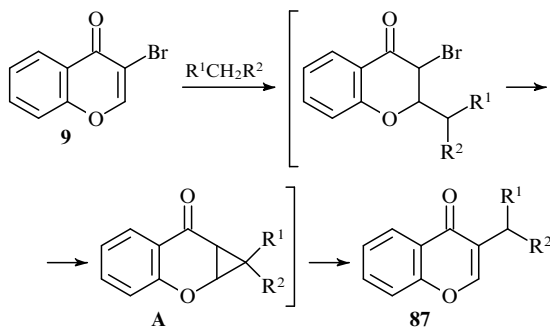


$R = \text{Me, Ph}$.

Нагревание хромона **9** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном в пиридине в течение 4–5 ч дает фуропирон **86**.¹¹⁷

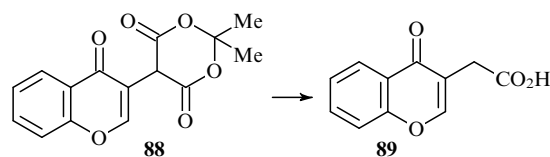


В отличие от β -дикетонных и β -кетозэфиров производные малоновой кислоты, более склонные к С-алкилированию, реагируют с 3-бромхромонами (DBU, MeCN , 20°C) через образование циклопропанового интермедиата **A**. Благодаря анхимерному содействию соседнего атома кислорода циклопропановое кольцо в соединении **A** легко раскрывается с образованием 3-замещенных хромонов **87**.

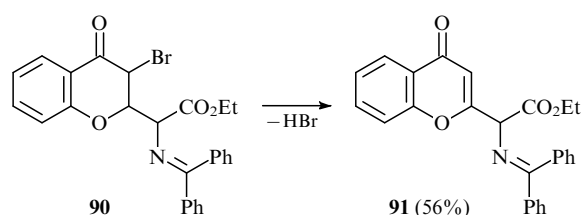


$R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$; $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^2 = \text{CN}$;
 $R^1 = \text{CO}_2\text{Bu}^t$, $R^2 = \text{CN}$; $R^1 = \text{CN}$, $R^2 = \text{SO}_2\text{Me}$.

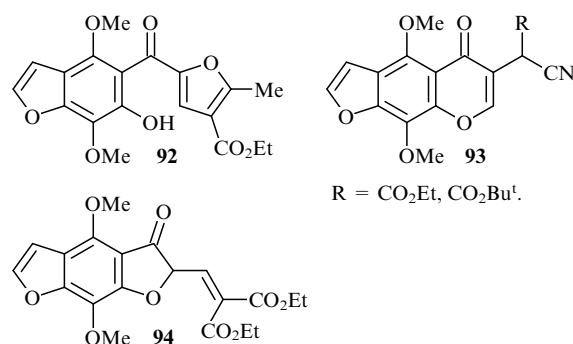
С кислотой Мельдрума 3-бромхромон (**9**) дает хромон **88**, который превращается в кислоту **89**.¹¹⁸



3-Бром-2-метилхромон (**19b**) реагирует с диэтилмалонатом в присутствии Et_3N в ацетоне с образованием диэтил-(2-метилхромон-3-ил)малоната,⁴⁵ однако направление реакции 3-бромхромона (**9**) с этил-*N*-(дифенилметил)глицином меняется (вероятно, по стерическим причинам). В этом случае в результате отщепления бромоводорода от протонированного аддукта Михаэля **90** образуется 2-замещенный хромон **91**.¹¹⁸

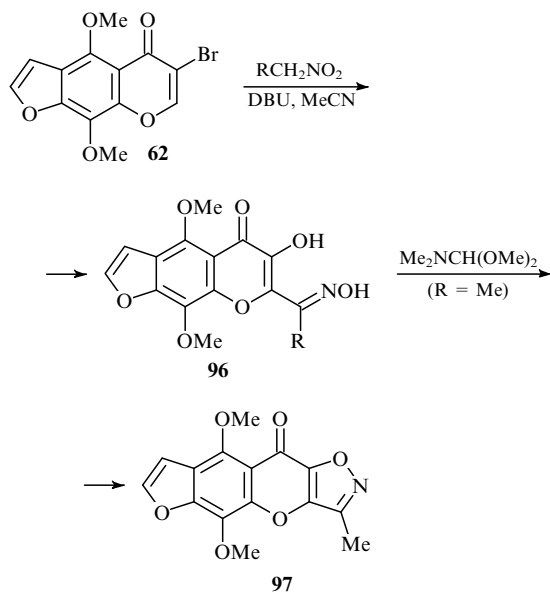
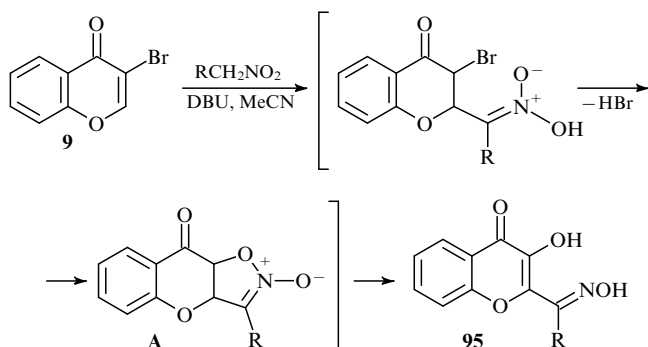


Примечательно, что как и в реакциях с аминами 6-бромноркеллин **62** с С-нуклеофилами ведет себя особо: с этилацетатом, этил- и *трет*-бутилацианоацетатами он реагирует так же, как и 3-бромхромон (**9**), т.е. с образованием фурана **92** и 6-замещенных норкеллинов **93**, а с диэтилмалонатом дает фурокумароновое производное **94**.¹¹⁸ Таким образом, пироновый фрагмент соединения **62** в реакциях с С-нуклеофилами также склонен к сужению.¹⁰⁶



$R = \text{CO}_2\text{Et, CO}_2\text{Bu}^t$.

В реакциях с амбидентными нитронатными анионами, которые генерируются из соответствующих нитросоединений, 3-бромхромон (**9**) и 6-бромноркеллин (**62**) ведут себя одинаково, давая хромоны **95** (выходы 49–74%) и **96** (выходы 39–90%), содержащие оксимную функцию в положении 2(7) и гидроксильную группу вместо атома брома.¹¹⁹ Как и в случае β -дикетонных и β -кетозэфиров, взаимодействие нитронатных анионов с хромонами начинается с присоединения по Михаэлю, которое сопровождается внутримолекулярным *O*-алкилированием с образованием интермедиата **A**. Далее, под влиянием *N*-оксидного фрагмента в интермедиате **A** происходит раскрытие изоксазольного (а не пиронового) кольца, в результате чего образуются оксимины **95** и **96**.

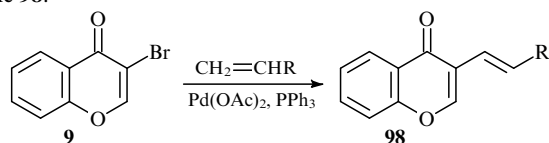


R = Me, Et, CO₂Me, Ph.

Келлиновое производное **96** (R = Me) при нагревании с диметилацеталем диметилформамида при 100°C в течение 0.5 ч циклизуется, давая 5,9-диметокси-3-метил-10H-фууро[3',2':6,7]хромено[2,3-d]изоксазол-10-он (**97**). Аналогичные продукты в тех же условиях были получены и из хромонов **95** (выходы 49–83%).¹¹⁹

в. Реакции кросс-сочетания и циклоприсоединения

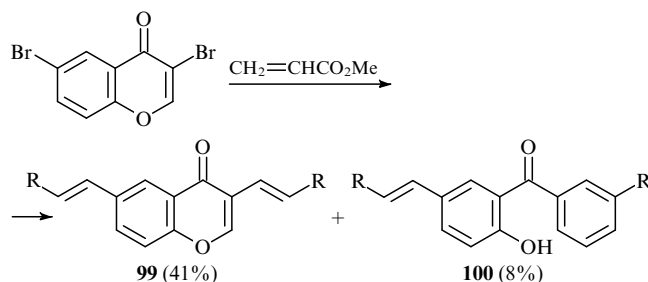
В последнее время все чаще появляются работы по применению 3-галогенохромонов в реакциях гомо- и кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов. Эти реакции открывают новый путь к синтезу сложных молекул, содержащих в своем составе хромоновый фрагмент. Так, при винилировании 3-бромхромона (**9**) метилакрилатом или стиролом в присутствии каталитических количеств ацетата палладия и трифенилфосфина (ДМФА, Et₃N, 120°C, 6 ч) получены ранее труднодоступные производные **98**.¹²⁰



R = CO₂Me, Ph.

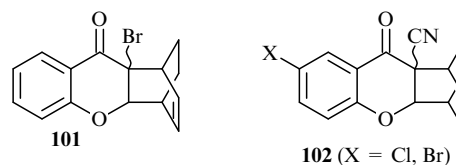
Кросс-сочетание 3,6-дибромхромона с метилакрилатом протекает одновременно по обоим атомам брома и дает смесь продуктов — соединения **99** и **100**. Образование замещенного бензофенона **100** объясняется циклоприсоединением

метилакрилата к хроному **99**, последующим декарбоксилированием аддукта, раскрытием пиранового цикла и дегидрированием под влиянием палладия.¹²⁰

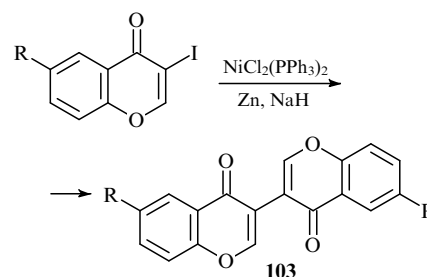


R = CO₂Me.

Хромон **9** оказался плохим диенофилом в реакции Дильса–Альдера. Только с 1,3-циклогексадиеном в жестких условиях (300°C, 120 ч) он дает аддукт **101** с низкой стереоселективностью (соотношение изомеров равно 2:1, выход < 16%). Хромон-2-карбонитрил и особенно его 6-хлор- и 6-бромзамещенные оказались более реакционноспособными. Соединения **102** были синтезированы с выходами 44–50% и стереоселективностью 93%.¹²¹

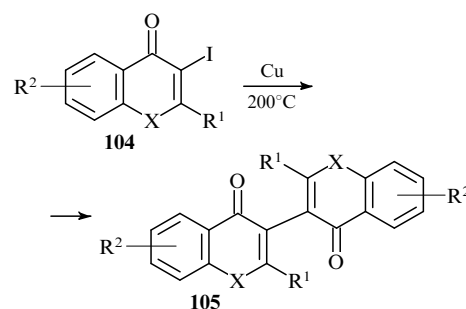


Гомосочетание 3-идхромонов в системе NiCl₂(PPh₃)₂–PPh₃–Zn–NaH–PhMe протекает почти количественно и приводит к бихромонам **103**, представляющим интерес для синтеза природных бифлавоноидов.^{122,123}



R = H, Me, MeO.

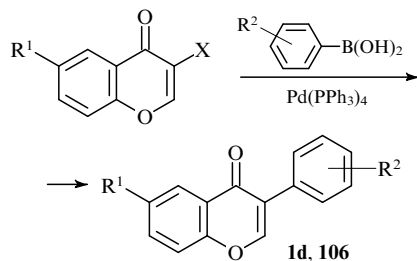
С целью разработки метода получения природных бифлавоноидов изучено¹²⁴ гомосочетание 3-идпроизводных флавонов, тиофлавонов и тиохромонов **104** в условиях реакции Ульмана. Показано, что при нагревании этих соединений с порошкообразной медью при 200–210°C в атмосфере аргона образуются продукты **105**, причем выходы бифлаво-



X = O: R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄; R² = H, 7-MeO;
X = S: R¹ = Ph, Me; R² = H, 6-Me.

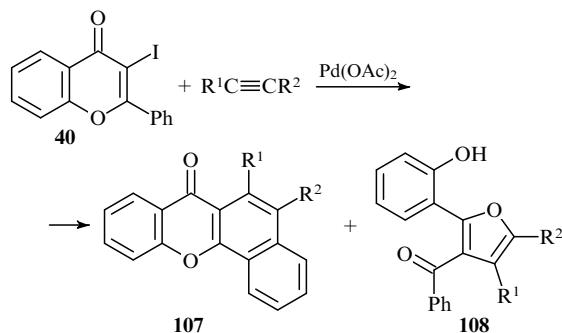
нов и битиофлавонов составляют 71–86%, а битиохромонов — 31–33%.

Кросс-сочетанием 3-бром- и 3-иодхромонов с арилборными кислотами, катализируемым тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) в присутствии Na_2CO_3 (реакция Сузуки), синтезированы изофлавоны (**1d**) и его производные **106**^{125, 126} с высокими выходами.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{MeO}, \text{Cl}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{F}, \text{NO}_2; \text{X} = \text{Br}, \text{I}.$

Аннелирование 3-иодфлавоны **40** интернальными алкинами, катализируемое $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присутствии NaOAc и LiCl , приводит к смеси соединений **107** и **108**. В этой смеси ожидаемые бензоксантены **107** оказываются минорными продуктами,¹²⁷ а основными продуктами являются тетразамещенные фураны **108**, образующиеся при электрофильной атаке карбонильного атома кислорода винилпалладиевым интермедиатом и последующем раскрытии пиранового кольца.



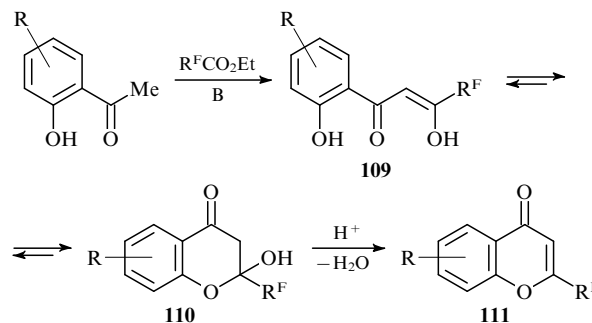
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Bu}^t.$

IV. Методы синтеза 2-полигалогеналкил- и галогенметилхромонов

1. Синтез 2-полифторалкилхромонов

Первые представители 2-трифторметилхромонов были получены в 1951 г. при конденсации замещенных 2-гидроксиацетофенонов с этилтрифторацетатом в присутствии натрия с последующей дегидратацией первоначально образующихся β -дикетонов в кислой среде.¹²⁸ Долгое время считалось,¹²⁹ что эти дикетоны имеют линейное кето-енольное строение **109**, однако впоследствии на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H было установлено,^{130, 131} что и в растворах, и в кристаллическом состоянии они существуют в циклической полукетальной форме **110**. Циклизации способствуют наличие электроакцепторной трифторметильной группы в боковой цепи и гидроксильной группы в *орто*-положении бензольного кольца. Обнаружено, что с увеличением числа атомов фтора в полифторалкильной группе в растворе CDCl_3 начинают появляться открытые таутомеры.^{132, 133} Так, продукты конденсации 2-гидрокси- и 2-гидрокси-5-метилацетофенонов с $\text{H}(\text{CF}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$ в CDCl_3 представляют собой таутомерную смесь, содержащую кето-енольную и полукетальную формы в соотношении $\sim 1 : 10$.¹³³

Кратковременное кипячение 2-гидроксихромонов **110** в спирте¹²⁸ или уксусной кислоте¹³⁴ в присутствии концентрированной HCl приводит к 2-полифторалкилхромонам **111**.

