

УДК 547.814

Особливості амінометилування похідних ескулетину

М.С. Фрасинюк

Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

Резюме. Конденсацією пірогалолу А з ацетооцтовим естером та етил 4-хлороацетоацетатом в умовах реакції Пехмана синтезовано 4-заміщені похідні ескулетину. Взаємодією 4-хлорометилескулетину з оцтовим ангідридом у присутності ацетату калію з наступним дезацилуванням в етанолі синтезовано 4-гідроксиметилескулетин. Вивчено особливості амінометилування 4-метил- і 4-гідроксиметилескулетину в різних умовах проведення реакції. Синтезовано ряд 8-амінометильних похідних ескулетину та похідних 2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону з високим виходом.

Ключові слова: реакція Пехмана, ескулетин, основа Манніха.

Вступ. Відомо, що напрямок перебігу та умови проведення амінометилування фенольних сполук значною мірою залежать як від структури фенолу, так і від амінометилуючих реагентів, які використовуються [1]. Одним із визначальних факторів можливості отримання амінометильних похідних природних сполук є кількість вільних гідроксильних груп та їх взаємне розміщення. Як показано раніше, амінометилування похідних хронону і кумарину із «флороглюциновим» розміщенням гідроксильних груп за наявності надлишку амінометилуючого реагенту проходить одночасно по положеннях 6 та 8 бензопіронового циклу [2, 3], а при еквімолярному співвідношенні реагентів утворюється суміш 6- і 8-амінометильних похідних [4].

Предметом нашого дослідження стало вивчення особливостей амінометилування полігідроксикумаринів — 4-метил- та 4-гідроксиметилескулетину.

Варто зазначити, що гідроксиметилпохідні фенолів і гетероциклів можуть бути проміжними продуктами при проведенні аміномети-

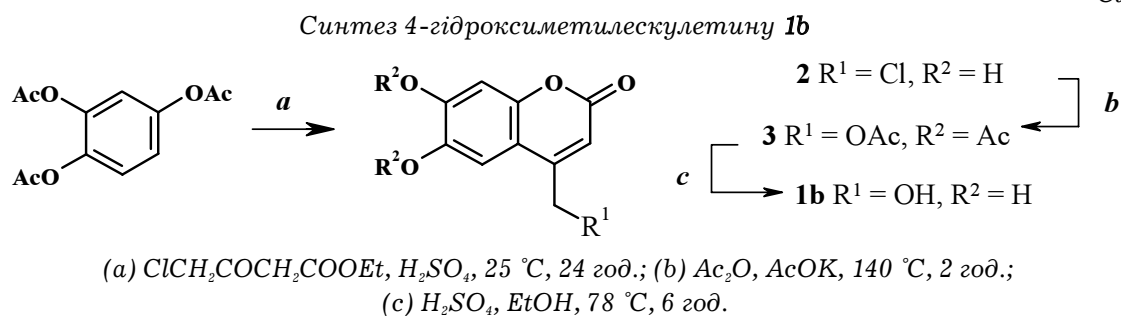
лювання, хоча перебіг реакції Манніха через утворення цих сполук вважається аномальним [1]. Тому застосування 4-гідроксиметилескулетину, який містить реакційно здатну функціональну групу, як СН-субстрату вимагає ретельного підбору умов проведення амінометилування.

Результати й обговорення. Відомо, що амінометильні похідні ескулетину та 4-метилескулетину можуть бути синтезовані у водному середовищі з використанням вторинних амінів і формаліну [5, 6]. Недоліком цього методу є невисокий вихід кінцевих продуктів. З метою дослідження особливостей амінометилування похідних ескулетину вивчено їх взаємодію з різноманітними амінометилуючими реагентами. Як субстрати були вибрані 4-метилескулетин (**1a**) та 4-гідроксиметилескулетин (**1b**), який синтезовано взаємодією пірогалолу А (1,2,4-триацетоксибензену) з 4-хлороацетооцтовим естером з утворенням 4-хлорометилескулетину (**2**). Ацетилювання останнього під дією оцтового ангідриду в присутності АсОК веде до одержання триацетоксипохідної **3**, що є результатом повного ацетилювання фенольних груп та S_N2 заміщення атома Хлору. Подальший гідроліз сполуки **3** у спирті в присутності H₂SO₄ дав змогу синтезувати 4-гідроксиметилескулетин **1b** (схема 1).

