

УДК 547.867.772.1

С.П. Загоруйко ^а, О.К. Фарат ^а, А.В. Мазепа ^б, С.А. Варениченко ^а, В.І. Марков ^а**ВЗАЄМОДІЯ ПОХІДНИХ 4Н-ХРОМЕН-4-ІМІНІВ З ГІДРОКСИЛАМІНОМ**^а ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна^б Фізико-хімічний інститут ім. А.В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна

Обмежена кількість публікацій з хімії похідних хромен-4-імінів пояснюється відсутністю ефективних методів їх синтезу. Авторами було запропоновано одностадійний метод синтезу 4Н-хромен-4-імінів перегрупуванням 1,3-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака. Підтверджено, що атом броду у положенні С-6 хроменового циклу не впливає на швидкість перегрупування, але наявність електроноакцепторної нітрогрупи в арильному заміснику вихідних 1,3-бензоксазинах вимагає збільшення часу реакції до 6 год і підвищення температури до 110°C. Для продовження досліджень хімічних перетворень синтезованих продуктів перегрупування було здійснено взаємодію похідних 4Н-хромен-4-імінів з гідроксиламіном, але замість очікуваного розкриття хроменового циклу з утворенням похідних ізоексазолів в результаті реакції утворилися похідні 4Н-хромен-4-он оксими незалежно від умов проведення реакції. Структуру продуктів підтверджено даними ЯМР ¹H-спектроскопії, мас-спектрометрії, елементним аналізом і рентгеноструктурним дослідженням.

Ключові слова: 4Н-хромен-4-іміни, 4Н-хромен-4-он оксими, гідроксиламін, реагент Вільсмайєра-Хаака, перегрупування.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-131-4-60-65**Вступ**

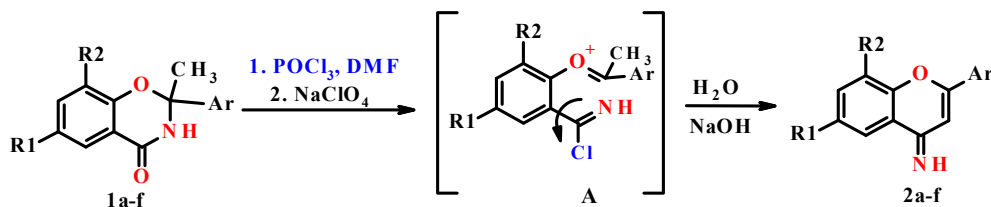
На відміну від похідних 3-формілхроменів, яким присвячено чимало публікацій завдяки можливості синтезу на їх основі низки гетероциклічних сполук [1–4], похідні 4Н-хромен-4-іміни є маловивченими сполуками. В першу чергу, це було пов'язано з відсутністю зручного методу їх синтезу. Авторами було розроблено ефективний одностадійний метод синтезу 4Н-хромен-4-імінів перегрупуванням 1,3-бензоксазинів під впливом формілюючого агента, який у роботі [5] надано на одному прикладі, а розширення числа прикладів перегрупування наведено у роботі [6]. Це дало змогу дослідити рециклізацію синтезованих 4Н-хромен-4-імінів під дією 1,2-, 1,3- та 1,4-ди-N-нуклеофілів, у результаті чого хімія гетероциклічних сполук поповнилась новими похідними піразолів, амінопіримідинів та (бензо)діазепінів [6,7]. Додатково нами встановлено наявність антимікробної активності серед продуктів рециклізації [8].

Враховуючи актуальність попередніх результатів, у даній роботі нами було здійснено

подальше дослідження взаємодії 4Н-хромен-4-імінів з гідроксиламіном.

Результати та обговорення

Вихідні модельні сполуки 2a–d було синтезовано реакцією 1,3-бензоксазинів під дією формілюючого агента за методикою [5,6] (схема 1). Ключовою стадією реакції є електрофільне розкриття оксазинового циклу: після утворення проміжної солі імідоілхлориду, неподілена пара електронів атому кисню атакує розпушуючу σ^* -орбіталь зв'язку С–N, що призводить до розриву цього зв'язку і утворенню стійкого проміжного оксонійового іона. У роботі [9] показано, що атом броду в положенні С-6 не впливає на стійкість проміжного катіона і, як наслідок, на швидкість перебігу реакції. Аналогічним чином поведуть себе вихідні сполуки 1e,f, які також містять атом броду у положенні С-6 хроменового циклу. У той же час за рахунок впливу негативного мезомерного ефекту нітрогрупи арильного замісника на стабільність проміжного інтермедіату А, перегрупування вимагає збільшення часу реакції до 6 год та темпера-