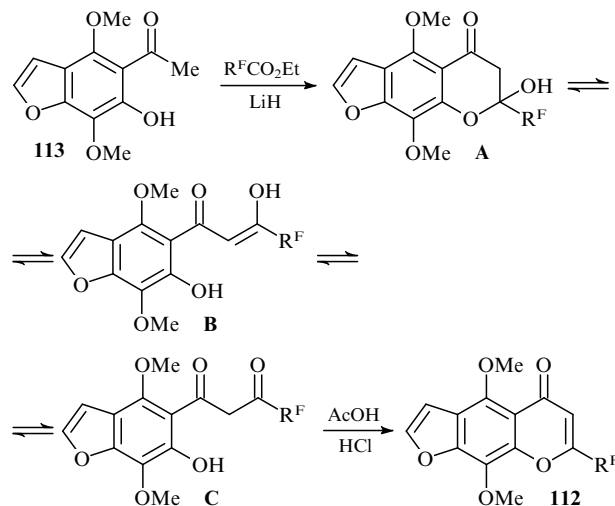


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}, \text{Br};$

$\text{R}^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_3\text{F}_7, \text{C}_4\text{F}_9.$

Модификация природных соединений путем замены в них алкильной группы на полигалогеналкильную давно привлекает внимание исследователей, так как за счет электроакцепторного характера галогенированного заместителя происходит перераспределение электронной плотности в молекуле и меняется ее реакционная способность по отношению к нуклеофильным реагентам.¹³⁵ В этой связи синтез 7-полифторалкилноркеллинов **112**^{136, 137} — фторированных аналогов келлина **2a** — представляет несомненный интерес, так как открывает путь к получению на их основе широкого ряда фторсодержащих гетероциклов, имеющих в своем составе природный бензофурановый фрагмент и обладающих потенциальной биологической активностью.

Фторкеллины **112** получены при взаимодействии келлина **113** с $\text{R}^F\text{CO}_2\text{Et}$ в присутствии LiH с последующей дегидратацией продуктов конденсации, которые в кристаллах и растворе $\text{DMSO}-d_6$ существуют в виде фухрохромонов **A**. В CDCl_3 эти соединения (за исключением $\text{R}^F = \text{CF}_3$) представляют собой смеси таутомеров **A**–**C**. Независимо от длины фторалкильной группы циклическая форма **A** является доминирующей (50–78%), а содержание дикетонной формы **C** обычно не превышает 8%.¹³⁷

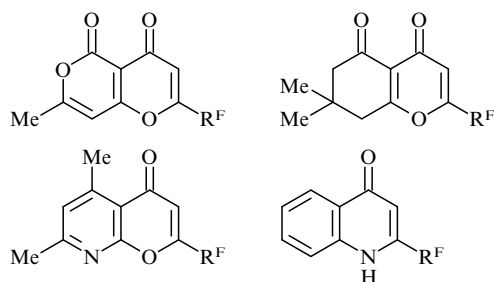


$\text{R}^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_3\text{F}_7, \text{C}_4\text{F}_9.$

Конденсация Кляйзена является наиболее удобным и эффективным методом синтеза 2- R^F -хромонов, так как базируется на простых и доступных исходных веществах. Она может протекать в присутствии натрия¹²⁸ или других конденсирующих агентов, таких как гидриды натрия¹³¹ и лития.¹³⁴ В качестве растворителей обычно применяют

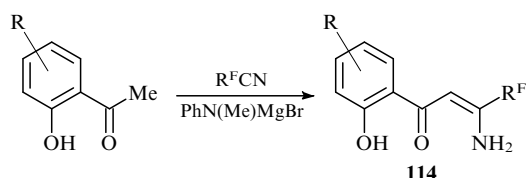
эфир¹³¹ или ТГФ.¹³⁴ Для синтеза гидроксильированных по бензольному кольцу производных из-за низкой растворимости фенолятов применяют гексаметилфосфотриамид¹³⁸ или используют метод Костанецкого–Робинсона. Например, 7-гидрокси-2-трифторметилхромон был получен с выходом 68% при нагревании 2,4-дигидроксиацетофенона с ангидридом трифторуксусной кислоты и трифторацетатом натрия.¹⁴

Если в качестве метиленовой компоненты в конденсации с $R^F\text{CO}_2\text{Et}$ применяют гетероциклические или другие производные 2-гидроксиацетофенона, такие как дегидрацетовая кислота, 2-ацетилдимедон, 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиронид и 2-аминоацетофенон, образуются аналоги хромонов — 7-метил-2-полифторалкилпирано[4,3-*b*]пиран-4,5-дионы,¹³⁹ 7,7-диметил-2-полифторалкил-7,8-дигидро-6-*H*-хромен-4,5-дионы,¹⁴⁰ 8-аза-2-полифторалкилхромоны¹⁴¹ и 2-полифторалкил-4-пиридоны.¹⁴²



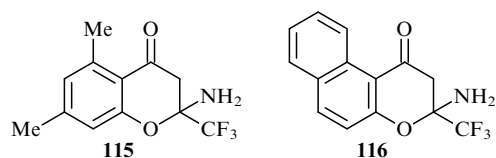
$R^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}$.

В дополнение к конденсации Кляйзена в последние годы разработаны и другие методы синтеза 2- R^F -хромонов. Так, взаимодействие 2-гидроксиацетофенонов с $R^F\text{CN}$ в присутствии *N*-метиланилиномагнийбромида приводит к аминovinилкетонам **114** с геминальным расположением аминогруппы и фторированного заместителя (выходы 35–60%), которые в отличие от diketонов **109** обычно находятся в открытой форме в виде *Z*-изомеров с копланарной *s*-*цис*-конформацией, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью.¹⁴³



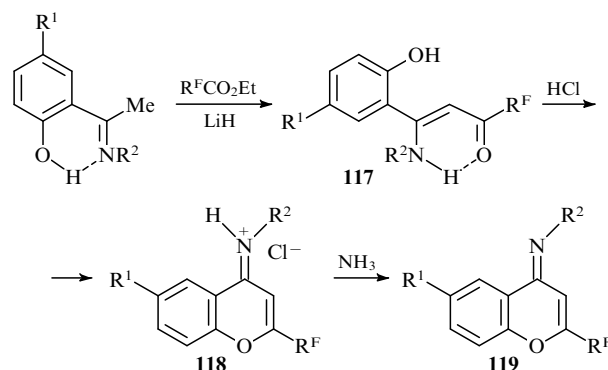
$R = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}; R^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}$.

Однако продукты конденсации CF_3CN с пространственно затрудненными 2-гидрокси-4,6-диметилацетофеноном и 1-ацетил-2-нафтолом существуют в основном в виде 2-аминохроман-4-онов **115** и **116**. В этих соединениях аминоксеновая форма дестабилизирована из-за неблагоприятных взаимодействий между винильным атомом водорода и *орто*-заместителем в бензольном кольце.^{144, 145}



Аналогичная кольчато-цепная изомерия имеет место и в ряду алифатических гидроксиксоенаминов с *гем*-диалкильной группой в α -положении к карбонильной группе.^{146–148} В кислой среде соединения **114**–**116** почти количественно превращаются в 2- R^F -хромоны **111**.

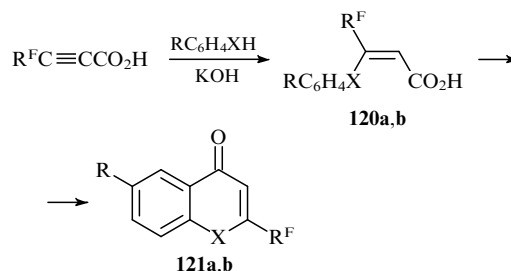
При конденсации кетиминов, полученных из 2-гидроксиацетофенонов и первичных аминов, с $R^F\text{CO}_2\text{Et}$ в присутствии LiH образуются аминovinилкетоны **117** с γ -расположением NHR - и R^F -групп, которые существуют только в открытой форме.^{149, 150} В спиртовом растворе HCl ($\sim 20^\circ\text{C}$, 2 ч) эти соединения циклизируются в соли 2-полифторалкил-4-*H*-хромен-4-иминия **118**, которые при нейтрализации аммиаком дают 2-полифторалкил-4-*H*-хромен-4-имины **119**.



$R^1 = \text{H}, \text{Me}; R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}, \text{Pr}^i, (\text{CH}_2)_2\text{OH}; R^F = \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}$.

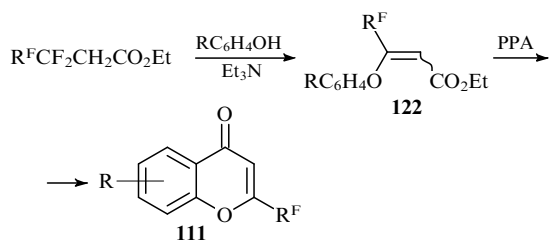
При обработке водной уксусной кислотой ($\sim 20^\circ\text{C}$, 12 ч или 80°C , 1 ч) соединения **117** и **119** гидролизуются до хромонов **110**, из которых легко могут быть получены хромоны **111**. Хроменимины **119** представляют самостоятельный синтетический интерес, так как в кислой среде они находятся в виде высокоактивного иминиевого катиона **118**, превосходящего по своей реакционной способности 2- R^F -хромоны **111**.¹⁵¹

Реакция полифторалк-2-иновых кислот с пятикратным избытком ArOH и KOH в водном растворе протекает стереоспецифично и приводит к (*Z*)- β -полифторалкил- β -арилоксиакриловым кислотам **120a**, из которых при обработке концентрированной H_2SO_4 при $\sim 20^\circ\text{C}$ получают 2- R^F -хромоны **121a** (выходы 51–76%).¹⁵² Более высокая нуклеофильность тиофенолов позволяет проводить эту реакцию в водно-спиртовом растворе при молярном соотношении реагентов 1 : 1. Образующиеся при этом арилтиоакриловые кислоты **120b** также имеют *Z*-конфигурацию двойной связи и при последовательной обработке сначала PCl_5 , а затем AlCl_3 в бензоле при $\sim 20^\circ\text{C}$, дают 2- R^F -тиохромоны **121b** (выходы 68–87%).¹⁵²



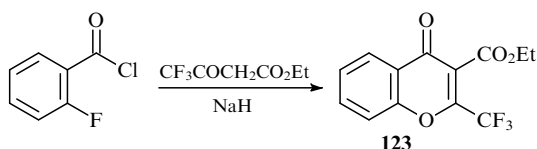
$R^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_3\text{H}; R = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}; X = \text{O} (\text{a}), \text{S} (\text{b})$.

Близкий подход к синтезу 2- R^F -хромонов описан в работе¹⁵³, в которой в качестве исходных субстратов использованы этиловые эфиры 2,2-дигидрополифторкарбоновых кислот. Последние в реакции с фенолами в присутствии Et_3N в MeCN при 60°C образуют эфиры **122**. В большинстве случаев получаются смеси *Z*- и *E*-изомеров, которые при нагревании с полифосфорной кислотой (PPA) при 170°C дают хромоны **111** с высокими выходами.

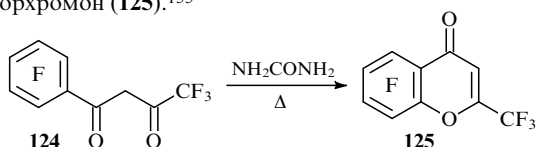


$\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_2\text{Cl}, (\text{CF}_2)_3\text{Cl}, (\text{CF}_2)_5\text{Cl}; \text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{Cl}, \text{Br}.$

Для синтеза 2-метилхромон-3-карбоновых кислот и их эфиров предложено использовать реакцию *o*-фторбензоилхлорида с β -кетоефирами в присутствии NaH,¹⁵⁴ которая, в частности, оказалась пригодной для получения этилового эфира 2-трифторметилхромон-3-карбоновой кислоты (**123**).

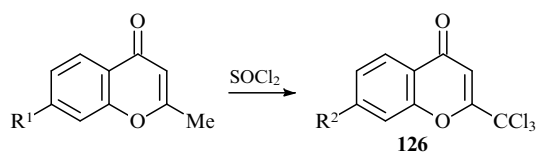


Соединение **124**, содержащее в *орто*-положении к карбонильной группе легко замещаемый атом фтора, при нагревании с мочевиной вместо ожидаемого производного пиридин-2(1*H*)-она дает 2-трифторметил-5,6,7,8-тетрафторхромон (**125**).¹⁵⁵



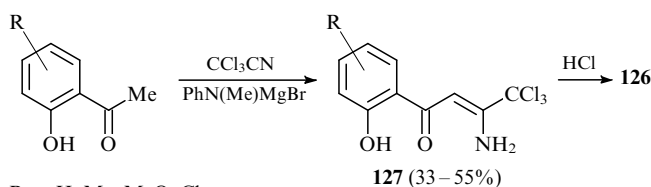
2. Синтез 2-трихлорметилхромонов и галогенметилхромонов

Эфиры трихлоруксусной кислоты в условиях конденсации Кляйзена под действием алкоксидов натрия подвергаются галоформному расщеплению с образованием хлороформа¹⁵⁶ и дихлоркарбена.¹⁵⁷ Вероятно именно поэтому первые 2-трихлорметилхромоны **126** были получены лишь в 1972 г. при взаимодействии 2-метилхромона и 7-гидрокси-2-метилхромона с хлористым тионилем, которое приводит к хлорированию боковой метильной группы.¹⁵⁸ Впоследствии этот метод не нашел применения.