* Corresponding author.

Tel.: +38050-5450828

E-mail address: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net



Як відомо, найбільш зручними реагентами для отримання основ Манніха 7-гідроксибензопіронів із залишками найпростіших вторинних амінів є аміналі [3, 7-9]. Так, взаємодією сполук **1a,b** із біс-диметиламінометаном в ізопропіловому спирті отримано їх 8-диметиламінометильні похідні **4a,b** з високим виходом. В аналогічних умовах проходить амінометилування кумаринів **1a,b** з використанням аміналів піперидину, 4-метилпіперидину та морфоліну. В результаті цієї реакції синтезовано основи Манніха **5-7a,b**, які містять залишок відповідного аміну. Варто зазначити, що із цими реагентами реакція амінометилування проходить з високим виходом цільових похідних кумарину.

Оскільки можливість синтезу аміналів обмежена наявністю функціональних груп (зокрема амідних, фенольних, карбоксильних та ін.), які впливають на стабільність і легкість виділення, а також доступністю відповідних амінів, доцільним було дослідити реакцію амінометилування з використанням відповідних амінів та формальдегіду. Як виявилось, при введенні в реакцію ізоніпекотинаміду чи 1-(4-метоксифеніл)піперазину (як модельних амінів) ефективними умовами синтезу основ Манніха є використання параформу в присутності каталітичних кількостей 4-(диметиламіно)піридину в пропанолі-2. В аналогічних умовах з надлишком параформу було виділено похідні 6-гідрокси-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазин-2-онів **10-14**, які містять залишки циклопропіламіну, 2-метоксиетиламіну, а також 1-фенетиламіну, 2-тіазолілметиламіну і 2-(2-тіазоліл)метиламіну.

Варто зазначити, що похідні хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазину можуть бути цінними синтонами для синтезу амінометильних похідних фенолу з фрагментами вторинних амінів, отримання яких неможливе в умовах реакції Манніха [10].

мання яких неможливе в умовах реакції Манніха [10].

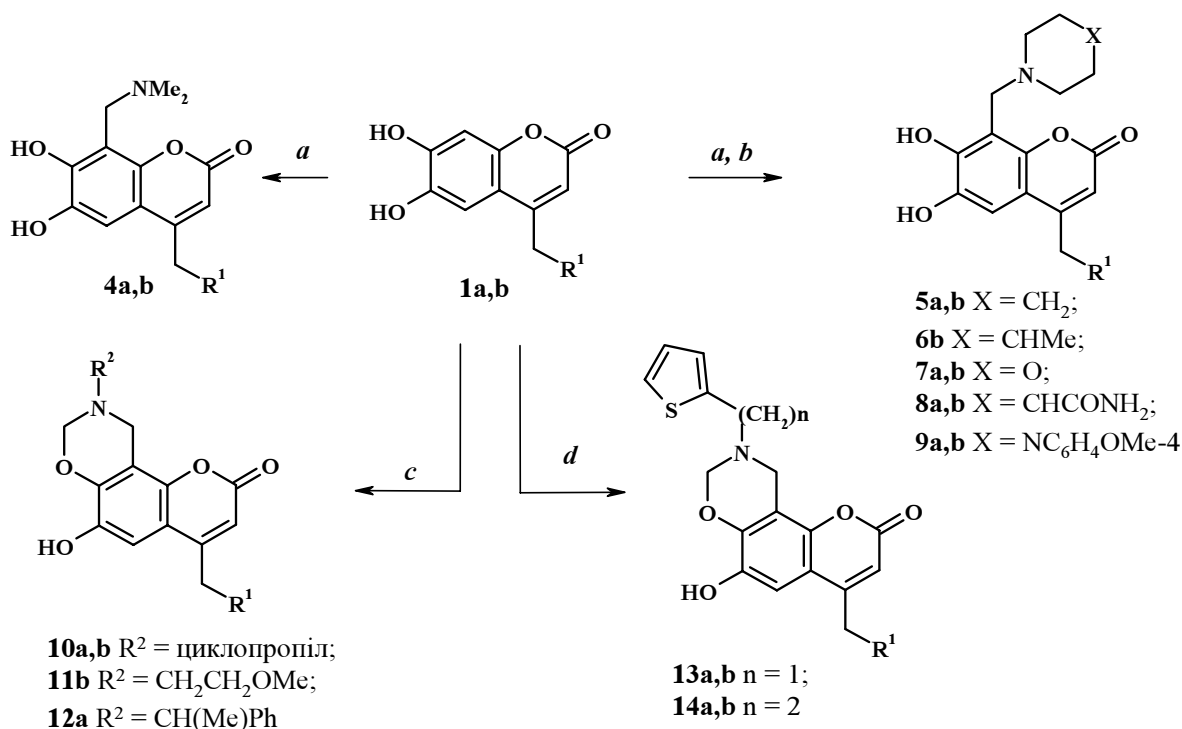
Висновки. Розроблено прості й ефективні методики синтезу основ Манніха похідних ескулетину. Запропоновані умови проведення реакції дали змогу синтезувати амінометильні похідні 4-гідроксиметилескулетину, який містить реакційно здатну функціональну групу. Синтезовано ряд 9-заміщених 6-гідрокси-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазин-2-онів на основі 6,7-дигідроксикумаринів.