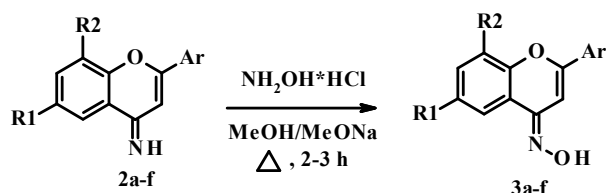
a – R1=R2=H, Ar=Ph; b – R1=R2=H, Ar=4-O₂NC₆H₄; c – R1=R2=i-Pr, Ar=Ph; d – R1=R2=i-Pr, Ar=4-O₂NC₆H₄;
e – R1=Br, R2=H, Ar=Ph; f – R1=Br, R2=H, Ar=4-O₂NC₆H₄

Схема 1

тури до 110°C.

У спектрі ЯМР ¹H імінів 2e і 2f присутні характерні сигнали атомів водню 3-СН хроменового циклу 7,35 і 7,06 м.ч. Хімічні зсуви атомів водню іміно групи NH становить 8,68 і 9,36 м.ч., відповідно.

Реакцією 3-формілхромонів із гідроксиламіном одержано похідні ізооксазолів [3,10,11]. Нами було встановлено, що взаємодія 4H-хромен-4-імінів з гідроксиламіном в аналогічних умовах замість розкриття піранільного циклу призводить до утворення оксимів 3a-f (схема 2).



a – R1=R2=H, Ar=Ph; b – R1=R2=H, Ar=4-O₂NC₆H₄;
c – R1=R2=i-Pr, Ar=Ph; d – R1=R2=i-Pr, Ar=4-O₂NC₆H₄;
e – R1=Br, R2=H, Ar=Ph; f – R1=Br, R2=H, Ar=4-O₂NC₆H₄

Схема 2

Структуру одержаних продуктів підтверджено комплексом спектральних даних. У спектрі ЯМР ¹H оксимів 3a-f характерні сигнали атомів водню OH групи резонують у слабкопольній частині спектра 11,00–11,26 м.ч. Сигнал СН-групи хроменового циклу відповідає хімічному зсуву у діапазоні 7,1–7,5 м.ч.

Оскільки спектральні дані не суперечили структурі можливих ізооксазолів, то для остаточного встановлення будови продуктів було проведено рентгеноструктурне дослідження, яке однозначно підтвердило утворення оксимів (рис. 1).

Відсутність подвоєння сигналів у спектрах ЯМР ¹H вказувало на утворення одного ізомеру і згідно з даними РСД підтверджено утворення E-ізомеру.

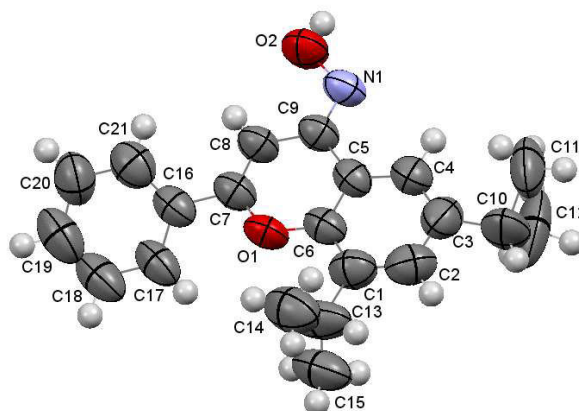


Рис. 1. Молекулярна будова сполуки 3c за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань показано з ймовірністю 50%

Усі атоми хроменового циклу лежать у площині з точністю 0,02 Å. Фенільний замісник розгорнуто щодо площини гетероциклу (торсійний кут C(8)–C(7)–C(16)–C(21) –34,7(8)°) внаслідок стеричного відштовхування між ароматичним замісником і хіноліновим циклом, на що вказують внутрішньомолекулярні укорочені контакти Н8...С21 2,77 Å і Н21...С8 2,78 Å (сума Ван-дер-Ваальсових радіусів 2,87 Å [12]). Гідроксильна група є копланарною площині біциклу (торсійний кут C(8)–C(9)–N(1)–O(2) 1,9(7)°) незважаючи на стеричне напруження, яке виявляється на цьому фрагменті, на що вказують укорочені контакти Н(8)...О(2) 2,34 Å (2,46 Å) і Н(4)...2,55 Å (2,67 Å).