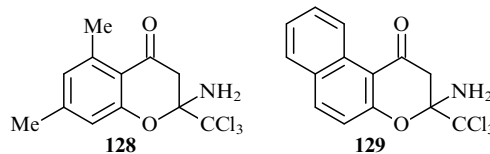
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{OH}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Cl}.$

Простой и более общий метод синтеза хромонов **126** заключается в конденсации 2-гидроксиацетофенонов с CCl_3CN в присутствии *N*-метиланилиномагнийбромидов. Эта реакция приводит к аминovinилкетонам **127**, из которых при обработке концентрированной HCl при $\sim 20^\circ\text{C}$ образуются хромоны **126** (выходы 77–96%).^{143, 159}

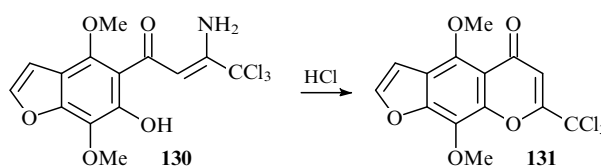


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}.$

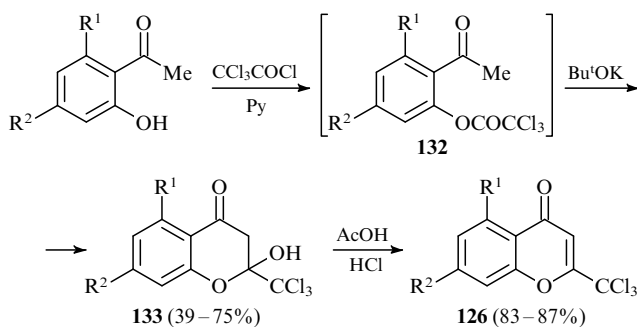
При использовании пространственно затрудненных кетонов первоначально образующиеся аминovinилкетоны самопроизвольно циклизуются в 2-аминохроманы **128** и **129**.^{144, 145}



Интересно, что соединение **130**, несмотря на наличие метоксигруппы в *орто*-положении по отношению к карбонильной группе, существует только в открытой форме. Кислотный гидролиз аминovinилкетона **130**, полученного из 5-ацетил-6-гидрокси-4,7-диметоксibenzo[*b*]фурана (келлина) и трихлорацетонитрила с выходом 37%, дает 7-трихлорметилноркеллин **131** с выходом 87% (общий выход на две стадии — 32%).¹³⁶



Недавно¹⁶⁰ нами был предложен новый метод синтеза хромонов **126**, в основе которого лежит перегруппировка Бейкера–Венкатарамана. При обработке трихлорацетатов **132** (получены *in situ* ацилированием 2-гидроксиацетофенонов трихлорацетилхлоридом) *трет*-бутилатом калия в ТГФ при -30°C образуются 2-гидрокси-2-трихлорметилхроман-4-оны **133**, представляющие собой циклическую форму соответствующих β -дикетонов. Кипячение этих соединений в AcOH в присутствии концентрированной HCl приводит к соответствующим хромонам. При синтезе трихлоркеллина **131** с помощью этого метода удалось добиться общего выхода 64%.¹⁶⁰

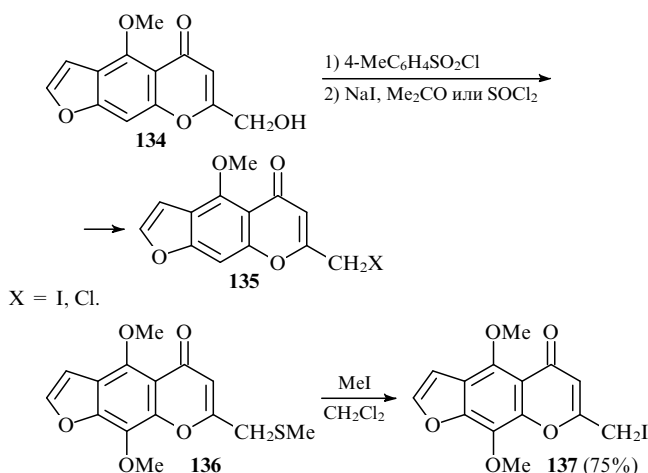


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{MeO}, \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}.$

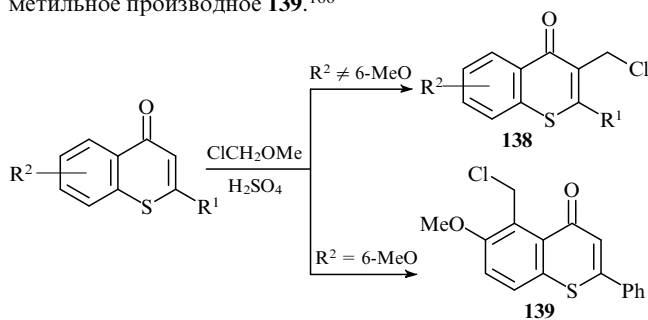
Конденсация Кляйзена, которая приводит к хорошим результатам при использовании эфиров полифторкарбоновых кислот с числом атомов фтора ≥ 2 , оказывается неприемлемой при применении алкилтрихлорацетатов и эфиров моногалогенуксусных кислот. В последнем случае это связано с легкостью замещения атома галогена под действием нуклеофильных частиц, поэтому 2-галогенметильные производные хромона являются более труднодоступными соединениями, чем 2-полигалогеналкилхромоны. Описано лишь несколько примеров синтеза таких соединений. Так, обработка 7-метокси-2-этоксиметилхромона (получен при конденсации 2-гидрокси-4-метоксиацетофенона с этил-этоксиацетатом) смесью HBr и AcOH приводит к 2-бромметил-7-метоксихромону.¹⁶¹ При bromировании 3-бензоил-

2-метилхромона *N*-бромсукцинимидом получается 3-бензоил-2-бромметилхромон.¹⁶²

На основе природного фурухромона — келлола **134** — синтезированы 7-йодметил-¹⁶³ и 7-хлорметилнорвисагины **135**.¹⁶⁴ Реакция 7-(метилтио)метилноркеллина (**136**), полученного при конденсации келлина **113** с этил(метилтио)-ацетатом в присутствии NaH или NaOMe, с йодистым метилом дает 7-йодметилноркеллин **137**.¹⁶⁵



3-Галогенметилхромоны получают взаимодействием 3-гидроксиметилхромонов с SOCl₂, хлорметилированием хромонов, а также бромированием 3-метилхромонов *N*-бромсукцинимидом.² При обработке 2,3-диметилтиохромона по Циглеру (NBS, (PhCOO)₂, CCl₄) замещению подвергается только атом водорода 3-метильной группы, при этом образуется 3-бромметил-2-(метил)тиохромон (выход 74%).⁴⁹ Хлорметилирование 2-метилтиохромона и тиофлавонов осуществляют, действуя на эти соединения хлорметилметилэфиром в серной кислоте. В результате реакции образуются 3-(хлорметил)тиохромы **138**; исключение составляет лишь 6-метокситиофлавон, который дает 5-хлорметильное производное **139**.¹⁶⁶



R¹ = Me, R² = H; R¹ = Ph, R² = 6-Me, 6-MeO, 8-Me, 8-CO₂Me.

V. Химические свойства 2-полигалогеналкил- и галогенметилхромонов

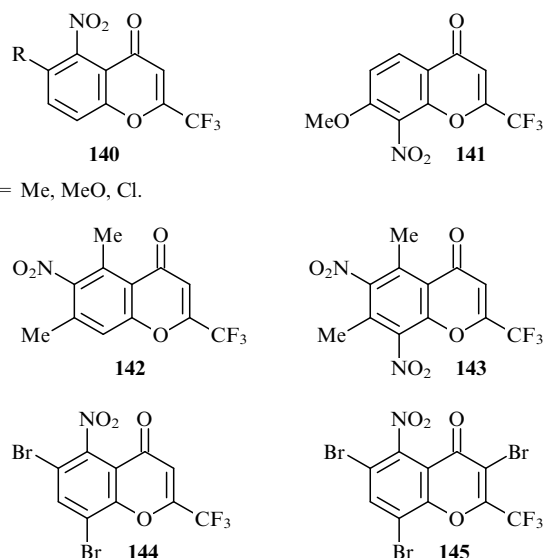
1. Реакции 2-полифторалкилхромонов

В отличие от галогенохромонов, рассмотренных в разделах II и III, галогеналкилхромонам, содержащим атомы галогенов в боковой цепи, уделялось меньше внимания. Рассматривались главным образом превращения с участием подвижного атома галогена галогенметильного или галогенацетильного заместителей. В последние годы выявлен ряд важных с синтетической точки зрения особенностей 2-полифторалкил- и 2-трихлорметилхромонов, что позво-

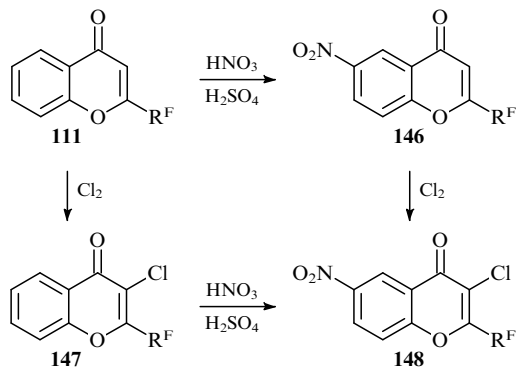
лило рекомендовать их в качестве легкодоступных высоко-реакционноспособных субстратов для получения различных гетероциклических соединений, в том числе CF₃-содержащих, с потенциальной биологической активностью.^{167, 168}

а. Нитрование и галогенирование

Нитрование 6- и 7-замещенных 2-трифторметилхромонов при нагревании с нитрующей смесью идет в положения 5 и 8 в соответствии с ориентирующим эффектом заместителей и дает соединения **140** и **141**.^{134, 169} Взаимодействие 5,7-диметил-2-полифторалкилхромонов с нитрующей смесью протекает через стадию образования 6-нитропроизводных **142**, которые могут быть выделены при 0–3°C и превращены в 6,8-динитрохромы **143** при 75°C.^{169, 170} 6,8-Дибром-2-трифторметилхромон нитруется при 75°C в положение 5 с образованием хромона **144**. В более жестких условиях (100–160°C) 6,8-дибром-2-трифторметилхромон неожиданно превращается в трибромхромон **145**, т.е. одновременно с нитрованием происходит окислительная деструкция, сопровождающаяся образованием молекулярного брома, который бромует производное **144** в **145**.¹⁷¹



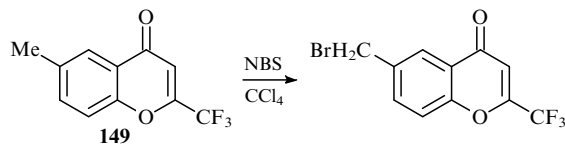
Незамещенные в бензольном кольце 2-R^F-хромоны **111**, как и их нефторированные аналоги,³² гладко нитруются в положение 6, давая хромы **146**. Соединения **111** при обработке хлором на свету (CCl₄, ~60°C, 1 ч) присоединяют молекулу хлора по двойной связи пиранового цикла и после отщепления HCl дают 3-хлорхромы **147**, которые при нитровании быстро и легко превращаются в соединения **148**.^{150, 169, 172} Нитрохлорхромы **148** образуются также при



R^F = CF₂H, CF₃, (CF₂)₂H.

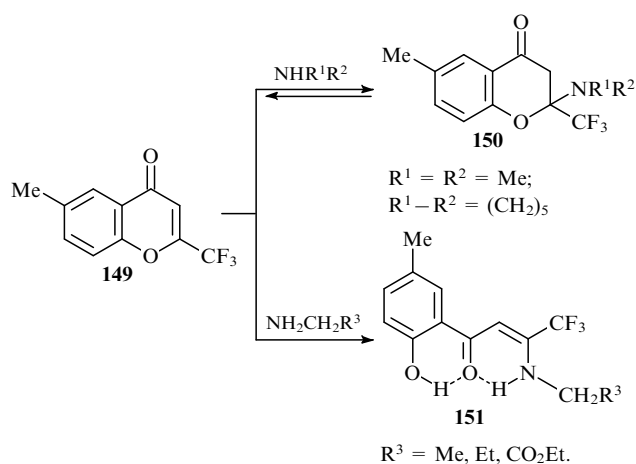
хлорировании соединений **146**, но в течение более длительного времени (8 ч).^{150, 169, 172}

Бромирование 6-метил-2-трифторметилхромона **149** *N*-бромсукцинимидом при кипячении в CCl_4 в присутствии азобис(изобутиронитрила) в течение 1.5 ч протекает по метильной группе и дает 6-бромметил-2-трифторметилхромон (выход 49%).¹⁷³



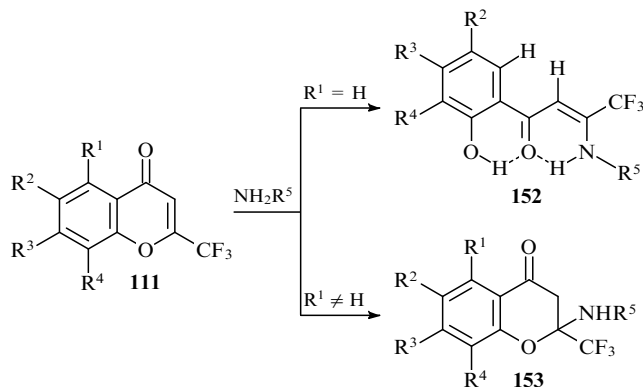
б. Взаимодействие с моно-, ди- и триаминами

В 1981 г. при изучении возможности использования хромона **149** в качестве защитной группы в синтезе пептидов впервые было показано,¹⁷³ что вторичные амины (диметиламин и пиперидин) обратимо присоединяются к атому C(2) без раскрытия пиранового кольца с образованием нестабильных соединений **150** (в случае более пространственно затрудненного диэтиламина реакция не идет). В то же время уже при простом смешении хромона **149** с первичными аминами (этил- и пропиламин) происходит характерное для хромоновой системы раскрытие пиранового кольца с образованием аминovinилкетонов **151**.^{174, 175}



Аналогичное превращение происходит (хотя и с меньшей скоростью) при действии на хромон **149** этилового эфира глицина в MeCN и ДМФА, но метиловый эфир аланина по стерическим причинам не реагирует с этим хромоном.

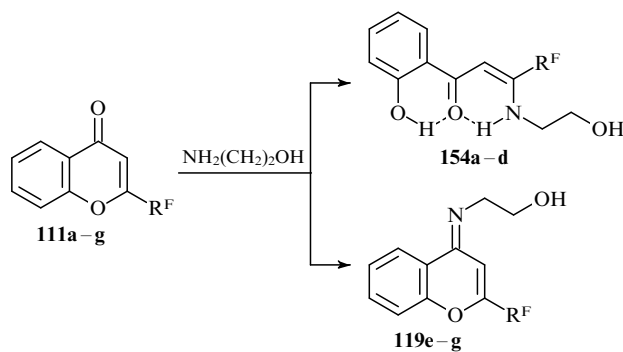
В дальнейшем важность стерического фактора при взаимодействии 2- CF_3 -хромона **111** ($R^F = \text{CF}_3$) с аммиаком и первичными аминами была продемонстрирована и на других примерах. Природа заместителя в положении 5 хромоновой системы влияет на то, в какой форме существуют продукты этой реакции — в циклической или открытой. Так, атака амина по атому C(2) 2- CF_3 -хромона **111** при $R^1 = \text{H}$ сопровождается раскрытием пиранового цикла и образованием аминovinилкетонов **152**, а при $R^1 \neq \text{H}$ процесс останавливается на стадии нуклеофильного присоединения амина и приводит к устойчивым при хранении 2-аминохроманонам **153**, что объясняется дестабилизацией открытой формы при $R^1 \neq \text{H}$ из-за отталкивания между заместителем R^1 , находящимся в *орто*-положении к карбонильной группе, и винильным атомом водорода аминovinилкетонной системы.¹⁷⁶



$R^1 = R^3 = \text{Me}, R^2 = R^4 = \text{H}; R^1 - R^2 = 5,6\text{-бензо}, R^3 = R^4 = \text{H};$
 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}; R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 - R^4 = 7,8\text{-бензо};$
 $R^5 = \text{H, Me, Bn.}$

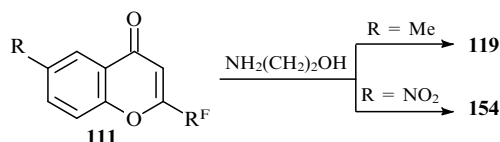
Фторкеллины **112**, несмотря на присутствие метоксигруппы в *peri*-положении, реагируют с аммиаком и первичными аминами главным образом по пути раскрытия пиранового кольца.^{177, 178}

Изменение направления нуклеофильной атаки обнаружено при изучении взаимодействия незамещенных в бензольном кольце хромона **111a–g** с 2-аминоэтанолом при $\sim 20^\circ\text{C}$. Так, этот амин легко реагирует с соединениями **111a–d** с образованием аминovinилкетонов **154a–d**, которые в течение 10–15 мин выпадают в осадок из реакционной смеси, а при длительном хранении гидролизуются до исходных хромона. В то же время для завершения реакции 2-аминоэтанола с хромонами **111e–g** требуется более суток. В этом случае образуются хроменимины **119e–g** ($R^1 = \text{H}, R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$) — продукты взаимодействия 2-аминоэтанола по карбонильной группе.¹⁷⁹ Такое труднообъяснимое и нехарактерное для хромоновой системы поведение соединений **111e–g** связано, по-видимому, с особым сочетанием стерических и электронных эффектов групп R^F в этих молекулах.