Експериментальна частина. Хід реакцій і чистоту отриманих сполук контролювали методом ТПХ на пластинках «Merck» (Німеччина). Як елюент використовували суміш хлороформу та метанолу (9:1), (95:5). Спектри ЯМР 1H виміряно на приладі «M-400» («Varian», 400 МГц) відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ шкала. Температури плавлення визначали у відкритому капілярі на приладі «Buchі В-535». Дані елементного аналізу відповідали вирахованим.

6,7-Дигідрокси-4-(хлорометил)-2*H*-хромен-2-он (2). До суспензії 25,2 г (0,1 ммоль) пірогалолу А в 13,5 мл (0,1 моль) 4-хлороацетоцевого естеру при перемішуванні приливають 100 мл 73% H_2SO_4 . Реакційну суміш перемішують 24 год. при 25-30 °C, виливають у холодну воду та фільтрують. Осад кристалізують з етанолу. Вихід 17,2 г (76 %). $T_{пл}$ 266-268 °C. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 4,89 (2H, с, CH_2Cl -4), 6,39 (1H, с, H-3), 6,77 (1H, с, H-8), 7,10 (1H, с, H-5), 9,48 (1H, с, OH-6), 10,40 (1H, с, OH-7). Мас-спектр (АСПІ), m/z 227,1 $[MH]^+$.

4-[(Ацетокси)метил]-2-оксо-2*H*-хромен-6,7-дііл діацетат (3). Розчин 2,27 г (10 ммоль) 4-хлорометилкумарину і 3 г (30 ммоль) $AcOK$ в 10 мл оцтового ангідриду кип'ятять 2 год. Реакційну суміш охолоджують, переносять у 50 мл води для гідролізу надлишку ангідриду.

Синтез амінометильних похідних ескулетину



a R¹ = H, **b** R¹ = OH

(a) аміналь, *i*-PrOH, 78 °C, 4-8 год.; (b) амін, (CH₂O)_n, *i*-PrOH, 78 °C, 4-8 год.;

(c), (d) амін, (CH₂O)_n, *i*-PrOH, 78 °C, 4-8 год.

Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із пропанолу-2. Вихід 2,97 г (89 %). T_{пл} 167-168 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,20 (3H, с, CH₂ООССН₃-4), 2,32, 2,33 (3H, 3H, 2с, CH₃COO-6, 7), 5,21 (2H, с, СН₂ООССН₃-4), 6,50 (1H, с, Н-3), 5,25 (1H, с, Н-8), 7,35 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСПІ), *m/z* 335,2 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-6,7-дигідрокси-2H-хромен-2-он (1b). До розчину 3,34 г (10 ммоль) діацетату **3** у 20 мл етанолу додають 0,5 мл H₂SO₄ та кип'ячать 6-8 год. (кінець реакції визначають методом ТШХ). Реакційну суміш розбавляють 50 мл води, відфільтровують осад, який випав, промивають водою, сушать і перекристалізують з етанолу. Вихід 1,56 г (75 %). T_{пл} 250-252 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 4,62 (2H, с, СН₂ОН-4), 5,46 (1H, с, СН₂ОН-4), 6,20 (1H, с, Н-3), 6,73 (1H, с, Н-8), 6,95 (1H, с, Н-5), 9,19 (1H, с, ОН-6), 10,08 (1H, с, ОН-7). Мас-спектр (АСПІ), *m/z* 209,2 [МН]⁺.