Ізопропільний замісник при атомі С(3) не-впорядковано по двом положенням А і В з заселеністю 50:50% внаслідок обертання навколо зв'язку С(3)–С(10). Невпорядкований ізопропільний замісник, також як і ізопропільний замісник при атомі С(1) розгорнуто таким чином, що атоми водню при третинних атомах вуглецю знаходяться практично копланарно площині хроменового циклу (торсійні кути C(2)–C(1)–C(13)–Н(13) 13°, C(2)–C(3)–C(10)–Н(10) –12°,

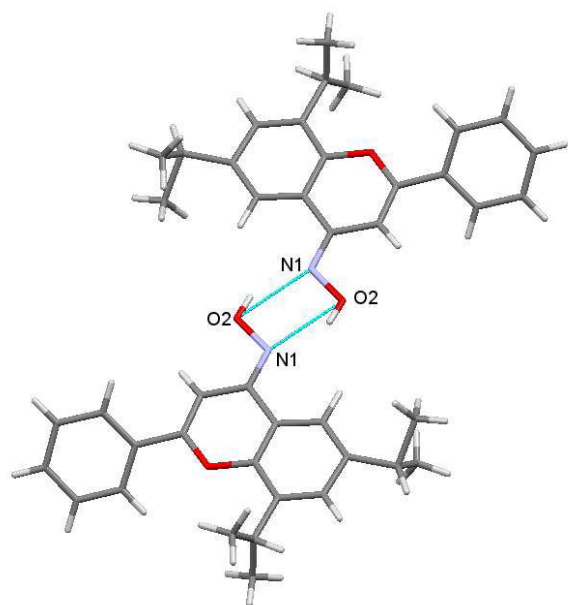


Рис. 2. Центросиметричні димери молекули 3с у кристалі

C(2)–C(3)–C(10a)–H(10a) 166°), при цьому утворюються аттрактивні внутрішньомолекулярні укорочені контакти H(2)...H(13) 2,06 Å (2,32 Å) і H(2)...H(10a) 2,13 Å (2,32 Å).

У кристалі молекули 3с утворюються центросиметричні димери (рис. 2) за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку O(2)–H...N(1)' (–x, 1–y, –z) (H...N 2,05 Å, N–H...N 146°).

Відмінність у реакційній здатності формілопохідних хроменів та 4Н-хромен-4-імінів з гідроксиламіном при рН>7, на нашу думку, пояснюється більшою поляризацією подвійного зв'язку С-2–С-3 завдяки впливу більш електро-негативного атому кисню (межова структура А), що і полегшує атаку гідроксиламіну по атому вуглецю С-2, у той час як в імінах лише сильні нуклеофіли можуть атакувати дане положення (межова структура В) (схема 3).

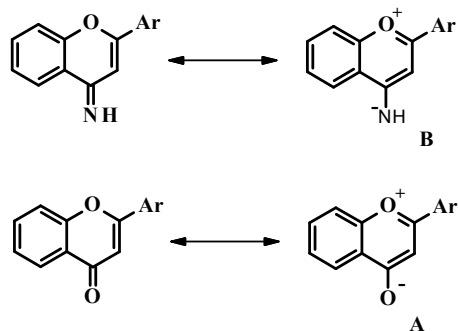


Схема 3

Проведення реакції в умовах, аналогічних

літературним даним синтезу ізооксазолів [10,11], кип'ятінням сполуки 2а в піридині впродовж 14 годин, приводить до утворення оксиму 3а. В даних умовах реакції рН середовища становить приблизно 6, що сприяє протонуванню іміно групи, яка у порівнянні з С=О групою є більш реакційноздатною, тому в 4Н-хромен-4-імінах при кип'ятінні у піридині приєднання гідроксиламіну відбувається виключно по атому С-4 хроменового циклу.

Таким чином, показано, що при взаємодії 4Н-хромен-4-імінів з гідроксиламіном утворюються похідні оксимів незалежно від умов проведення реакції. У порівнянні з нашими попередніми результатами доведено, що хроменовий цикл може розкриватися лише під дією сильних нуклеофілів, таких як, гідрозин гідрат, тіосемікарбазид, о-фенілендіамін, етилендіамін та гуанідин.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записано на приладі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) у розчині ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приладі MX1321 з використанням системи прямого введення зразка за температури камери іонізації 200°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Мас-спектри ФАВ отримано на приладі VG-7070. Десорбція іонів з розчину у м-нітробензиловому спирті здійснена пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ. Елементний аналіз виконано на приладі LECO CHN-900. Температури плавлення визначені на приладі Тіле. За ходом реакції і чистотою зразків стежили методом ТШХ на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) у системі елюентів хлороформ-ізопропиловий спирт, 10:1. Сполуки 1а–d одержано за методом описаним раніше [5,6].