$R^F = \text{CF}_3$ (a), CF_2H (b), $(\text{CF}_2)_2\text{OCF}_3$ (c), C_4F_9 (d),
 $(\text{CF}_2)_2\text{H}$ (e), C_2F_5 (f), C_3F_7 (g).

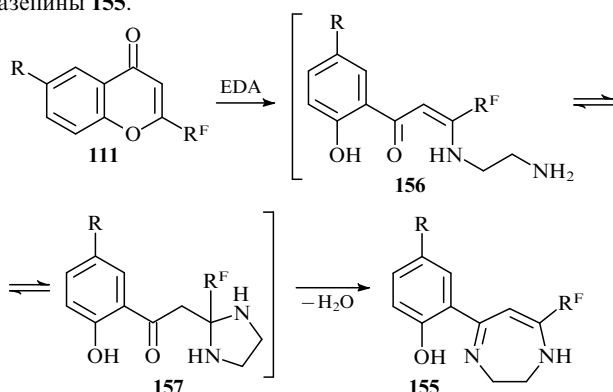
На реакционную способность атомов C(2) и C(4) хромона **111** в реакции с 2-аминоэтанолом влияет не только длина полифторалкильного заместителя, но и природа заместителя в положении 6. Так, аминоэтанол взаимодействует с 6-метилзамещенным хромоном **111** по атому C(4) (по карбонильной группе) с образованием имина **119**, а с 6-нитрозамещенным хромоном **111** — по атому C(2) с образованием соответствующего аминovinилкетона **154**, так как электроноакцепторная нитрогруппа облегчает раскрытие пиранового кольца за счет стабилизации уходящего фенолят-аниона.¹⁸⁰



$R = \text{NO}_2, \text{Me}; R^F = (\text{CF}_2)_2\text{H}, \text{C}_2\text{F}_5.$

6-Нитро-2-трифторметилхромон, в отличие от 2-метил- и 2-трифторметилхромон, взаимодействует с анилином с образованием соответствующего аминovinилкетона. Объемистый *трет*-бутиламин не реагирует с 2- CF_3 -хромонами, а морфолин присоединяется по атому C(2), давая устойчивые при хранении 2-морфолино-2-трифторметилхроман-4-оны. Наличие нитрогруппы в бензольном кольце 2- CF_3 -хромон способствует образованию этих продуктов.^{134, 181}

В отличие от нефторированных хромон, которые с этилендиамином дают сложные смеси продуктов,¹⁸² взаимодействие 2- R^F -хромон 111 с избытком этилендиамина (EDA) в спиртовом растворе ($\sim 20^\circ\text{C}$, 3 ч) протекает более однозначно и приводит к 5-(2-гидроксиарил)-7-полифторалкил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-дiazепинам 155 (75–91%).¹⁸³ Реакция идет с раскрытием пиранового кольца и образованием аминovinилкетон 156, которые находятся в равновесии с имидазолидинами 157[‡] и циклизуются в конечные дигидродиазепины 155.

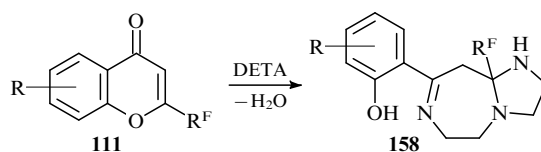


$R = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}; R^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}.$

В растворе CDCl_3 соединения 155 существуют в форме 1*H*-7- R^F -таутомеров за счет образования внутримолекулярной связи между фенольным протоном и иминным атомом азота гетероцикла. Данный вывод сделан на основании величин $K_{\text{CSB}}^3 J_{\text{H,F}}$, которые составляют 2.8–4.5 Гц для молекул с фрагментами $\text{HCF}_2\text{CF}_2-\text{C}(\text{X})=\text{C}$, где $\text{X} = \text{O}, \text{N}$.¹⁸⁴ Для дигидродиазепинов 155 найдены значения $^3J_{\text{H,F}} = 3.2\text{--}3.4$ Гц, т.е. в них присутствует такой фрагмент.^{183, 185}

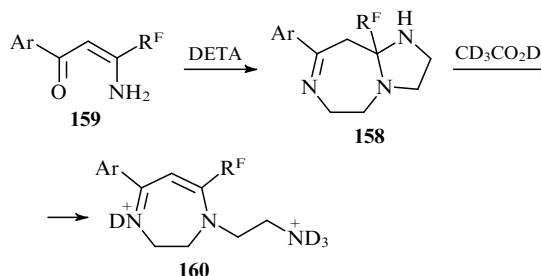
С диэтилентриамином (DETA) хромон 111 дают 5-(2-гидроксиарил)-7-полифторалкил-1,4,8-триазабицикло[5.3.0]-дец-4-ены 158 (35–91%), которые представляют собой циклическую форму дигидродиазепинов, имеющих 2-аминоэтильную группу при ближайшем к фторированному заместителю атоме азота. Реакция практически не имеет ограничений по природе полифторалкильной группы, а также по природе и положению заместителя в бензольном кольце. Ее протеканию способствует образование прочной внутримолекулярной водородной связи между фенольным гидроксидом и иминным атомом азота (данные ЯМР ^1H и PCA).^{186, 187} На первой стадии происходит нуклеофильное

присоединение первичной аминогруппы по атому C(2), сопровождающееся раскрытием пиранового цикла с образованием *N*-замещенных аминovinилкетон, которые далее при участии обоих электрофильных центров циклизуются в триазабициклы 158.



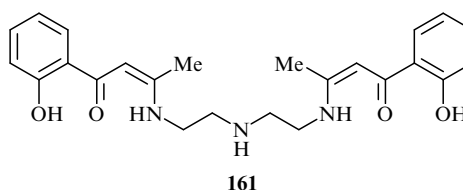
$R = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}; R^F = \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}, (\text{CF}_2)_2\text{OCF}_3, \text{C}_4\text{F}_9.$

Отметим, что аналогичные продукты были получены также из соединений 159 и диэтилентриамина. С помощью этой реакции можно синтезировать бициклические соединения 158, не имеющие *o*-ОН-группы в ароматическом кольце. В присутствии $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ происходит раскрытие пятичленного цикла и соединение 158 превращается в дикатион 160.^{188, 189}

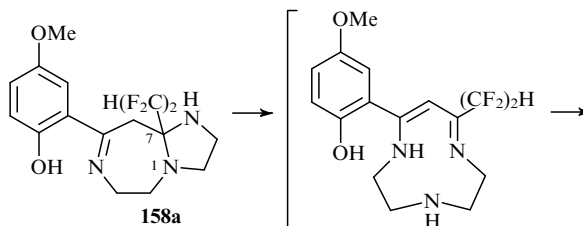


$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4, 2\text{-C}_4\text{H}_5\text{S}, 2\text{-C}_4\text{H}_5\text{O}; R^F = \text{CF}_3, (\text{CF}_2)_2\text{H}.$

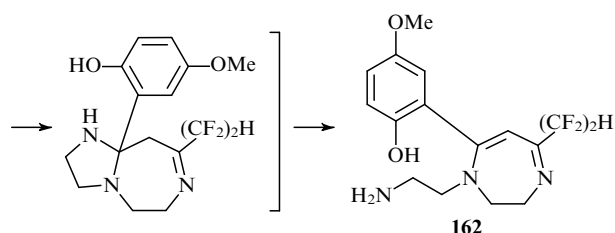
Следует подчеркнуть, что образование бициклических соединений 158 характерно только для 2- R^F -хромон и R^F -аминovinилкетон, полифторалкильная группа которых значительно увеличивает реакционную способность связанного с ней углеродного атома. Эта реакция не наблюдается в случае их нефторированных аналогов. Так, 2-метилхромон с диэтилентриамином в условиях получения соединений 158 дает бисаминоенон 161.¹⁸⁷



В этаноле в течение недели соединение 158a ($\text{Ar} = 2\text{-HO-5-MeOC}_6\text{H}_3$, $R^F = (\text{CF}_2)_2\text{H}$) изомеризуется в дигидродиазепин 162; их строение установлено с помощью метода PCA.^{187, 190} Возможно, что эта необычная перегруппировка начинается с разрыва связи C(7)–N(1), а образующийся при этом триаза-циклодекадиен через внутримолекулярное переаминирование превращается в соединение 162.



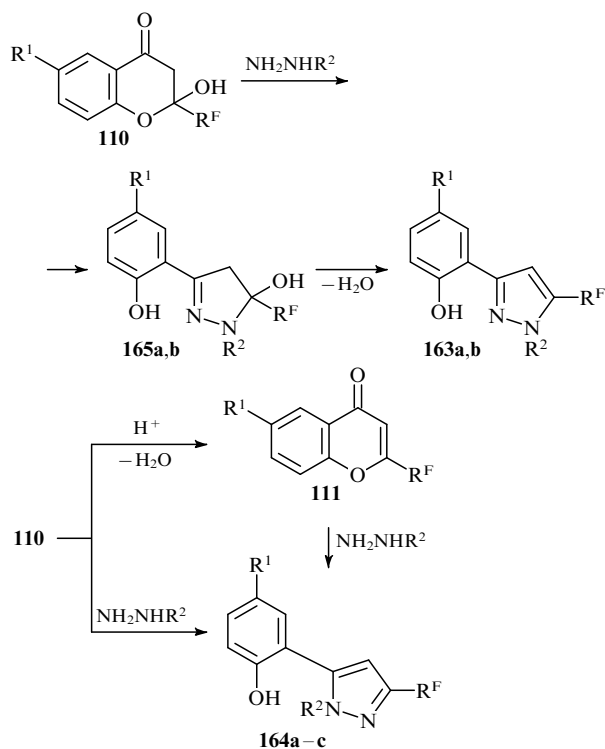
[‡] Циклические продукты 157, образующиеся при реакции этилендиамина с 8-аза-5,7-диметил- и бензо[*h*]-2-трифторметилхромонами, удалось выделить.



Таким образом, взаимодействие 2- R^F -хромонов с аминами обычно начинается с атаки аминогруппы по атому C(2). С вторичными аминами, а также при наличии заместителя в положении 5 реакция может останавливаться на стадии 1,4-нуклеофильного присоединения, однако в большинстве случаев она сопровождается раскрытием пиранового кольца с образованием соответствующих аминovinилкетонов, структурные особенности и дальнейшие превращения которых обеспечивают многообразие продуктов. Исключением является реакция 2- R^F -хромонов с 2-аминоэтанолом, которая при $R^F = (CF_2)_2H$, C_2F_5 и C_3F_7 дает хроменимины **119**, что указывает на возможность атаки амина по карбонильной группе.

в. Взаимодействие с гидразинами, гидросиламином и азидом натрия

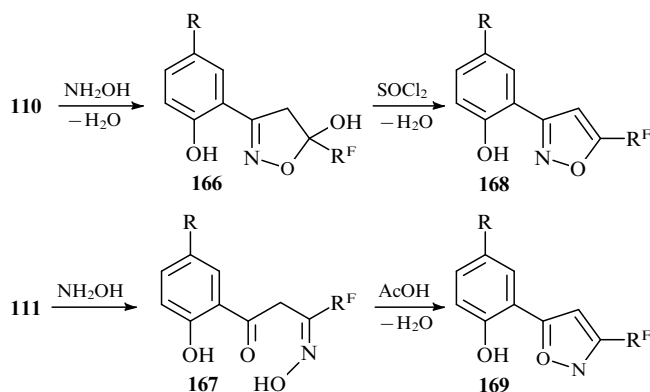
При взаимодействии хромонов **110** и хромонов **111** с гидразингидратом получены 3(5)-(2-гидроксиарил)-5(3)-полифторалкилпиразолы, имеющие планарную конформацию и существующие в $CDCl_3$ преимущественно в форме 1*H*-5- R^F -таутомеров **163a**, а в ДМСО — в виде 1*H*-3- R^F -таутомеров **164a**. Реакция с фенилгидразином позволяет синтезировать региоизомерные 5- R^F -пиразолы **163b** из соединений **110** и 3- R^F -пиразолы **164b** — из соединений **111**. С метилгидразином образуются только 3- R^F -региоизомеры **164c**. В мягких условиях взаимодействие хромонов **110** с гидразинами можно остановить на стадии образования дигидропиразолов **165**.¹⁹¹



$R^1 = H, Me, MeO, Cl$; $R^2 = H$ (a), Ph (b), Me (c).

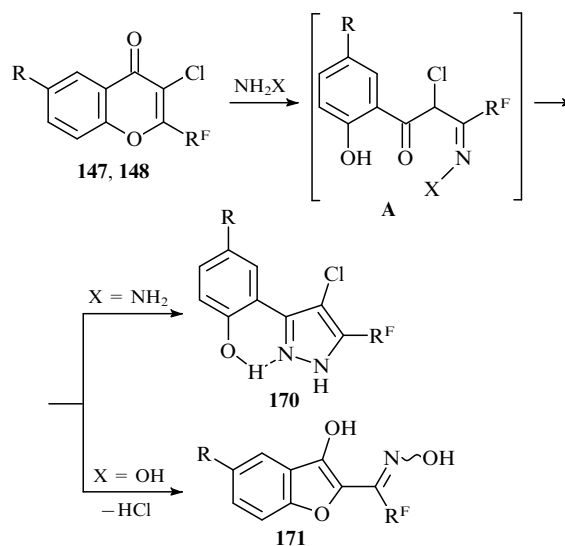
Продуктами взаимодействия хромонов **110** с гидроксидом гидросиламина в присутствии $AcONa$ являются оксимы, существующие в циклической изоксазолиновой форме **166** благодаря высокой электрофильности карбонильного атома углерода.¹³³ Хромоны **111** в аналогичных условиях реагируют не по кетогруппе, а по атому C(2) с образованием изомерных оксимов **167**, не проявляющих в отличие от алифатических аналогов¹⁹² склонности к циклизации и существующих в линейной оксимной форме. Изменение направления нуклеофильной атаки при переходе от соединений **110** к **111** позволяет синтезировать региоизомерные 5- R^F -изоксазолы **168** из изоксазолинов **166** (кипчение в толуоле с $SOCl_2$) и 3- R^F -изоксазолы **169** из оксимов **167** (кипчение в $AcOH$ с HCl). При изучении изоксазолов **168** и **169** методами спектроскопии ЯМР 1H , ^{19}F и ^{13}C выявлен ряд спектральных особенностей, знание которых позволяет легко отличить эти региоизомеры друг от друга.¹³³

Аналогично реагируют с гидразином и гидросиламином фторкеллины **112**, на основе которых получены R^F -содержащие пиразолы и региоизомерные изоксазолы бензофуранового ряда.^{177, 178}



$R = H, Me$; $R^F = CF_2H, CF_3, (CF_2)_2H$.