Загальна методика амінометилування кумаринів 1a,b за допомогою аміналів. До су-

пензії 2 ммоль відповідного кумарину **1a,b** у 20 мл *i*-PrOH при кип'ятінні та перемішуванні додають 2,4 ммоль аміналю й кип'ятять 6-8 год. до повного розчинення вихідного кумарину (кінець реакції визначають методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють гексаном, фільтрують осад основи Манніха, що випадає, промивають гексаном, сушать і кристалізують із пропанолу-2 або суміші пропанол-2—гексан.

6,7-Дигідрокси-8-диметиламінометил-4-метил-2H-хромен-2-он (4a). Вихід 72 %. T_{пл} 98-100 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,29 (3H, с, СН₃-4), 2,43 (6H, с, N(CH₃)₂), 4,00 (2H, с, СН₂-8), 5,99 (1H, с, Н-3), 6,92 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСПІ), *m/z* 250,2 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-6,7-дигідрокси-8-диметиламінометил-2H-хромен-2-он (4b). Вихід 83 %. T_{пл} 216-218 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,43 (6H, с, N(CH₃)₂), 3,99 (2H, с, СН₂-8), 4,62 (2H, с, СН₂ОН-4), 6,12 (1H, с, Н-3), 6,84 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСПІ), *m/z* 266,3 [МН]⁺.

6,7-Дигідрокси-4-метил-8-(піперидин-1-

ілметил)-2H-хромен-2-он (5a). $C_{16}H_{19}NO_4$. Вихід 69 %. $T_{пл}$ 225-227 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1,39-1,80 (6H, м, CH_2 -3', 4', 5'), 2,30 (3H, с, CH_3 -4), 2,58-2,70 (4H, м, CH_2 -2', 6'), 3,99 (2H, с, CH_2 -8), 6,02 (1H, с, Н-3), 6,93 (1H, с, Н-5), 7,64-8,24 (2H, с, ОН-6,7). Мас-спектр (АСРІ), m/z 290,2 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-6,7-дигідрокси-8-(піперидин-1-ілметил)-2H-хромен-2-он (5b). $C_{16}H_{19}NO_5$. Вихід 88 %. $T_{пл}$ 242-244 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1,28-1,89 (6H, м, CH_2 -3', 4', 5'), 2,91-3,16 (4H, м, CH_2 -2', 6'), 4,34 (2H, с, CH_2 -8), 4,65 (2H, с, CH_2OH -4), 6,30 (1H, с, Н-3), 7,18 (1H, с, Н-5), 9,64 (1H, с, ОН-6), 10,52 (1H, с, ОН-7). Мас-спектр (АСРІ), m/z 306,3 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-6,7-дигідрокси-8-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]-2H-хромен-2-он (6b). $C_{17}H_{21}NO_5$. Вихід 82 %. $T_{пл}$ 231-233 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3,34 (6H, д, $^3J=7,0$ Hz, $CHCH_3$ -4'), 1,13-1,26 (2H, м, $CH\alpha$ -3', 5'), 1,40-1,55 (1H, м, CH -4'), 1,63-1,76 (2H, м, $CH\beta$ -3', 5'), 2,28-2,41 (2H, м, $CH\alpha$ -2', 6'), 2,93-3,04 (2H, м, $CH\beta$ -3', 5'), 4,01 (2H, с, CH_2 -8), 4,62 (2H, с, CH_2OH -4), 6,16 (1H, с, Н-3), 6,86 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСРІ), m/z 320,2 [МН]⁺.

6,7-Дигідрокси-4-метил-8-(морфолін-4-ілметил)-2H-хромен-2-он (7a). $C_{15}H_{17}NO_5$. Вихід 79 %. $T_{пл}$ 213-215 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,32 (3H, с, CH_3 -4), 2,53-2,60 (4H, м, CH_2 -3', 5'), 3,58-3,65 (4H, м, CH_2 -2', 6'), 3,91 (2H, с, CH_2 -8), 6,11 (1H, с, Н-3), 6,98 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСРІ), m/z 292,3 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-6,7-дигідрокси-8-(морфолін-4-ілметил)-2H-хромен-2-он (7b). $C_{15}H_{17}NO_6$. Вихід 91 %. $T_{пл}$ 201-203 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,53-2,60 (4H, м, CH_2 -3', 5'), 3,61-3,67 (4H, м, CH_2 -2', 6'), 3,92 (2H, с, CH_2 -8), 4,63 (2H, с, CH_2OH -4), 6,22 (1H, с, Н-3), 6,91 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСРІ), m/z 308,3 [МН]⁺.