Синтез 1,3-бензоксазинів 1e-f (загальна методика)

Розчин 5,8 г (26,6 ммоль) 5-бром-2-гідроксibenзаміду [13], 40,27 ммоль відповідного кетона і 13,42 ммоль п-ТсОН у 60 мл о-ксилолу кип'ятять 6–7 год із азеотропною відгонкою води за допомогою насадки Діна-Старка. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, осад фільтрують та очищують кристалізацією з MeOH.

6-Бром-2-метил-2-феніл-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (1e)

Вихід 5 г (60%), білий порошок, $T_{\text{пл}}$ 223–225°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 9,64 (1H, с, NH); 7,67 (1H, с, H-Ar); 7,60–7,58 (1H, м, H-Ar); 7,43–7,41 (2H, м, H-Ph); 7,30–7,32 (2H, м, H-Ph); 7,23–7,25 (1H, м, H-Ph); 7,05–7,07 (1H, м,

H-Ar); 1,79 (3H, с, CH₃). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 160,7; 154,9; 143,4; 136,9; 129,2; 128,3; 125,5; 119,9; 119,8; 113,5; 89,7; 29,9. Мас-спектр (FAB), m/z (I_{відн.}, %): 318 [M(⁷⁹Br)]⁺ (97), 320 [M(⁸¹Br)]⁺ (100). Знайдено, %: С 56,41; Н 3,73; N 4,32. C₁₅H₁₂BrNO₂. Розраховано, %: С 56,63; Н 3,80; N 4,40.

6-Бром-2-метил-2-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-4Н-1,3-бензоксазин-4-он (1f)

Вихід 6,0 г (62%), білий порошок, T_{пл} 209–210°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 9,81 (1H, с, NH); 8,19 (2H, д, ³J=8,8, H-3,5 Ar-NO₂); 7,70 (2H, д, ³J=8,8, H-2,6 Ar-NO₂); 7,63–7,67 (2H, м, H-Ar); 7,12 (1H, д, ³J=8,3, H-Ar); 1,82 (3H, с, CH₃). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 160,3; 154,6; 150,4; 147,4; 137,3; 129,2; 127,0; 123,7; 119,9; 119,7; 113,9; 89,3; 29,4. Мас-спектр (FAB): m/z (I_{відн.}, %): 363 [M(⁷⁹Br)]⁺ (27), 365 [M(⁸¹Br)]⁺ (29). Мас-спектр (EI), m/z (I_{відн.}, %): 362 [M(⁷⁹Br)]⁺ (10), 364 [M(⁸¹Br)]⁺ (11). Знайдено, %: С 49,49; Н 2,99; N 7,64. C₁₅H₁₁BrN₂O₄. Розраховано, %: С 49,61; Н 3,05; N 7,71.

Синтез імінів 2e–f (загальна методика)

До суспензії вихідного 1,3-бензоксазину (4,29 ммоль) додають комплекс реагенту Вільсмайера-Хаака (2 мл ДМФА і 1,2 мл POCl₃). Реакційну суміш нагрівають на масляній бані впродовж 3 (6) год за температури 110–120°C. Після охолодження до кімнатної температури додають 15 мл 15%-ного водного розчину NaClO₄. Осад фільтрують, сушать і очищають кип'ятінням у о-ксилолі. Далі органічний перхлорат розчиняють у 5 мл ДМФА, додають 2–3 мл водного розчину NaOH і нагрівають 5–10 хв. Реакційну суміш виливають у воду, осад фільтрують і очищають кристалізацією з MeOH.

6-Бром-2-феніл-4Н-хромен-4-імін (2e)

Вихід 0,7 г (55%), сірий порошок, T_{пл} 190–193°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 8,68 (1H, с, NH); 8,14 (1H, д, ³J=8,8, H-Ar); 7,91 (1H, д, ³J=8,8, H-Ar); 7,75 (1H, с, H-Ar); 7,70–7,63 (3H, м, H-Ph); 7,52–7,48 (2H, м, H-Ph); 7,35 (1H, с, 3-CH). Мас-спектр (FAB): m/z (I_{відн.}, %): 300 [M(⁷⁹Br)]⁺ (96), 302 [M(⁸¹Br)]⁺ (99). Знайдено, %: С 50,91; Н 3,30; N 4,60. C₁₅H₁₀BrNO. Розраховано, %: С 60,02; Н 3,36; N 4,67.