3-Хлорхромоны **147** и **148** под действием гидразингидрата осмолняются уже при $\sim 20^\circ C$, а при кипячении в спирте с дигидрохлоридом гидразина в течение 4–48 ч с хорошими выходами дают 4-хлорпиразолы **170**.¹⁷² В свете рассмотренных выше химических свойств 3-галогенохромонов (см. раздел III.2) это превращение не выглядит очевидным фактом, так как представляет собой первый пример взаимодействия 3-галогенохромона с нуклеофилом с сохра-

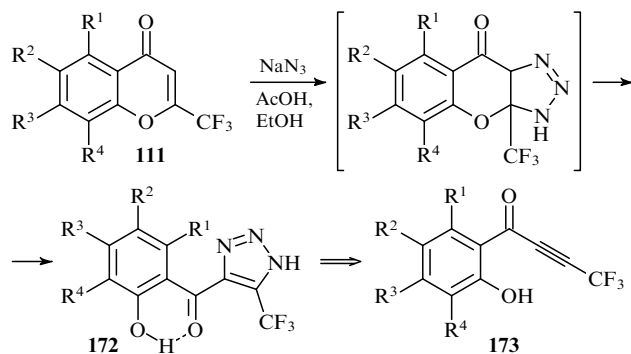


$R = H$ (**147**), NO_2 (**148**); $R^F = CF_2H, CF_3, (CF_2)_2H$.

нением атома галогена в продукте реакции. При кипячении хромонов **147** и **148** с гидроксидом гидросиламина в присутствии AcONa в этаноле имеет место характерное для 2-незамещенных 3-галогенохромонов сужение пиранового кольца в фурановое с образованием производных **171** (58–91%). Последние представляют интерес в плане дальнейших превращений в различные R^F-содержащие гетероциклы.¹⁹³

Авторы работы¹⁹³ полагают, что реакции хромонов **147** и **148** с гидразином и гидросиламином протекают через интермедиат **A**, образующийся при атаке NH₂-группы по атому C(2) с раскрытием пиранового кольца. В дальнейшем имеет место либо внутримолекулярная A_N–E-реакция между C=O- и NH₂-группами (при X = NH₂), либо нуклеофильное замещение атома хлора фенольным гидроксидом (X = OH). На основании данных ИК-спектроскопии, ЯМР ¹H и ¹⁹F установлено, что изомерный и таутомерный состав оксимов **171** зависит от числа атомов фтора в R^F-заместителе, от природы заместителя в бензольном кольце и от природы растворителя. Нитропроизводные как в твердом виде, так и в растворах в CDCl₃ и DMSO-d₆ существуют практически полностью в енольной форме, представленной Z-изомером при R^F = CF₃, (CF₂)₂H, и смесью Z- и E-изомеров при R^F = CF₂H. При отсутствии нитрогруппы образуется смесь двух стабильных кето-енольных таутомеров оксимов **171**.¹⁹³

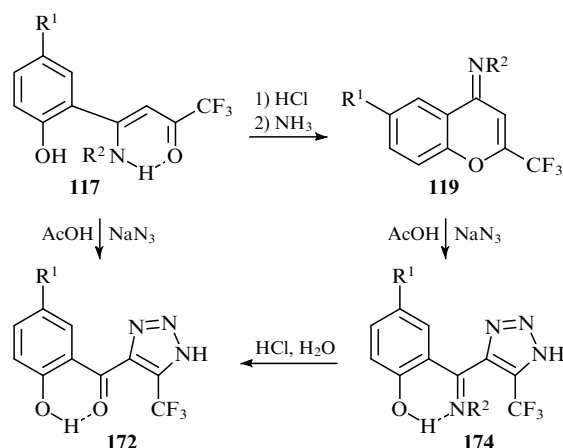
При взаимодействии 2-CF₃-хромонов **111** с азидом натрия (AcOH, EtOH, 80°C, 4–10 ч) получены салицилоилтриазолы **172** (50–86%), что позволяет рассматривать 2-CF₃-хромоны **111** в качестве синтетических эквивалентов труднодоступных трифторпропнилкетонов **173**.¹⁵¹ Данная реакция — новое превращение с участием хромоновой системы. Следует отметить, что при замене группы CF₃ на H, CF₂H, (CF₂)₂H и CCl₃ реакция не идет, а при отсутствии электроноакцепторного заместителя в положении 6 скорость ее настолько замедляется, что после 10-часового контакта с NaN₃ в описанных выше условиях 2-трифторметилхромон возвращается в неизменном виде.¹⁵¹



R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = NO₂; R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl;
R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Br; R¹ = R³ = Me, R² = R⁴ = NO₂.

Реакционная способность пиранового кольца по отношению к NaN₃ может быть повышена при замене группы C=O на группу C=NR. Показано,¹⁵¹ что для хромениминов **119** наличие электроноакцепторной группы в бензольном кольце не обязательно и они легко реагируют с NaN₃ в присутствии AcOH с образованием иминоарилтриазолоилкетонов **174**. Это объясняется тем, что соединения **119**, являясь достаточно сильными основаниями, уже в присутствии AcOH подвергаются протонированию по иминному атому азота¹⁷⁹ и генерируют иминиевые катионы, которые и являются непосредственными участниками реакции. При гидролизе иминоарилтриазолоилкетонов **174** образуются триазолы **172**, которые не удалось синтезировать из соответствующих 2-CF₃-хромонов. Поскольку

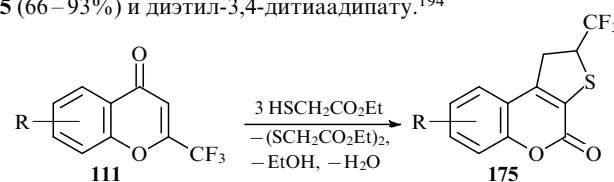
превращения **117** → **119** и **119** → **172** протекают через общий иминиевый интермедиат **118**, то не удивительно, что аминovinилкетоны **117** также легко, как и хроменимины **119**, дают в этих условиях триазолы **172**.



R¹ = H, Me; R² = CH₂Ph, (CH₂)₂OH.

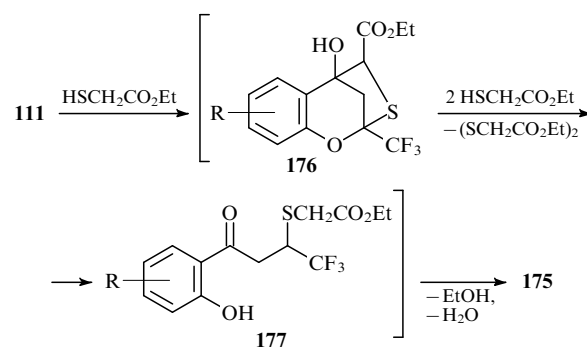
г. Взаимодействие с алкилмеркаптоацетатами

Одной из наиболее неожиданных и интересных реакций 2-CF₃-хромонов **111** является их взаимодействие с этилмеркаптоацетатом в присутствии Et₃N, которое приводит к 1,2-дигидро-2-трифторметил-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-онам **175** (66–93%) и диэтил-3,4-дитиаадипату.¹⁹⁴



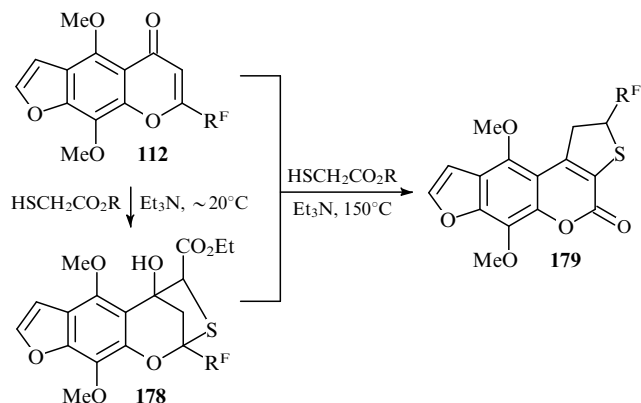
R = H, Me, MeO, NH₂, Cl, Br.

Образование этих продуктов свидетельствует об окислительно-восстановительном характере данного превращения. Природа и положение заместителей в бензольном кольце не оказывают существенного влияния на ход реакции, однако, как и в случае азид натрия, данная реакция идет только с 2-CF₃-хромонами. Механизм реакции не совсем ясен, но наиболее вероятно, что как и в случае 3,3-диалкил-6-трифторметил-2,3-дигидро-4-пиранов¹⁹⁵ она начинается с образования бензопроизводного 2-окса-7-тиабицикло[3.2.1]октана **176**. Последующее восстановительное раскрытие пиранового кольца в соединении **176** под действием этилмеркаптоацетата ведет к эфиру **177**, циклизация которого дает дигидротиенокумарин **175**.



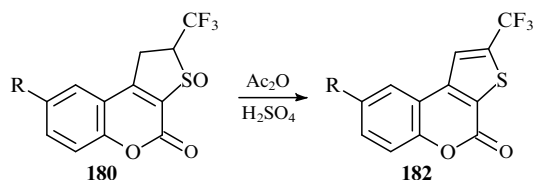
R = H, Me, MeO, NH₂, Cl, Br.

Интересно, что взаимодействие алкилмеркаптоацетатов с фторкеллинами **112**, несмотря на их близкое родство с хромоном, останавливается на стадии образования продуктов **178** (66–85%) в виде одного диастереомера с *cis*-расположением заместителей в тиофановом фрагменте (данные PCA).^{150, 196} Только в жестких условиях (запаянная ампула, 150°C) 7-CF₃- и 7-CF₂H-нокеллины **112** удалось превратить в дигидротиенопсоралены **179**, которые можно получить также из соединений **178**. Это доказывает, что соединения **178** являются интермедиатами.¹⁹⁶

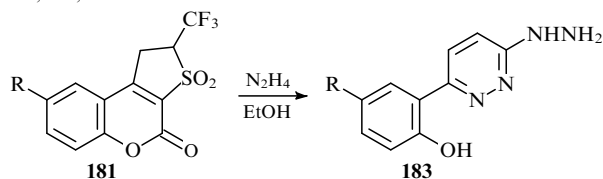


R^F = CF₃, CF₂H, (CF₂)₂H; R = Et, Me.

Селективное окисление дигидротиенокумаринов **175** ведет к высокореакционноспособным субстратам — сульфоксидам **180** (NO₂, CHCl₃) и сульфонам **181** (H₂O₂, AcOH). В условиях перегруппировки Пуммерера сульфоксиды **180** дают тиенокумарины **182**,¹⁵⁰ а сульфоны **181** под действием гидразина трансформируются в 3-гидразино-6-(2-гидроксикарил)пиридазины **183**.¹⁹⁷ Ранее эти фармакологически ценные вещества, лежащие в основе целой группы 3-гидразинопиридазиновых лекарств,¹⁹⁸ синтезировали в семь стадий, исходя из фенолов и янтарного ангидрида.¹⁹⁹



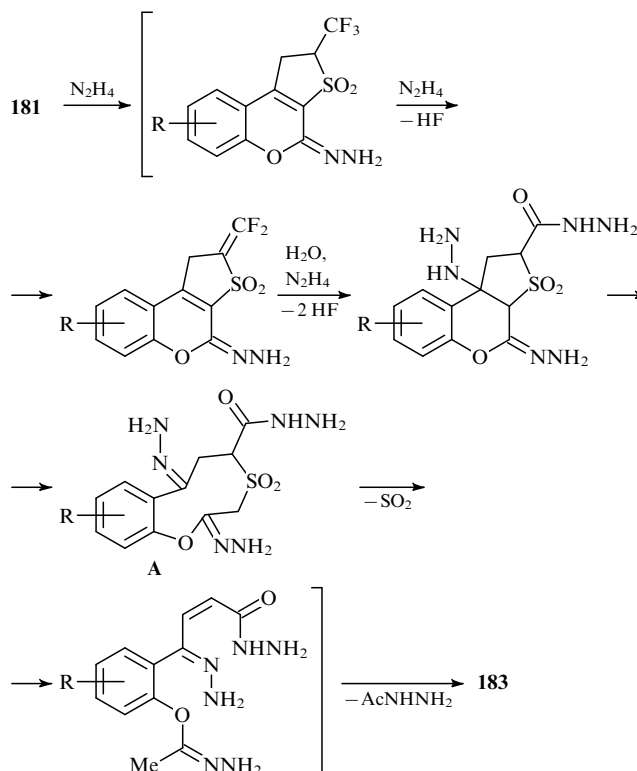
R = H, Me, Cl.



R = H, Me, MeO, NO₂, NH₂.

Для установления механизма необычного превращения сульфонов **181** в пиридазины **183** использовали реакцию 8-нитросульфона с гидразином, которую удалось остановить на промежуточной стадии образования интермедиата **A**. На основании спектральных данных выделенному интермедиату **A** была приписана бензоциклононеновая структура, позволившая предложить возможный маршрут реакции. Авторы работы¹⁹⁷ полагают, что она начинается с атаки кетогруппы сульфона **181** молекулой гидразина и ведет к замене карбонильного атома кислорода на гидразонную группу. Последующие гидразинолиз и гидролиз CF₃-группы до CONHNH₂, присоединение молекулы гидразина по акти-

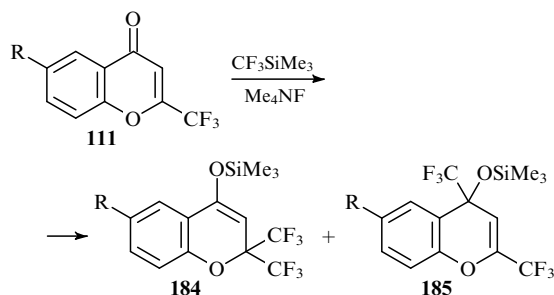
вированной двойной связи и раскрытие общей для бицикла связи ведут к образованию интермедиата **A**. Дальнейшая трансформация этого интермедиата сопровождается элиминированием SO₂ и образованием гидразинового производного β-ароилакриловой кислоты, которое в результате внутримолекулярной циклизации превращается в пиридазин **183**.



Эта реакция может найти широкое применение, так как представляет собой новый подход к синтезу 3-гидразинопиридазинов из доступных соединений — 2-гидроксиацетофенонов и этилтрифторацетата.

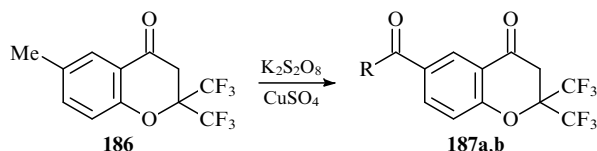
д. Взаимодействие с С-нуклеофилами

Нуклеофильное трифторметилирование органических соединений осложнено высокой нестабильностью свободного трифторметильного аниона, который легко распадается на фторид-анион и дифторкарбен. Использование (трифторметил)триметилсилана (реагента Рупперта) в присутствии фторид-аниона позволяет избежать распада и осуществить прямое введение CF₃-группы в органический субстрат. Реагент Рупперта легко реагирует как с насыщенными, так и с α,β-ненасыщенными карбонильными соединениями по типу 1,2-нуклеофильного присоединения с образованием соответствующих трифторметилированных спиртов.^{200–202} Первым примером препаративного 1,4-трифторметилирования α,β-еноновой системы является реакция R^FSiMe₃ с 2-R^F-хромоном.^{203, 204} Мониторинг этой системы с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F показал, что хромоны **111** в присутствии нуклеофильного инициатора Me₄NF (ТГФ, 0°C, 4 ч) почти количественно и с высокой региоселективностью реагируют с CF₃SiMe₃ по пути 1,4-присоединения, давая триметилсилиловые эфиры **184** (содержание в реакционной смеси продуктов 1,2-присоединения **185** не превышает 10–12%). При обработке реакционной смеси разбавленной HCl гидролизу подвергаются только продукты 1,4-присоединения **184**, которые дают 2,2-бис(трифторметил)хроман-4-оны.