Загальна методика синтезу третинних амінів 8a,b і 9a,b. Суміш 2 ммоль відповідного кумарину **1a,b**, 2,4 ммоль параформу, 2,2 ммоль ізоніпекотинаміду чи 1-(4-метоксифеніл)піперазину у 20 мл *i*-PrOH кип'ячать 6-8 год. до повного розчинення вихідного кумарину (кінець реакції визначають методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють гексаном, фільтрують осад основи Манніха, що випадає, промивають гексаном, сушать і кристалізують із пропанолу-2 або суміші пропанол-2—гексан.

1-((6,7-Дигідрокси-4-метил-2-оксо-2H-

хромен-8-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід (8a). $C_{17}H_{20}N_2O_5$. Вихід 77 %. $T_{пл}$ 249-251 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1,51-1,67 (2H, м, $CH\alpha$ -3', 5'), 1,71-1,83 (2H, м, $CH\beta$ -3', 5'), 2,13-2,35 (6H, с+м, CH_3 -4, $CH\alpha$ -2', 6', CH -4'), 2,95-3,05 (2H, м, $CH\beta$ -3', 5'), 3,98 (2H, с, CH_2 -8), 6,06 (1H, с, Н-3), 6,95 (1H, с, Н-5), 6,79, 7,30 (1H, 1H, 2 с, $CONH_2$). Мас-спектр (АСРІ), m/z 333,3 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-1-((6,7-дигідрокси-2-оксо-2H-хромен-8-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід (8b). $C_{17}H_{20}N_2O_6$. Вихід 88 %. $T_{пл}$ 263-265 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1,53-1,68 (2H, м, $CH\alpha$ -3', 5'), 1,73-1,83 (2H, м, $CH\beta$ -3', 5'), 2,17-2,38 (3H, м, $CH\alpha$ -2', 6', CH -4'), 2,99-3,06 (2H, м, $CH\beta$ -3', 5'), 4,00 (2H, с, CH_2 -8), 4,63 (2H, с, CH_2OH -4), 6,19 (1H, с, Н-3), 6,88 (1H, с, Н-5), 6,71, 7,24 (1H, 1H, 2 с, $CONH_2$). Мас-спектр (АСРІ), m/z 349,3 [МН]⁺.

6,7-Дигідрокси-4-метил-8-((4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл)метил)-2H-хромен-2-он (9a). $C_{22}H_{24}N_2O_5$. Вихід 73 %. $T_{пл}$ 208-210 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,33 (3H, с, CH_3 -4), 2,66-2,79 (4H, м, CH_2 -2', 6'), 3,01-3,13 (4H, м, CH_2 -3', 5'), 3,68 (3H, с, OCH_3), 4,00 (2H, с, CH_2 -8), 6,11 (1H, с, Н-3), 6,82 (2H, д, $^3J=9,0$ Hz, Н-3'', 5''), 6,91 (2H, д, $^3J=9,0$ Hz, Н-2'', 6''), 6,99 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСРІ), m/z 396,3 [МН]⁺.

4-(Гідроксиметил)-6,7-дигідрокси-8-((4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл)метил)-2H-хромен-2-он (9b). $C_{22}H_{24}N_2O_6$. Вихід 79 %. $T_{пл}$ 221-223 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,65-2,76 (4H, м, CH_2 -2', 6'), 3,02-3,10 (4H, м, CH_2 -3', 5'), 3,69 (3H, с, OCH_3), 4,01 (2H, с, CH_2 -8), 4,65 (2H, с, CH_2OH -4), 6,23 (1H, с, Н-3), 6,82 (2H, д, $^3J=9,0$ Hz, Н-3'', 5''), 6,91 (2H, д, $^3J=9,0$ Hz, Н-2'', 6''), 6,92 (1H, с, Н-5). Мас-спектр (АСРІ), m/z 413,3 [МН]⁺.

Загальна методика синтезу 2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-онів 10-14a,b. Суміш 2 ммоль відповідного кумарину **1a,b**, 5 ммоль параформу, 2,2 ммоль первинного аміну в 20 мл *i*-PrOH кип'ячать 6-8 год. до повного розчинення вихідного кумарину (кінець реакції визначають методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють гексаном, фільтрують осад, що випадає, промивають гексаном, сушать та кристалізують із пропанолу-2 або суміші пропанол-2—гексан.