6-Бром-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-4-імін (2f)

Вихід 0,8 г (54%), світло-бежевий порошок, T_{пл} 273–275°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 9,36 (1H, с, NH); 8,33 (2H, д, ³J=8,8, H-3,5 Ar-NO₂); 8,12–8,14 (2H, м, H-Ar); 7,78 (2H, д, ³J=8,8, H-2,6 Ar-NO₂); 7,50 (1H, д, ³J=8,3, H-2,6 Ar); 7,06 (1H, с 3-CH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 159,9; 152,9; 143,5; 138,3; 131,0; 130,9; 128,6; 127,1; 124,5; 123,4; 122,6;

108,8; 103,3. Мас-спектр (FAB): m/z (I_{відн.}, %): 345 [M(⁷⁹Br)]⁺ (30), 347 [M(⁸¹Br)]⁺ (35). Мас-спектр (EУ): m/z (I_{відн.}, %): 344 [M(⁷⁹Br)]⁺ (23), 346 [M(⁸¹Br)]⁺ (28). Знайдено, %: С 52,09; Н 2,57; N 8,05. C₁₅H₉BrN₂O₃. Розраховано, %: С 52,20; Н 2,63; N 8,12.

Синтез оксимів 3a–f (загальна методика)

До спиртового розчину 10,28 ммоль гідроклориду гідроксиламіну додають еквімолярну кількість MeONa і 1,71 ммоль відповідного іміну. Реакційну суміш кип'ятять 3,5–4 год. Після охолодження до кімнатної температури і виливають на лід. Фільтрують, промивають водою і очищають кристалізацією.

2-Феніл-4Н-хромен-4-он оксим (3a)

Вихід 0,3 г (74%), безбарвні кристали, T_{пл} 193–195°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 11,00 (1H, с, OH); 7,93–7,92 (2H, м, H-Ar); 7,88 (1H, д, ³J=7,8, H-Ar); 7,51–7,56 (5H, м, H-Ph); 7,27 (1H, т, ³J=7,8, H-Ar); 7,10 (1H, с, 3-CH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 153,4; 151,0; 142,0; 132,1; 130,5; 130,4; 128,9; 126,3; 125,3; 124,7; 122,1; 118,6; 117,6; 106,9; 93,3. Мас-спектр (FAB): m/z (I_{відн.}, %): 238 [M+H]⁺ (78). Мас-спектр (EУ): m/z (I_{відн.}, %): 237 [M]⁺ (97). Знайдено, %: С 75,82; Н 4,60; N 5,82. C₁₅H₁₀NO₂. Розраховано, %: С 75,94; Н 4,67; N 5,90.

2-(4-Нітрофеніл)-4Н-хромен-4-он оксим (3b)

Вихід 0,4 г (79%), жовтий порошок, T_{пл} 218–220°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 11,26 (1H, с, OH); 8,33 (2H, д, ³J=8,8, H-3,5 Ar-NO₂); 8,22 (2H, д, ³J=8,8, H-2,6 Ar-NO₂); 7,90 (1H, д, ³J=7,3, H Ar); 7,53 (1H, т, ³J=7,3, H Ar); 7,46 (1H, д, ³J=7,8, H Ar); 7,32 (1H, с, 3-CH); 7,28–7,30 (1H, м, H Ar). Мас-спектр (FAB): m/z (I_{відн.}, %): 283 [M+H]⁺ (46). Мас-спектр (EУ): m/z (I_{відн.}, %): 282 [M]⁺ (99). Знайдено, %: С 63,70; Н 3,50; N 9,84. C₁₅H₁₀N₂O₄. Розраховано, %: С 63,83; Н 3,57; N 9,92.

6,8-Діізопропіл-2-феніл-4Н-хромен-4-он оксим (3c)

Вихід 0,3 г (55%), світло-жовтий порошок, T_{пл} 209–210°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 10,87 (1H, с, OH); 7,90–7,91 (2H, м, H-Ph); 7,58 (1H, с, H-Ar); 7,54–7,52 (3H, м, H-Ph); 7,27 (1H, с, H-Ar); 7,10 (1H, с, 3-CH); 3,51 (1H, септ, ³J=6,8, CH(CH₃)₂); 2,92 (1H, септ, ³J=6,8, CH(CH₃)₂); 1,30 (6H, д, ³J=6,8, CH(CH₃)₂); 1,21 (6H, д, ³J=6,8, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 153,0; 146,6; 144,5; 142,5; 136,4; 132,5; 130,3; 129,0; 125,6; 125,1; 117,9; 116,4; 92,9; 33,1; 26,8; 23,9; 22,5. Мас-спектр (FAB): m/z (I_{відн.}, %): 322 [M+H]⁺ (98). Знайдено, %: С 78,36; Н 7,15; N 4,29. C₂₁H₂₃NO₂. Розраховано, %: С 78,47; Н 7,21; N 4,36.