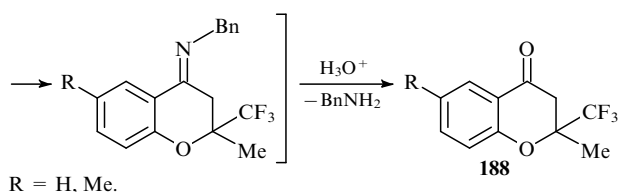
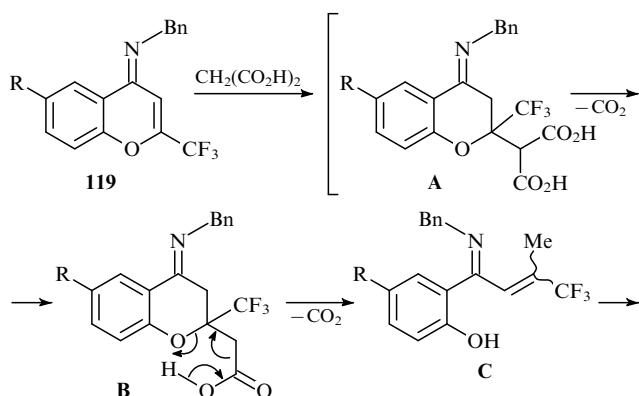
R = H, Me.

Эта реакция использована авторами работы²⁰⁴ для синтеза фторированных аналогов широко распространенных в природе хроманов с *gem*-диметильной группой в положении 2. Так, окислением 6-Ме-группы хроманона **186** смесью $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ и CuSO_4 в водном ацетонитриле получен альдегид **187a** — аналог природного лактарохромаля (метаболита грибов *Lactarius deliciosus*²⁰⁵), в котором обе метильные группы заменены на трифторметильные. Кроме гексафторлактарохромаля **187a** была получена и соответствующая кислота **187b**, также являющаяся фторированным аналогом природной кислоты, выделенной из растения *Chrysot-hamnus viscidiflorus*.



R = H (a), OH (b).

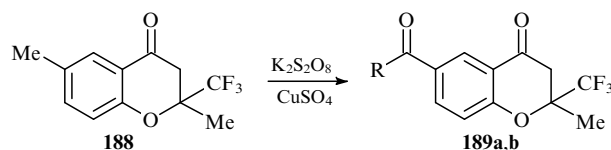
Весьма неожиданная реакция описана в работе²⁰⁶. При кипячении в диоксане эквимольных количеств *N*-бензил-2-трифторметилхромон-4-иминов **119** и малоновой кислоты с выходами ~60% были получены 2-метил-2-трифторметилхромон-4-оны **188**. В этом превращении малоновая кислота выступает в качестве метилирующего агента. Авторы работы²⁰⁶ полагают, что на первой стадии реакции происходит взаимная активация исходных веществ: малоновая кислота протонирует хроменимин, давая иминиевый катион, что ведет к увеличению электрофильности атома C(2), а хроменимин, являясь достаточно сильным основанием, депротонирует активированную CH_2 -группу кислоты, повышая тем самым ее нуклеофильность. Итогом такой взаимной активации является присоединение малоновой кислоты по атому C(2) с образованием интермедиата **A**, декарбоксилирование которого дает кислоту **B**. Легкость декарбоксилирования второй CO_2H -группы связывают с раскрытием пиренового кольца в интермедиате **B**, в результате которого образуется интермедиат **C**. Последующие циклизация и гидролиз интермедиата **C** в присутствии HCl приводят к хроманонам **188**.



R = H, Me.

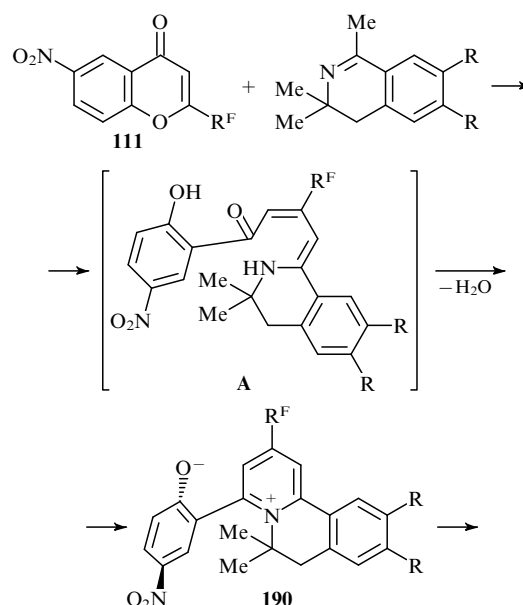
Метилмалоновая и фенилуксусная кислоты не реагируют с хромениминами в аналогичных условиях. Малоновая кислота в присутствии пиридина не метилирует 2- CF_3 -хромоны.

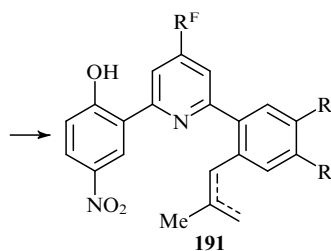
При окислении 6-Ме-группы хроманона **188** с помощью $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ получен альдегид **189a** — аналог лактарохромаля, в котором, в отличие от альдегида **187a**, только одна из метильных групп заменена на трифторметильную. Кроме трифторлактарохромаля **189a** была выделена и соответствующая карбоновая кислота **189b**.²⁰⁶



R = H (a), OH (b).

Реакция 6-нитро-2- R^F -хромон-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинами с выходами 50–80% приводит к окрашенным (от оранжевого до темно-красного цвета) хиральным цвиттер-ионным соединениям **190** (ТГФ, 20°C, 4 сут.), структура которых подтверждена данными РСА.^{150, 207} Эта реакция характерна только для 6-нитропро-изводных и включает в себя атаку хромона по атому C(2) енаминым таутомером дигидроизохинолина с последующей циклизацией по карбонильной группе с потерей молекулы воды. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений протоны CH_2 -группы, связанной с гетероциклическим фрагментом, являются диастереотопными и проявляются в виде АВ-системы с $J_{\text{AB}} = 16.5$ Гц, что свидетельствует о затрудненном вращении вокруг связи, соединяющей фенольный остаток с гетероциклом, и о существовании цвиттер-ионов **190** в виде атропоизомеров. При нагревании или в присутствии серной кислоты стерические напряжения в молекуле снимаются благодаря разрыву $\text{Me}_2\text{C}-\text{N}$ -связи, что ведет к изомерам **191**, различающимся расположением двойной связи в алкенильном заместителе.



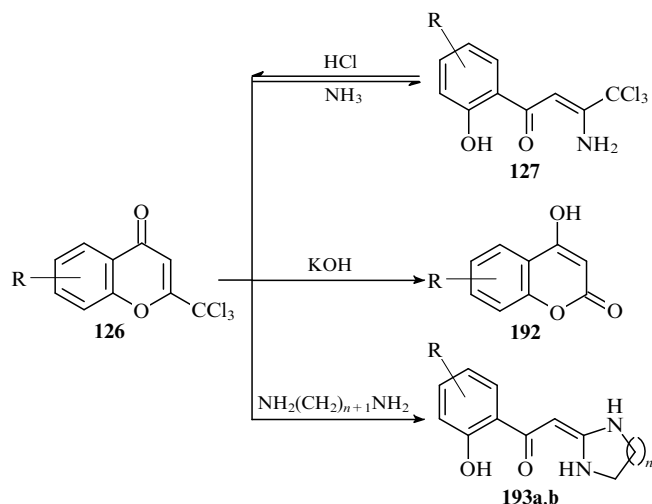


$R^F = CF_3, CF_2H, (CF_2)_2H$; $R = H, Me, OMe$.

Таким образом, в отличие от ранее изученного высоко-реакционноспособного 5,5,5-трифторпент-3-ен-2-она, который легко присоединяет по $C=C$ -связи разнообразные нуклеофильные частицы,²⁰⁸ рассмотренные в настоящем разделе 2- R^F -хромоны содержат в своем составе помимо аналогичного фрагмента еще и хорошую уходящую группу при атоме C(2), что значительно повышает их синтетическую ценность. Модификация 2- R^F -хромонов путем введения в бензольное кольцо электроакцепторных заместителей и/или атома галогена в положение 3 не только увеличивает реакционную способность этих соединений по отношению к нуклеофильным реагентам, но и меняет направление некоторых реакций. Замена $C=O$ -группы на $C=NR$ -группу еще больше расширяет синтетические возможности хромоновой системы. Отметим также, что трифтометильная группа занимает особое место среди остальных полифторированных заместителей, так как самые интересные и неожиданные превращения с N-, S- и C-нуклеофилами, такие как присоединение морфолина, реакции с азидом натрия, этилмеркаптоацетатом и малоновой кислотой, протекали только с 2- CF_3 -хромонами и их производными.

2. Свойства 2-трихлорметилхромонов и галогенметилхромонов

Как известно, трихлорметильная группа является синтетическим эквивалентом карбоксильной группы, в которую она превращается при гидролизе. Например, при кипячении 5-трихлорметилизоксазола с водой или спиртами в присутствии серной кислоты с высоким выходом образуется изоксазол-5-карбоновая кислота или ее эфиры.²⁰⁹ Однако в хромонах 2-трихлорметильную группу не удастся гидролизовать в кислой среде, а под действием метанольного раствора KOH она замещается на гидроксильную с образованием 4-гидроксикумаринов **192**. При обработке спиртовым раствором аммиака пириновое кольцо 2- CCl_3 -



$R = H, Me, MeO, Cl$; $n = 1$ (**193a**), 2 (**193b**).

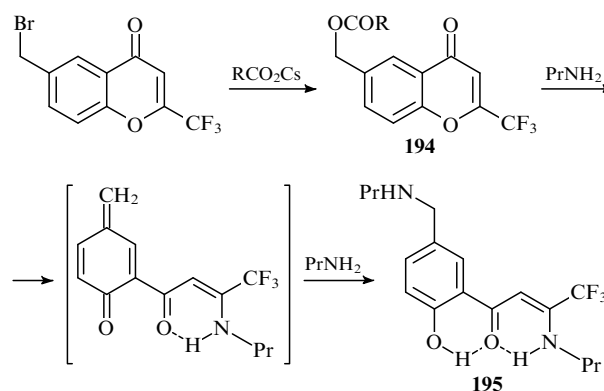
хромонов **126** раскрывается, в результате чего образуются аминокеноны **127**, которые в соляной кислоте снова гидролизуются до хромонов **126**.¹⁵⁹

Взаимодействие 2- CCl_3 -хромонов **126** с этилен- и триметилендиаминными протекает иначе, чем 2- R^F -хромонов. Данная реакция представляет собой новый и удобный метод синтеза 2-фенацилиденимидазолидинов **193a** и -гексагидропиримидинов **193b** ($\sim 20^\circ C$, 3–5 ч, выход 50–95%),^{210,211} которые ранее получали циклоконденсацией диаминов с дитиоацетальными α -оксокетенов.²¹² Реакция протекает через образование промежуточных аминокенонов с 2-аминоэтильной или 3-аминопропильной группами при атоме азота. Циклизация этих аминокенонов сопровождается отщеплением CCl_3 -группы и приводит к продуктам **193a,b**, существующим в растворах $DMCO-d_6$ и $CDCl_3$ в виде кетосаминных таутомеров.^{210–212} Сопряжение неподеленных электронных пар атомов азота с карбонильной группой ведет к существенному увеличению электронной плотности на экзометиленовом атоме углерода ендиаминов **193a,b**, благодаря чему именно этот атом в первую очередь подвергается атаке электрофилами и 1,3-диполями, а последующее участие в реакции атома азота или карбонильной группы делает эти соединения ценными субстратами для синтеза новых, труднодоступных другими методами гетероциклических систем.^{213,214}

7-Трихлорметилноркеллин **131** реагирует с этилен- и триметилендиаминами аналогичным образом, давая ендиамины бензофуранового ряда. С метанольным раствором KOH соединение **131** дает вместо ожидаемого 4-гидроксиизопимпинеллина²¹⁵ новое производное келлина — 7-метоксиноркеллин.¹⁷⁷

Таким образом, высокая реакционная способность 2-трихлорметилхромонов, которая проявляется в легкости раскрытия пиринового кольца и одновременном замещении CCl_3 -группы под действием алифатических диаминов, делает эти соединения полезными субстратами для получения частично гидрированных гетероциклов, имеющих самостоятельный синтетический интерес.

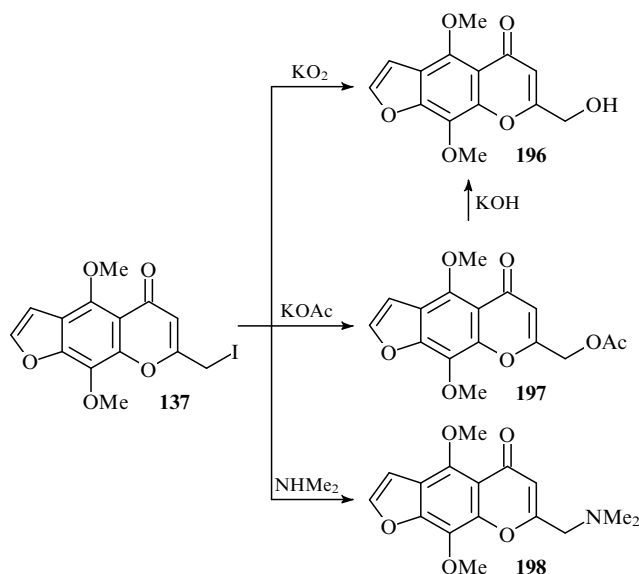
Галогенметильные производные хромонов по своей реакционной способности очень близки к бензилгалогенидам, что нашло отражение в целом ряде работ. Так, 6-бромметил-2-трифтометилхромон реагирует с цезиевыми солями α -аминокислот (ДМФА, $25^\circ C$, 4 ч) с образованием эфиров **194**, предложенных в качестве защитных групп для карбоксильной функции в синтезе пептидов.¹⁷³ Легкое замещение карбоксилатной группы в соединении **194** под действием пропиламина при получении аминovinилкетонов **195** авторы¹⁷³ объясняют образованием хинонметидного интермедиата.