6-Гідрокси-4-метил-9-циклопропіл-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (10a). $C_{15}H_{15}NO_4$. Вихід 78 %. $T_{пл}$ 212-214 °С.

^1H ЯМР (DMSO- d_6): 0,49-0,61 (4H, м, CH_2 -2', 3'), 2,19-2,27 (1H, м, CH -1'), 2,32 (3H, с, CH_3 -4), 4,12 (2H, с, CH_2 -10), 4,97 (2H, с, CH_2 -8), 6,15 (1H, с, H-3), 6,95 (1H, с, H-5), 9,36 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 264,2 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-(гідроксиметил)-9-циклопропіл-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (10b). $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вихід 91 %. $T_{\text{пл}}$ 274-276 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 0,49-0,60 (4H, м, CH_2 -2', 3'), 2,18-2,28 (1H, м, CH -1'), 4,13 (2H, с, CH_2 -10), 4,65 (2H, с, CH_2OH -4), 4,98 (2H, с, CH_2 -8), 6,27 (1H, с, H-3), 6,89 (1H, с, H-5), 9,38 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 278,2 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-(гідроксиметил)-9-(2-метоксietiл)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (11b). $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вихід 72 %. $T_{\text{пл}}$ 177-179 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,84 (2H, т, $^3J=5,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,24 (3H, с, OCH_3), 3,51 (2H, т, $^3J=5,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,10 (2H, с, CH_2 -10), 4,64 (2H, с, CH_2OH -4), 4,97 (2H, с, CH_2 -8), 6,25 (1H, с, H-3), 6,86 (1H, с, H-5), 9,36 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 296,3 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-метил-9-(1-фенілетил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (12a). $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вихід 63 %. $T_{\text{пл}}$ 157-159 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 1,39 (3H, д, $^3J=6,6$ Hz, CHCH_3 -9), 2,31 (3H, с, CH_3 -4), 3,85 (1H, д, $^3J=17,1$ Hz, $\text{CH}\alpha$ -10), 3,91 (1H, к, $^3J=6,6$ Hz, CHCH_3 -9), 4,12 (1H, д, $^3J=17,1$ Hz, $\text{CH}\beta$ -10), 4,98 (1H, д, $^3J=10,3$ Hz, $\text{CH}\alpha$ -8), 5,23 (1H, д, $^3J=10,3$ Hz, $\text{CH}\beta$ -8), 6,12 (1H, с, H-3), 6,94 (1H, с, H-5), 7,22-7,41 (5H, м, Ph), 9,38 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 326,3 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-метил-9-(2-тієнілметил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (13a). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$. Вихід 81 %. $T_{\text{пл}}$ 185-187 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,32 (3H, с, CH_3 -4), 4,05 (2H, с, NCH_2 -9), 4,09 (2H, с, CH_2 -10), 5,03 (2H, с, CH_2 -8), 6,14 (1H, с, H-3), 6,95-7,02 (3H, м,

H-5, 3', 5'), 7,48-7,52 (1H, м, H-4'), 9,41 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 318,3 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-(гідроксиметил)-9-(2-тієнілметил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (13b). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$. Вихід 84 %. $T_{\text{пл}}$ 192-194 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 4,07 (2H, с, NCH_2 -9), 4,09 (2H, с, CH_2 -10), 4,64 (2H, с, CH_2OH -4), 5,03 (2H, с, CH_2 -8), 6,26 (1H, с, H-3), 6,92 (1H, с, H-5), 6,97-7,02 (2H, м, H-3', 5'), 7,46-7,51 (1H, м, H-4'). Мас-спектр (АСРІ), m/z 334,3 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-метил-9-(4-піридинілметил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (14a). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вихід 74 %. $T_{\text{пл}}$ 133-135 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,31 (3H, с, CH_3 -4), 3,95 (2H, с, NCH_2 -9), 4,02 (2H, с, CH_2 -10), 5,04 (2H, с, CH_2 -8), 6,13 (1H, с, H-3), 6,96 (1H, с, H-5), 7,39 (2H, д, $^3J=5,3$ Hz, H-3', 5'), 8,54 (2H, д, $^3J=5,3$ Hz, H-2', 6'), 9,43 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 323,3 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-метил-9-[2-(2-тієніл)етил]-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (15a). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вихід 63 %. $T_{\text{пл}}$ 155-157 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,32 (3H, с, CH_3 -4), 2,92-3,10 (4H, м, NCH_2CH_2), 4,12 (2H, с, CH_2 -10), 5,01 (2H, с, CH_2 -8), 6,16 (1H, с, H-3), 6,89-6,96 (3H, м, H-5, 3', 5'), 7,29-7,32 (1H, м, H-4'), 9,44 (1H, с, OH-6). Мас-спектр (АСРІ), m/z 332,2 [МН-12]⁺.