6,8-Діізопропіл-2-(4-нітрофеніл)-4Н-хромен-

4-он оксим (3d)

Вихід 0,5 г (71%), яскраво-жовтий порошок, $T_{пл}$ 270–273°C. 1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 11,11 (1H, с, OH); 8,34 (2H, д, $^3J=8,8$, H-3,5 Ar-NO₂); 8,18 (2H, д, $^3J=8,8$, H-2,6 Ar-NO₂); 7,58 (1H, с, 3-CH); 7,30 (2H, с, H-Ar); 3,53 (1H, септ, $^3J=6,8$, CH(CH₃)₂); 2,93 (1H, септ, $^3J=6,8$, CH(CH₃)₂); 1,30 (6H, д, $^3J=6,8$, CH(CH₃)₂); 1,22 (6H, д, $^3J=6,8$, CH(CH₃)₂). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 150,8; 147,9; 146,4; 144,8; 142,1; 138,4; 136,5; 126,3; 125,7; 124,0; 117,7; 116,3; 95,7; 33,1; 26,7; 23,8; 22,5. Мас-спектр (ФАВ): m/z ($I_{відн.}$, %): 367 [M+H]⁺ (99). Знайдено, %: С 68,73; Н 5,99; N 7,58. C₂₁H₂₂N₂O₄. Розраховано, %: С 68,84; Н 6,05; N 7,65.

6-Бromo-2-феніл-4H-хромен-4-он оксим (3e)

Вихід 0,3 г (46%), жовтий порошок, $T_{пл}$ 240–243°C. 1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 11,20 (1H, с, OH); 7,89–7,93 (3H, м, H-Ar); 7,49–7,52 (5H, м, H-Ph); 7,10 (1H, с, 3-CH). Знайдено, %: С 56,87; Н 3,12; N 4,35. C₁₅H₁₀BrNO₂. Розраховано, %: С 56,99; Н 3,19; N 4,43.

6-Бromo-2-(4-нітрофеніл)-4H-хромен-4-он оксим (3f)

Вихід 0,3 г (48%), жовтий порошок, $T_{пл}$ 230–233°C; 1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 11,08 (1H, с, OH); 8,33 (2H, д, $^3J=8,3$, H-3,5 Ar-NO₂); 8,21 (2H, д, $^3J=8,3$, H-2,6 Ar-NO₂); 7,88–7,98 (1H, м, H-Ar); 7,49–7,51 (2H, м, H-Ar); 7,02–7,04 (1H, м, H-Ar); Мас-спектр (ФАВ): m/z ($I_{відн.}$, %): 361 [M(⁷⁹Br)]⁺ (24), 363 [M(⁸¹Br)]⁺ (24). Знайдено, %: С 49,76; Н 2,43; N 7,67. C₁₅H₉BrN₂O₄; Розраховано, %: С 49,89; Н 2,51; N 7,76.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки 3с

Кристали 3с моноклінні C₂₁H₂₃NO₂, при 20°C, $a=10,357(4)$ Å, $b=15,225(7)$ Å, $c=11,795(7)$ Å, $\beta=106,71(5)^\circ$, $V=1781,4(15)$ Å³, $M_r=321,4$, $Z=4$, просторова група P2₁/c, $d_{розрах.}=1,198$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha)=0,076$ мм⁻¹, $F(000)=688$. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 11457 відображень (3400 незалежних, $R_{int}=0,094$) виміряно на дифрактометрі «Хcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max}=50^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [14]. Положення атомів водню виявлено з різного синтезу електронної густини і уточнені методом по моделі «наїзника» з $U_{iso}=nU_{екв}$ ($n=1,5$ для гідроксильної і метильної групи і $n=1,2$ для інших атомів водню) неводневого атома, зв'язаного з даним водневим. Структуру уточнено по F² повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2=0,198$ по 3125 відображенням ($R_1=0,082$ по 1113 відображенням з $F>4\sigma$