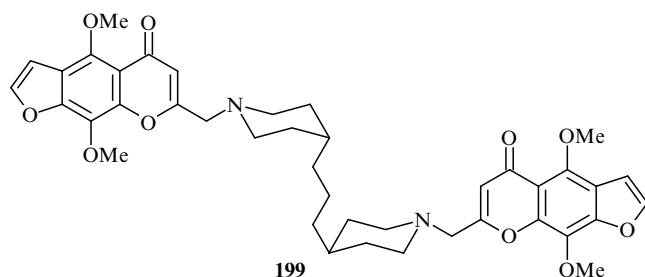
В этиловом эфире 3-бромметилхромон-2-карбоновой кислоты атом брома легко замещается на амино-, циано-

или ацетатную группы, а также принимает участие во внутримолекулярной циклизации, давая 1*H*-фуоро[3,4-*b*]хромен-3,9-дион.⁵³

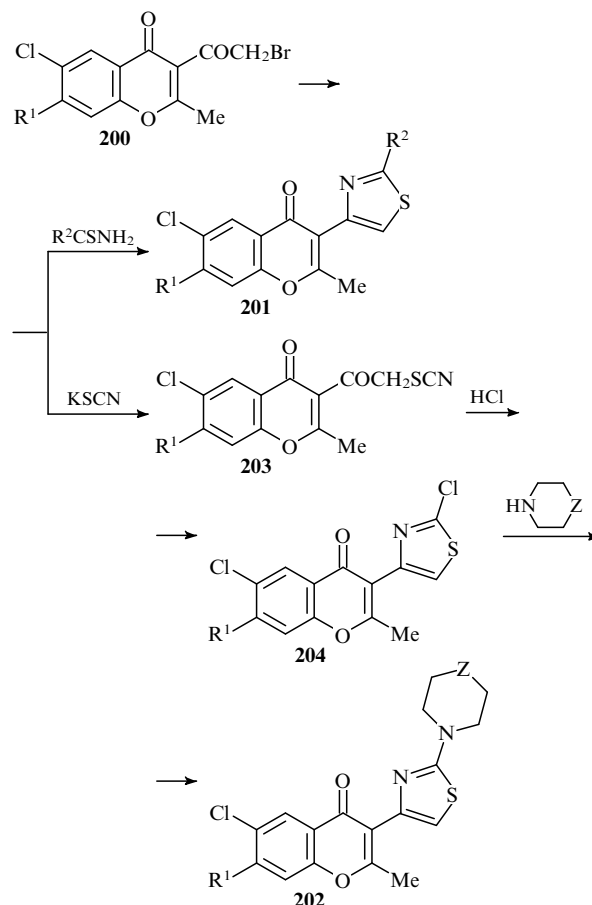
При восстановлении 7-иод- и 7-хлорметилнорвиснагинов **135** цинковой пылью в АсОН гладко образуется виснагин.^{163, 164} Аммиол **196** — природный фуорохромон, наименее распространенный из всех фуорохромон, выделяемых из растения *Ammi visnaga* L., — был получен с высоким конечным выходом из 7-иодметилноркеллина **137** через стадию образования ацетата **197**. При окислении пероксидом калия 7-иодметилноркеллин **137** дает аммиол **196** напрямую, но с низким выходом (27%), а при обработке диметиламином из него образуется аминзамещенный келлин **198**.¹⁶⁵



При взаимодействии иодкеллина **137** с 4,4'-триметиленидиперидином в MeCN в присутствии K_2CO_3 образуется бисаминофуорохромон **199**, который является потенциальным антиатеросклеротическим агентом.²¹⁶



Бромацетильные производные хромонов нашли применение в синтезе биологически активных соединений. Так, конденсация 3-бромацетил-2-метилхромонов **200** с тиоамидами и тиомочевинной дает гидробромиды 3-(тиазол-4-ил)-2-метилхромонов, из которых при обработке водным раствором NH_3 выделены свободные основания **201** (69–85%),^{217, 218} а реакция хромона **200** с роданидом калия позволяет получать 3-тиазолилхромоны **202**, содержащие в тиазольном кольце остаток циклического вторичного амина и проявляющие высокую противовоспалительную активность.²¹⁹ Последняя реакция идет через стадию образования соединения **203** и 3-(2-хлор-4-тиазолил)-2-метилхромонов **204**.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Ar}, \text{NH}_2, \text{NHAr}, \text{Het}; \text{Z} = \text{O}, \text{NH}.$

VI. Заключение

Анализ литературных данных показывает, что из разнообразных галогенсодержащих хромонов к настоящему времени наиболее подробно изучены 3-галоген- и 2-полигалогеналкилхромоны, а также хромоны с перфторированным бензольным кольцом.¹⁸ Сведения о 2-галогенохромонов весьма ограничены, а о 3-полигалогеналкилхромонов отсутствуют вообще. Введение атома галогена в положение 3 хромоновой системы кардинальным образом меняет реакционную способность пиранового кольца по отношению к нуклеофильным реагентам и обуславливает богатые синтетические возможности 2-незамещенных 3-галогенохромонов. Многообразие свойств этих соединений объясняется тем, что они, являясь по существу высокореакционноспособными геминально активированными галогенолефинами,¹⁰¹ за счет хорошей уходящей группы при β -углеродном атоме приобретают возможность к дополнительным трансформациям, связанным с раскрытием и рециклизацией γ -пиранового кольца. Кроме того, 3-галогенохромоны являются ценными субстратами в реакциях гомо- и кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов. С помощью этих реакций были синтезированы различные 3-замещенные хромоны, 3,3'-бихромоны и изофлавоны.

Удивительно, но несмотря на доступность 2-полифторалкилхромонов, эти соединения долгое время оставались вне поля зрения химиков-синтетиков и их систематическое исследование началось лишь в последние годы. Тем не

менее уже стало ясно, что 2-R^F-хромоны и, в частности, фторированные аналоги природного фуохромона — келлина **2a** — представляют собой ценные субстраты для синтеза разнообразных фторсодержащих гетероциклов с потенциальной биологической активностью. Действительно, появление у атома C(2) полифторалкильной группы ведет к глубоким изменениям реакционной способности пиранового кольца, что проявляется в целом ряде новых превращений (особенно в случае CF₃-группы), совершенно несвойственных 2-алкилхромонам. Интересно, что 2-R^F-хромоны по своим химическим свойствам существенно отличаются от 2-CCl₃-хромонов, для которых характерно отщепление трихлорметильной группы под воздействием нуклеофильных реагентов. Учитывая тот факт, что 20–30% современных фармацевтических и 30–40% агрохимических препаратов содержат в своем составе по крайней мере один атом фтора,²²⁰ работы по модификации и изучению реакционной способности 2-R^F-хромонов и их производных, направленные на расширение синтетических возможностей хромоновой системы, представляются актуальными и перспективными для дальнейших изысканий в области фторсодержащих гетероциклических соединений и поиска новых биологически активных веществ.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-03-32706). Автор благодарит к.х.н. Д.В. Севенарда и М.А. Шафеева за помощь в подборе литературы.

Литература

1. В кн. *Общая органическая химия*. Т. 9. (Под ред. Д. Бартона, В.Д. Оллиса). Химия, Москва, 1985. С. 91
2. G.P. Ellis. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Vol. 31. Wiley, New York, 1977. P. 749
3. L.W. McGarry, M.R. Detty. *J. Org. Chem.*, **55**, 4349 (1990)
4. A. Kandil, E.E. Galal. *J. Drug Res. (Egypt)*, **7**, 109 (1975)
5. R.B. Gammill, C.E. Day, P.E. Schurr. *J. Med. Chem.*, **26**, 1672 (1983)
6. Y. Karton, J.L. Jiang, X.D. Ji, N. Melman, M.E. Olah, G.L. Stiles, K.A. Jacobson. *J. Med. Chem.*, **39**, 2293 (1996)
7. K. Dekermendjian, P. Kahnberg, M.-R. Witt, O. Sterner, M. Nielsen, T. Liljefors. *J. Med. Chem.*, **42**, 4343 (1999)
8. N. De Meyer, A. Haemers, L. Mishra, H.-K. Pandey, L.A.C. Pieters, D.A. Vanden Berghe, A.J. Vlietinck. *J. Med. Chem.*, **34**, 736 (1991)
9. Ф.С. Бабичев, В.К. Патратий, Ю.М. Воловенко, Н.Г. Проданчук, В.Г. Синченко, А.Г. Немазанный, Т.А. Силаева. *Хим. фарм. журн.*, **23**, 695 (1989)
10. S.P. Sachchar, N.N. Tripathi, A. K. Singh. *Indian J. Chem.*, **B26**, 493 (1987)
11. A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, K. Ukawa, T. Murata, M. Kanno, Y. Sanno. *J. Med. Chem.*, **18**, 34 (1975)
12. A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, H. Sugihara, M. Kanno, Y. Sanno. *J. Med. Chem.*, **20**, 141 (1977)
13. G.P. Ellis, G.J.P. Becket, D. Shaw, N.K. Wilson, C.J. Varday, I.F. Skidmore. *J. Med. Chem.*, **21**, 1120 (1978)
14. J. Bolos, S. Gubert, L. Anglada, J.M. Planas, C. Burgarolas, J.M. Castello, A. Sacristán, J.A. Ortiz. *J. Med. Chem.*, **39**, 2962 (1996)
15. М.С. Фрасинюк, В.П. Хиля. *Химия гетероцикл. соединений*, **3** (1999)
16. C.K. Ghosh. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1437 (1983)
17. C. Morin, R. Beugelmans. *Tetrahedron*, **33**, 3183 (1977)
18. В.И. Салоутин, Я.В. Бургарт, О.Н. Чупахин. *Успехи химии*, **68**, 227 (1999)
19. С.Г. Перевалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин. *Успехи химии*, **70**, 1039 (2001)
20. A. Schönberg, A. Sina. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1611 (1950)
21. K.A. Thakar, P.R. Muley. *Indian J. Chem.*, **B14**, 226 (1976)
22. M. Levas, É. Levas. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **250**, 2819 (1960)
23. M. Le Corre, É. Levas. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **258**, 1833 (1964)
24. M. Le Corre. *Ann. Chim. (Paris)*, **3**, 193 (1968)
25. A. Roedig, S. Schödel. *Chem. Ber.*, **97**, 80 (1964)
26. F. Eiden, D. Dölcher. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **305**, 691 (1972)
27. B. Eistert, G. Holzer. *Chem. Ber.*, **109**, 3462 (1976)
28. A. Alberola, R. Álvaro, A.G. Ortega, C. Sanudo. *Tetrahedron*, **53**, 16185 (1997)
29. A. Merle, G. Descotes. *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 981 (1975)
30. G.P. Ellis, G. Llewellyn, G. Williams, J. M. Williams. *J. Chem. Res. (S)*, 328 (1991)
31. В.А. Загоревский, И.Д. Цветкова, Э.К. Орлова. *Химия гетероцикл. соединений*, 786 (1967)
32. G.P. Ellis, I.L. Thomas. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2781 (1973)
33. A. Nohara, K. Ukawa, Y. Sanno. *Tetrahedron Lett.*, 1999 (1973)
34. A. Nohara, K. Ukawa, Y. Sanno. *Tetrahedron*, **30**, 3563 (1974)
35. M.S. Newman, S. Schiff. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2266 (1959)
36. C. Kamla, M.K. Rastogi, R.P. Kapoor, C.P. Garg. *Indian J. Chem.*, **B16**, 417 (1978)
37. M.K. Rastogi, C. Kamla, R.P. Kapoor, C.P. Garg. *Indian J. Chem.*, **B17**, 34 (1979)
38. K.M. Kim, K.H. Chung, J.N. Kim, E.K. Ryu. *Synthesis*, 283 (1993)
39. M. Yamauchi, S. Katayama, Y. Nakashita, T. Watanabe. *Synthesis*, 33 (1981)
40. R.B. Gammill. *Synthesis*, 901 (1979)
41. I. Yokoe, K. Maruyama, Y. Sugita, T. Harashida, Y. Shirataki. *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1697 (1994)
42. A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno. *Tetrahedron Lett.*, 1995 (1973)
43. C.K. Ghosh, S. Khan. *Synthesis*, 719 (1981)
44. S. Garg, M.P.S. Ishar, R. Sarin, R.P. Gandhi. *Indian J. Chem.*, **B33**, 1123 (1994)
45. S.S. Ibrahim. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **40**, 37 (2001)
46. C.W. Winter, C.S. Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3999 (1952)
47. M.K. Rastogi, C. Kamla, R.P. Kapoor, C.P. Garg. *Indian J. Chem.*, **B16**, 895 (1978)
48. G. Barker, G.P. Ellis. *J. Chem. Soc. C*, 2230 (1970)
49. M.H. Holshouser, L.J. Loeffler, I.H. Hall. *J. Med. Chem.*, **24**, 853 (1981)
50. S.G. Jagadeesh, G.L.D. Krupadanam, G. Srimannarayana. *Synth. Commun.*, **28**, 3827 (1998)
51. В.А. Загоревский, Ш.М. Глозман, Л.А. Жмуренко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1015 (1970)
52. G.P. Ellis, T.M. Romney-Alexander. *J. Chem. Res. (M)*, 3431 (1985)
53. G.P. Ellis, I.L. Thomas. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2570 (1974)
54. P.S. Bevan, G.P. Ellis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1705 (1983)
55. G.P. Ellis, D. Shaw. *J. Med. Chem.*, **15**, 865 (1972)
56. G. Barker, G.P. Ellis. *J. Chem. Soc. C*, 2609 (1970)
57. M.S. Newman, J.L. Ferrari. *Tetrahedron Lett.*, 199 (1962)
58. M.K. Rastogi, R.P. Kapoor, C.P. Garg. *Indian J. Chem.*, **B14**, 470 (1976)
59. H. Vorbrüggen, B.D. Bohn, K. Krolkiewicz. *Tetrahedron*, **46**, 3489 (1990)
60. J.R. Merchant, D.V. Rege. *Tetrahedron Lett.*, 3589 (1969)
61. J.R. Merchant, D.V. Rege. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 380 (1970)
62. J.R. Merchant, D.V. Rege, A.R. Bhat. *Indian J. Chem.*, **10**, 142 (1972)
63. J.R. Merchant, D.V. Rege. *Tetrahedron*, **27**, 4837 (1971)
64. S.Y. Dike, M. Mahalingam. *Synth. Commun.*, **19**, 3443 (1989)
65. F.G. Weber, E. Birkner. *Z. Chem.*, **19**, 292 (1979)
66. F.G. Weber, E. Birkner, H. Köppel. *Pharmazie*, **35**, 328 (1980)
67. T. Tsuruta, T. Harada, H. Nishino, K. Kurosawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 142 (1985)
68. A.S. Sahasrabhuddhe, B.J. Ghiya. *Indian J. Chem.*, **B29**, 61 (1990)
69. D.J. Donnelly, J.A. Donnelly, J.R. Keegan. *Tetrahedron*, **33**, 3285 (1977)
70. R.P. Kapoor, M.K. Rastogi, C.P. Garg. *Indian J. Chem.*, **B23**, 285 (1984)
71. A.K.D. Mazumdar, G.C. Saha, T.K. Sinha, K.D. Banerji. *J. Indian Chem. Soc.*, **61**, 996 (1984)
72. S.S. Sonare, A.G. Doshi. *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 875 (1992)
73. M. Marder, J. Zinczuk, M.I. Colombo, C. Wasowski, H. Viola, C. Wolhman, J.H. Medina, E.A. Ruveda, A.C. Paladini. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2003 (1997)