6-Гідрокси-4-(гідроксиметил)-9-[2-(2-тієніл)етил]-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (15b). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$. Вихід 56 %. $T_{\text{пл}}$ 159-161 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 2,92-3,11 (4H, м, NCH_2CH_2), 4,13 (2H, с, CH_2 -10), 4,64 (2H, с, CH_2OH -4), 5,01 (2H, с, CH_2 -8), 6,27 (1H, с, H-3), 6,88 (1H, с, H-5), 6,90-6,95 (2H, м, H-3', 5'), 7,29-7,33 (1H, м, H-4'). Мас-спектр (АСРІ), m/z 348,2 [МН-12]⁺.

Надійшла в редакцію 19.11.2014 р.

Feature of aminomethylation of esculetin derivatives

M.S. Frasinyyuk

Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine
1, Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

Summary. 4-Substituted esculetin derivatives were synthesized by condensation of pyrogallol A ethyl acetoacetate or ethyl 4-chloroacetoacetate under Pechmann's reaction. 4-Hydroxymethylesculetin was synthesized by acetylation of 4-chloromethylesculetin with acetic anhydride in presence of potassium acetate and subsequent deacylation in ethanol. Aminomethylation of 4-methyl- and 4-hydroxymethyl esculetin derivatives was studied at various reaction conditions. A different 8-aminomethyl esculetin derivatives and 2H,8H-chromeno[8,7-е][1,3]oxazin-2-ones were synthesized with good or excellent yield.

Keywords: Pechmann's reaction, esculetin, Mannichbase.

Перелік літератури

1. *Tramontini M.* Advances in the chemistry of Mannich bases // *Synthesis*. — 1973. — P. 703-775.
2. *Bondarenko S.P., Levenets A.V., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of analogs of natural isoflavonoids containing phloroglucinol // *Chem. Nat. Compd.* — 2003. — No. 39. — P. 271-275.
3. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of aminomethyl derivatives of sophoricoside // *Chem. Nat. Compd.* — 2012. — No. 48. — P. 26-29.
4. *Nguyen T.B., Lozach O., Surpateanu G., Wang Q., Retailleau P., Iorga B.I., Meijer L., Guéritte F.* Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of natural and unnatural flavonoidal alkaloids, inhibitors of kinases // *J. Med. Chem.* — 2012. — No. 55. — P. 2811-2819.
5. *Загоревский В.А., Зыков Д.А.* Исследования в ряду пирана, его аналогов и родственных соединений. 2. Диалкиламинометилирование эскулетина и 4-метилэскулетина // *Журн. Общ. Хим.* — 1963. — No. 33. — P. 793-797.
6. *Загоревский В.А., Курсанова З.Д., Зыков Д.А.* Исследования в ряду пирана, его аналогов и родственных соединений. 18. Основания Манниха из некоторых диоксикумаринов // *Журн. Орг. Хим.* — 1966. — № 2. — P. 528-531.
7. *Frasinjuk M.S., Turov A.V., Khilya V.P.* Chemistry of the hetero analogs of isoflavones. 22. Mannich reaction in the benzimidazole and benzothiazole analogs of isoflavones // *Chem. Heterocycl. Compd.* — 1998. — No. 34. — P. 923-928.
8. *Mrug G.P., Bondarenko S.P., Khilya V.P., Frasinjuk M.S.* Synthesis and aminomethylation of 7-hydroxy-5-methoxyisoflavones // *Chem. Nat. Compd.* — 2013. — No. 49. — P. 235-241.
9. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of formononetin analogs // *Chem. Nat. Compd.* — 2003. — No. 39. — P. 344-348.
10. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Features of the aminomethylation of 7-hydroxy-4'-fluoroisoflavones with primary amines // *Chem. Heterocycl. Compd.* — 2010. — No. 46. — P. 146-150.