(F), $S=0,943$). Кристалографічні параметри депоновані у Кембриджському банку структурних даних (депонент CCDC 1988909).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Chromone: a valid scaffold in medicinal chemistry* / A. Gaspar, M.J. Matos, J. Garrido, E. Uriarte, F. Borges // Chem. Rev. – 2014. – Vol.114. – P.4960-4992.
2. *Simple assembly of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles via ring closure–ring opening domino reaction of 3-acyl-4,5-dihydrofurans with hydrazines and hydroxylamine* / A.O. Chagarovskiy, E.M. Budynina, O.A. Ivanova, V.B. Rybakov, I.V. Trushkov, M.Ya. Melnikov // Org. Biomol. Chem. – 2016. – Vol.14. – P. 2905-2915.
3. *An alternative approach to the synthesis of 5H-chromeno[4,3-b]pyridin-5-one system using the cleavage of 5H,9H-pyrano[2',3':5,6]chromeno[4,3-b]pyridine-5,9-diones with binucleophiles* / O.A. Lozinski, T.V. Shokol, R.I. Zubatyuk, O.V. Shishkin, V.P. Khilya // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol.54. – P. 96-99.
4. *Synthesis of 2-(trifluoroacetyl)chromones and their reactions with 1,2-diamines* / R.A. Irgashev, A.V. Safrugin, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.V. Roschenthaler, V.Y. Sosnovskikh // Tetrahedron. – 2015. – Vol.71. – P. 1822-1830.
5. *The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines* / O.K. Farat, V.I. Markov, S.A. Varenichenko, V.V. Dotsenko, A.V. Mazepa // Tetrahedron. – 2015. – Vol.71. – P.5554-5561.
6. *Reactions of 2H(4H)-chromenes with dinucleophiles: one-step synthesis of 2-(1H-(bi)pyrazol-3-yl)-and 2-(1,4(5)-(benzo)diazepin-4-yl)phenols* / S.P. Zahorulko, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, A.V. Mazepa, S.I. Okovytyy, V.I. Markov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol.54. – P.859-867.
7. *Recyclization of 4H-chromen-4-imine derivatives under the influence of dinucleophiles with the formation of functionally substituted pyrazoles* / S.P. Zahorulko, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, A.V. Mazepa, V.I. Markov // Monatsh. Chem. – 2019. – Vol.150. – P.1487-1493.
8. *Investigation of antimicrobial activity of 1,3-benzoxazine derivatives* / S.P. Zahorulko, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, I.V. Markova, V.I. Markov // Biopolym. Cell. – 2019. – Vol.35. – P.349-355.
9. *A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier-Haack reagent* / O.K. Farat, I.V. Ananyev, S.A. Varenichenko, E.V. Zalznaya, V.I. Markov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol.55. – P.38-46.
10. *Synthesis of 3,5-diarylisoaxazole derivatives and evaluation of in vitro trypanocidal activity* / de Souza A.A.N., Xavier V.F., Coelho G.S., Sales Junior P.A., Romanha A.J., Murta S.M.F., Carneiro C.M., Taylor J.G. // J. Braz. Chem.

Soc. – 2018. – Vol.29. – P.269-277.

11. *Synthesis*, crystal structure, photophysical properties and theoretical studies of a novel bis(phenylisoxazolyl) benzene derivative / A.C.F. de Brito, R.S. Correa, A.A. Pinto, M.J.S. Matos, J.C. Tenorio, J.G. Taylor, T. Cazati // *J. Mol. Struct.* – 2018. – Vol.1163. – P.197-204.

12. Зєфіров Ю.В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах // *Кристаллография.* – 1997. – Т.42. – № 5. – С.936-958.

13. Hughes E.C., Titherley A.W. 6-Bromo-2-phenyldihydro-1,3-benzoxazine-4-one and related derivatives // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1911. – Vol.99. – P.23-29.

14. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – Vol.C71. – P.3-8.

Надійшла до редакції 17.03.2020

INTERACTION OF 4H-CHROMEN-4-IMINES WITH HYDROXYLAMINE

S.P. Zahorulko ^{a,*}, Farat O.K. ^a, A.V. Mazepa ^b, S.A. Varenichenko ^a, V.I. Markov ^a

^a Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

^b A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine

* e-mail: ZahorulkoSerhii92@gmail.com

A limited number of publications on the chemistry of chromene-4-imine derivatives can be explained by the lack of effective methods for their synthesis. We developed a one-step method for the synthesis of 4H-chromene-4-imines by rearrangement of 1,3-benzoxazines under influence of Vilsmeier-Haack reagent. It was stated that the bromine atom at the position C-6 of the chromene cycle does not affect the rate of the rearrangement. However, the presence of an electron-acceptor nitro group in the aryl substituent of the 1,3-benzoxazines requires an increased reaction time of up to 6 h and an elevated temperature of up to 110°C. To continue the study of chemical transformations of the synthesized rearrangement products, the interaction between 4H-chromene-4-imine derivatives and hydroxylamine was carried out, but 4H-chromene-4-on-derivatives were formed, instead of the expected opening of chromene cycle with the formation of isooxazole derivatives. The structure of the products was confirmed by ¹H NMR spectroscopy, mass spectrometry, elemental analysis and X-ray diffraction analysis.