74. T.G.C.Bird, B.R.Brown, I.A.Stuart, A.W.R.Tyrrell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1831 (1983)
75. M.D.Ankhiwala. *J. Indian Chem. Soc.*, **68**, 409 (1991)
76. A.K.D.Mazumdar, S.C.Das, P.K.Karmakar, N.K.Saha, K.D.Banerji. *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 761 (1992)
77. A.K.D.Mazumdar, P.K.Karmakar, S.K.Tiwari, K.P.Banerjee, K.D.Banerji. *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 845 (1990)
78. A.K.D.Mazumdar, P.K.Karmakar, K.Rangachari, K.P.Banerjee, K.D.Banerji. *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 911 (1990)
79. Y.H.Joo, J.K.Kim. *Synth. Commun.*, **28**, 4287 (1998)
80. H.S.Rho, B.-S.Ko, Y.-S.Ju. *Synth. Commun.*, **31**, 2101 (2001)
81. V.H.Joo, J.K.Kim, S.H.Kang. *Synth. Commun.*, **32**, 1653 (2002)
82. K.N.Wadodkar, K.B.Doifode. *Indian J. Chem.*, **B18**, 458 (1979)
83. S.B.Nair, K.N.Wadodkar. *Indian J. Chem.*, **B21**, 573 (1982)
84. H.L.Gaggad, K.N.Wadodkar, B.J.Ghiya. *Indian J. Chem.*, **B24**, 1244 (1985)
85. B.D.Saraf, K.N.Wadodkar. *Indian J. Chem.*, **B27**, 771 (1988)
86. A.K.D.Mazumdar, P.K.Karmakar, M.Rahman, G.C.Saha, K.Rangachari, K.D.Banerji. *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 207 (1992)
87. A.M.S.Silva, J.S.Vieira, J.A.S.Cavaleiro, T.Patonay, A.Levai, J.Elguero. *Heterocycles*, **51**, 481 (1999)
88. H.Obara, J.Onodera. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2798 (1968)
89. N.Takeno, T.Fukushima, S.Takeda, K.Kishimoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1599 (1985)
90. J.A.Donnelly, K.Quigley. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1299 (1980)
91. D.C.G.A.Pinto, A.M.S.Silva, J.A.S.Cavaleiro. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1887 (1996)
92. A.M.B.S.R.C.S.Costa, F.M.Dean, M.A.Jones, R.S.Varma. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 799 (1985)
93. F.J.Zhang, Y.L.Li. *Synthesis*, 565 (1993)
94. Y.Hou, S.Higashiyama, T.Fuchigami. *Synlett*, 973 (1998)
95. Y.Hou, S.Higashiyama, T.Fuchigami. *J. Org. Chem.*, **64**, 3346 (1999)
96. D.F.Andrés, U.Dietrich, E.G.Laurent, B.S.Marquet. *Tetrahedron*, **53**, 647 (1997)
97. S.A.Nash, R.B.Gammill. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4003 (1987)
98. S.Watanabe, H.Nakazumi, T.Kitao. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1829 (1988)
99. F.Eiden, D.Dölcher. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **308**, 385 (1975)
100. K.M.Dawood, T.Fuchigami. *J. Org. Chem.*, **66**, 7691 (2001)
101. А.Ю.Рудев. *Успехи химии*, **67**, 317 (1998)
102. T.Patonay, A.Levai. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **327**, 181 (1994)
103. Э.К.Орлова, Н.С.Толмачева, Л.М.Мещерякова, В.А.Загоровский. *Хим. фарм. журн.*, **7**, 14 (1973)
104. M.K.Rastogi, R.P.Kapoor, C.P.Garg. *Indian J. Chem.*, **B16**, 245 (1978)
105. H.H.auf dem Keller, F.Zymalkowski. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **304**, 543 (1971)
106. R.B.Gammill, S.A.Nash, S.A.Mizsak. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3435 (1983)
107. Y.Sugita, T.Iwaki, M.Okamoto, I.Yokoe. *Heterocycles*, **55**, 881 (2001)
108. P.Cozzi, A.Pillan. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 441 (1985)
109. P.Cozzi, A.Pillan. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1613 (1988)
110. Y.Sugita, I.Yokoe. *Heterocycles*, **43**, 2503 (1996)
111. Y.Sugita, S.Z.Yin, I.Yokoe. *Heterocycles*, **53**, 2191 (2000)
112. S.Z.Yin. *Yanbian Yixueyuan Xuebao*, **19**, 154 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 157364 (1997)
113. S.Z.Yin. *Yanbian Yixueyuan Xuebao*, **16**, 296 (1993); *Chem. Abstr.*, **122**, 160554 (1995)
114. S.Z.Yin. *Yanbian Yixueyuan Xuebao*, **18**, 44 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 32996 (1995)
115. P.S.Bevan, G.P.Ellis, H.V.Hudson, T.M.Romney-Alexander. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1643 (1986)
116. R.B.Gammill. *J. Org. Chem.*, **44**, 3988 (1979)
117. R.Uddin, A.Zaman. *Indian J. Chem.*, **B34**, 639 (1995)
118. R.B.Gammill, S.A.Nash, L.T.Bell, W.Watt. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 997 (1992)
119. R.B.Gammill, S.A.Nash, L.T.Bell, W.Watt. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 993 (1992)
120. S.G.Davies, B.E.Mobbs, C.J.Goodwin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2597 (1987)
121. R.P.Hsung. *J. Org. Chem.*, **62**, 7904 (1997)
122. G.Lin, R.Hong. *J. Org. Chem.*, **66**, 2877 (2001)
123. R.Hong, J.Feng, R.Hoen, G.Lin. *Tetrahedron*, **57**, 8685 (2001)
124. Y.L.Li, F.J.Zhang. *Synth. Commun.*, **23**, 1075 (1993)
125. Y.Hoshino, N.Miyaura, A.Suzuki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3008 (1988)
126. I.Yokoe, Y.Sugita, Y.Shirataki. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 529 (1989)
127. R.C.Larock, Q.P.Tian. *J. Org. Chem.*, **63**, 2002 (1998)
128. W.B.Whalley. *J. Chem. Soc.*, 3235 (1951)
129. К.И.Пашкевич, В.И.Салоутин, И.Я.Постовский. *Успехи химии*, **50**, 325 (1981)
130. E.Morera, G.Ortar. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1273 (1981)
131. V.Bayer, R.E.Pastor, A.R.Cambon. *J. Fluorine Chem.*, **20**, 497 (1982)
132. В.А.Куценко, М.Ю.Морозов, В.Я.Сосновских, М.И.Кодесс. В кн. *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. Т. 1. (Тез. докл. Всерос. конф. молодых ученых)*. Саратов, 1997. С. 117
133. В.Я.Сосновских, А.Ю.Сизов, Б.И.Усачев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1175 (2002)
134. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 434 (2001)
135. J.T.Welch. *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987)
136. V.Ya.Sosnovskikh, V.A.Kutsenko. *Mendeleev Commun.*, 238 (2000)
137. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev, I.I.Vorontsov. *Tetrahedron*, **59**, 2549 (2003)
138. A.Banerji, N.C.Goomer. *Indian J. Chem.*, **B23**, 885 (1984)
139. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev, A.G.Blinov, M.I.Kodess. *Mendeleev Commun.*, 36 (2001)
140. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев, Е.А.Богданов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 542 (2001)
141. V.Ya.Sosnovskikh, M.A.Barabanov. *J. Fluorine Chem.*, **120**, 25 (2003)
142. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев, А.Ю.Сизов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1954 (2002)
143. В.Я.Сосновских, И.С.Овсянников. *Журн. орг. химии*, **29**, 89 (1993)
144. В.Я.Сосновских. *Изв. АН. Сер. хим.*, 362 (1998)
145. V.Ya.Sosnovskikh. *Mendeleev Commun.*, 189 (1996)
146. В.Я.Сосновских, М.Ю.Мельников, В.А.Куценко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1866 (1996)
147. В.Я.Сосновских, М.Ю.Мельников. *Химия гетероцикл. соединений*, 1003 (1996)
148. В.Я.Сосновских, М.Ю.Мельников, В.А.Куценко. *Журн. орг. химии*, **32**, 1440 (1996)
149. В.С.Свалов, Б.И.Усачев, В.Я.Сосновских. В кн. *Проблемы теоретической и экспериментальной химии. (Тез. докл. XII Рос. студенческой науч. конф.)*. Екатеринбург, 2002. С. 219
150. Б.И.Усачев. Дис. канд. хим. наук. УрГУ, Екатеринбург, 2002
151. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev. *Mendeleev Commun.*, 75 (2002)
152. K.Tamura, T.Ishihara, H.Yamanaka. *J. Fluorine Chem.*, **68**, 25 (1994)
153. W.-Y.Huang, Y.-S.Liu, L.Lu. *J. Fluorine Chem.*, **66**, 263 (1994)
154. G.M.Coppola, R.W.Dodsworth. *Synthesis*, 523 (1981)
155. S.Dilli, K.Robards. *Aust. J. Chem.*, **31**, 1833 (1978)
156. H.Meerwein, H.Sönke. *Berichte*, **64**, 2375 (1931)
157. W.E.Parham, E.E.Schweizer. *J. Org. Chem.*, **24**, 1733 (1959)
158. J.R.Merchant, A.R.Bhat, D.V.Rege. *Tetrahedron Lett.*, 2061 (1972)
159. В.Я.Сосновских, В.А.Куценко, И.С.Овсянников. *Изв. АН. Сер. хим.*, 476 (2000)
160. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev. *Synthesis*, 1007 (2002)
161. I.Dass, J.M.Seghal, T.R.Seshadri. *J. Sci. Ind. Res.*, **B13**, 160 (1954)
162. K.R.Huffman, M.Loy, E.F.Ullman. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5417 (1965)
163. T.A.Geissman. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3355 (1951)
164. A.Schönberg, N.Badran, N.A.Starkowsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1019 (1955)

165. R.B.Gamill. *J. Org. Chem.*, **49**, 5035 (1984)
166. H.Nakazumi, T.Ueyama, H.Sonoda, T.Kitao. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2323 (1984)
167. *Соединения фтора. Синтез и применение.* (Под ред. Н.Исикавы). Мир, Москва, 1990
168. P.Lin, J.Jiang. *Tetrahedron*, **56**, 3635 (2000)
169. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2109 (2000)
170. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев, М.И.Кодесс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1671 (2002)
171. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1801 (2002)
172. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев, А.Ю.Сизов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 484 (2003)
173. D.S.Kemp, G.Hanson. *J. Org. Chem.*, **46**, 4971 (1981)
174. K.Kostka. *Rocz. Chem.*, **40**, 1683 (1966)
175. M.A.-F.Elkasch, F.M.E.Abdel-Megeid, K.-E.M.Mokhtar, M.F.Elbarashawi. *Indian J. Chem.*, **11**, 860 (1973)
176. V.Ya.Sosnovskikh, V.A.Kutsenko, D.S.Yachevskii. *Mendeleev Commun.*, 204 (1999)
177. В.А.Куценко. Дис. канд. хим. наук. УрГУ, Екатеринбург, 2001
178. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev, V.A.Kutsenko, A.Yu.Sizov. In *Proceedings of the 13th European Symposium on Fluorine Chemistry*. Bordeaux, France, 2001. P. 2-P13
179. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev. *Mendeleev Commun.*, 240 (2000)
180. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев, А.П.Сафронов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1253 (2001)
181. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1357 (2001)
182. M.Owczarek, K.Kostka. *Pol. J. Chem.*, **65**, 345 (1991)
183. В.Я.Сосновских, В.А.Куценко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 817 (1999)
184. В.Я.Сосновских. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1166 (2001)
185. В.Я.Сосновских, В.А.Куценко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 546 (1999)
186. В.Я.Сосновских, Ю.Г.Ятлук, В.А.Куценко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1825 (1999)
187. В.Я.Сосновских, И.И.Воронцов, В.А.Куценко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1360 (2001)
188. В.Я.Сосновских, В.А.Куценко, Ю.Г.Ятлук. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1410 (1999)
189. В.Я.Сосновских, В.А.Куценко, Ю.Г.Ятлук. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1432 (2000)
190. V.Ya.Sosnovskikh, I.I.Vorontsov, V.A.Kutsenko, Yu.G.Yatluk. *Mendeleev Commun.*, 56 (2000)
191. В.Я.Сосновских, М.А.Барабанов, А.Ю.Сизов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1184 (2002)
192. В.Я.Сосновских, М.Ю.Мельников, С.А.Погожих. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1334 (1999)
193. В.Я.Сосновских, Б.И.Усачев, А.Ю.Сизов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 932 (2003)
194. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev, D.V.Sevenard, E.Lork, G.-V.Röschenthaler. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5117 (2001)
195. V.Ya.Sosnovskikh, M.Yu.Mel'nikov. *Mendeleev Commun.*, 198 (1998)
196. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5121 (2001)
197. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev, I.I.Vorontsov. *J. Org. Chem.*, **67**, 6738 (2002)
198. M.Pinza, G.Pifferi. *Farmaco*, **49**, 683 (1994)
199. Пат. 1488330 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **88**, 152654 (1978)
200. G.K.S.Prakash, A.K.Yudin. *Chem. Rev.*, **97**, 757 (1997)
201. R.P.Singh, J.M.Shreeve. *Tetrahedron*, **56**, 7613 (2000)
202. G.K.S.Prakash, M.Mandal. *J. Fluorine Chem.*, **112** (Special Issue), 123 (2001)
203. V.Ya.Sosnovskikh, D.V.Sevenard, B.I.Usachev, G.-V.Röschenthaler. In *Proceedings of the 13th European Symposium on Fluorine Chemistry*. Bordeaux, France, 2001. P. 2-P58
204. V.Ya.Sosnovskikh, D.V.Sevenard, B.I.Usachev, G.-V.Röschenthaler. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2097 (2003)
205. W.A.Ayer, L.S.Trifonov. *J. Nat. Prod.*, **57**, 839 (1994)
206. V.Ya.Sosnovskikh, B.I.Usachev. *Synthesis*, 2341 (2002)
207. В.И.Усачев, А.В.Демиденко, Ю.В.Шкляев, В.Я.Сосновских. В кн. *Проблемы теоретической и экспериментальной химии. (Тез. докл. XII Рос. студенческой науч. конф.)*. Екатеринбург, 2002. С. 171
208. H.Ogoshi, H.Mizushima, H.Toi, Y.Aoyama. *J. Org. Chem.*, **51**, 2366 (1986)
209. M.A.P.Martins, A.F.C.Flores, G.P.Bastos, A.Sinhorin, H.G.Bonacorso, N.Zanatta. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 293 (2000)
210. В.Я.Сосновских, В.А.Куценко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2140 (1999)
211. V.Ya.Sosnovskikh, V.A.Kutsenko. *Mendeleev Commun.*, 206 (1999)
212. M.-X.Wang, J.-M.Liang, Z.-T.Huang. *J. Chem. Res. (S)*, 166 (1994)
213. Z.-T.Huang, M.-X.Wang. *J. Org. Chem.*, **57**, 184 (1992)
214. J.-H.Zhang, M.-X.Wang, Z.-T.Huang. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9237 (1998)
215. A.Schönberg, N.Badran, N.A.Starkowsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5438 (1955)
216. R.B.Gamill, F.P.Bell, L.T.Bell, S.N.Bisaha, G.J.Wilson. *J. Med. Chem.*, **33**, 2685 (1990)
217. R.P.Kapoor, M.K.Rastogi, R.Khanna, C.P.Garg. *Indian J. Chem.*, **B23**, 390 (1984)
218. C.P.Garg, V.P.Sharma, V.Chhabra, R.P.Kapoor. *Indian J. Chem.*, **B27**, 469 (1988)
219. R.P.Kapoor, V.P.Sharma, O.V.Singh, C.P.Garg. *Indian J. Chem.*, **B30**, 1152 (1991)
220. S.Large, N.Roques, B.R.Langlois. *J. Org. Chem.*, **65**, 8848 (2000)

SYNTHESIS AND REACTIONS OF HALOGEN-CONTAINING CHROMONES

V.Ya.Sosnovskikh

Department of Chemistry, A.M.Gor'ky Urals State University

51, Prosp. Lenina, 620083 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)261-5978

Published data on the synthesis and reactivity of halogen-containing chromones, flavones, thiochromones and furochromones are generalised.

Bibliography — 220 references.

Received 30th September 2002