Keywords: 4H-chromene-4-imines; 4H-chromene-4-one oximes; hydroxylamine; Vilsmeier-Haack reagent; rearrangement.

REFERENCES

1. Gaspar A., Matos M.J., Garrido J., Uriarte E., Borges F. Chromone: a valid scaffold in medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, 2014, vol. 114, pp. 4960-4992.
2. Chagarovskiy A.O., Budynina E.M., Ivanova O.A., Rybakov V.B., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. Simple assembly of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles via ring closure-ring opening domino reaction of 3-acyl-4,5-dihydrofurans with hydrazines and hydroxylamine. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, vol. 14, pp. 2905-2915.
3. Lozinski O.A., Shokol T.V., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V., Khilya V.P. An alternative approach to the synthesis of 5H-chromeno[4,3-b]pyridin-5-one system using the cleavage of 5H,9H-pyrano[2',3':5,6]chromeno[4,3-b]pyridine-5,9-diones with binucleophiles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, vol. 54, pp. 96-99.
4. Irgashev R.A., Safiygin A.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Rosenthaler G.-V., Sosnovskikh V.Y. Synthesis of 2-(trifluoroacetyl)chromones and their reactions with 1,2-diamines. *Tetrahedron*, 2015, vol. 71, pp. 1822-1830.
5. Farat O.K., Markov V.I., Varenichenko S.A., Dotsenko V.V., Mazepa A.V. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines. *Tetrahedron*, 2015, vol. 71, pp. 5554-5561.
6. Zahorulko S.P., Varenichenko S.A., Farat O.K., Mazepa A.V., Okovytyy S.I., Markov V.I. Reactions of 2H(4H)-chromenes with dinucleophiles: one-step synthesis of 2-(1H-(bi)pyrazol-3-yl)- and 2-(1,4(5)-(benzo) diazepin-4-yl)phenols. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, vol. 54, pp. 859-867.
7. Zahorulko S.P., Varenichenko S.A., Farat O.K., Mazepa A.V., Markov V.I. Recyclization of 4H-chromen-4-imine derivatives under the influence of dinucleophiles with the formation of functionally substituted pyrazoles. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 2019, vol. 150, pp. 1487-1493.
8. Zahorulko S.P., Varenichenko S.A., Farat O.K., Markova I.V., Markov V.I. Investigation of antimicrobial activity of 1,3-benzoxazine derivatives. *Biopolymers & Cell*, 2019, vol. 35, pp. 349-355.
9. Farat O.K., Ananyev I.V., Varenichenko S.A., Zaliznaya E.V., Markov V.I. A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier-Haack reagent. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2019, vol. 55, pp. 38-46.
10. de Souza A.A.N., Xavier V.F., Coelho G.S., Sales Junior P.A., Romanha A.J., Murta S.M.F., Carneiro C.M., Taylor J.G. Synthesis of 3,5-diarylisoxazole derivatives and evaluation of in vitro trypanocidal activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2018, vol. 29, pp. 269-277.
11. de Brito A.C.F., Correa R.S., Pinto A.A., Matos M.J.S., Tenorio J.C., Taylor J.G., Cazati T. Synthesis, crystal structure, photophysical properties and theoretical studies of a novel bis(phenylisoxazolyl) benzene derivative. *Journal of Molecular Structure*, 2018, vol. 1163, pp. 197-204.
12. Zefirov Yu.V. Sokrashchennyye mezhmolekulyarnyye kontakty i spetsificheskyye vzaimodeystviya v molekulyarnyykh kristallakh [Reduced intermolecular contacts and specific interactions in molecular crystals] *Kristallografiya*, 1997, vol. 42, no. 5, pp. 936. (in Russian).
13. Hughes E.C., Titherley A.W. 6-Bromo-2-phenyldihydro-1,3-benzoxazine-4-one and related derivatives. *Journal of Chemical Society Transactions*, 1911, vol. 99, pp. 23-29.
14. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications*, 2015, vol. 71, pp. 3-8.