

Т. В. Шокол, А. В. Туров, В. П. Хиля

### 2-R-7-ГИДРОКСИ-8-МЕТИЛ-3-(2-ХИНОЛИЛ)ХРОМОНЫ

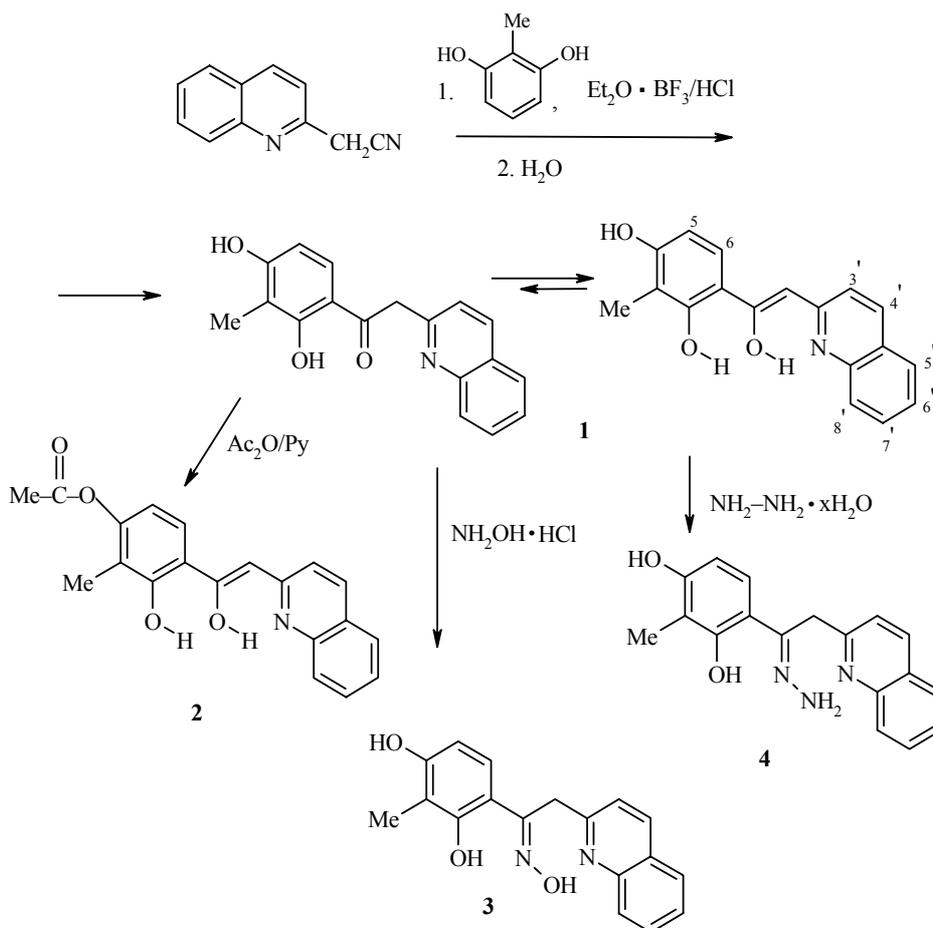
Конденсацией 2-метилрезорцина с 2-хинолилацетонитрилом синтезирован  $\alpha$ -(2-хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенон, который при взаимодействии с ангидридами карбоновых кислот с последующим гидролизом дает 2-R-7-гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромоны.

**Ключевые слова:** 2-R-7-ацилокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромоны, 2-R-7-гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромоны,  $\alpha$ -(2-хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенон.

Из биологически активных веществ природного происхождения особую роль играют флавоноиды и изофлавоноиды. Гетероциклические аналоги этих соединений в природе не встречаются, их получают синтетическим путем. Среди большого количества разнообразных 2- и 3-гетарилхромонов найдены вещества, обладающие широким спектром биологической активности [1–3]. Однако хромоны с хинолиновыми заместителями изучены мало.

Исходными соединениями для синтеза 2-хинолилхромонов являются 2-гидроксиацетофеноны. Конденсацией 2-гидроксиацетофенона с хлорангидридом хинальдиновой кислоты с последующей перегруппировкой Бэйкера–Венкатарамана в 1,3-дикетон и циклодегидратацией синтезирован 2-(2-хинолил)хромон с низким общим выходом 11% [4]. Существенно поднять выход удалось благодаря замене 2-гидроксиацетофенона его дилитиевой солью [5]. Конденсацией 2-гидроксиацетофенона с 2-хинолинкарбоксальдегидом синтезированы хинолилакрилофеноны, которые превращаются в 2-(2-хинолил)хромоны при окислении диоксидом селена или перекисью водорода, давая, соответственно, 3-незамещенные либо 3-гидроксипроизводные [6].

В качестве исходных соединений для синтеза 3-хинолилхромонов выступают  $\alpha$ -(хинолил)-2-гидроксиацетофеноны, полученные конденсацией резорцина, 4-метилрезорцина или орцина с 2- и 8-хинолилацетонитрилами в модифицированных условиях реакции Геша, где в качестве растворителя и одновременно катализатора применялся эфират трехфтористого бора [7, 8]. Конденсацией  $\alpha$ -(хинолил)-2-гидроксиацетофенонов с уксусным ангидридом в пиридине получены 7-ацетил-2-метил-3-хинолилзамещенные хромоны, а с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина – 2-незамещенные продукты [7, 8]. Удобным и высокоэффективным методом синтеза последних является конденсация исходных  $\alpha$ -(хинолил)-2-гидроксиацетофенонов с уксусномуравьиным ангидридом в присутствии оснований (формиат натрия, триэтиламин) [9–14].



Среди 2- и 3-хинолилхромонов уже найдены соединения с полезными свойствами. Производные 2-(2-хинолил)хромонов являются противораковыми агентами. В частности, 2-(2-хинолил)-6-хлорхромон проявляет активность против саркомы 180 [15], а 5-амино-2-хинолилхромоны и их соли подавляют рост клеток аденокарциномы MCF 7 [16]. Гликозиды 3-(2-хинолил)хромонов являются перспективными противовоспалительными средствами [2].

Вышеизложенные факты побудили нас продолжить изучение хинолиновых производных хромонов. Настоящее исследование посвящено синтезу 2-R-8-метил-3-(2-хинолил)хромонов. С этой целью 2-хинолилацетонитрил в эфирате трехфтористого бора вводили в реакцию Геша с 2-метилрезорцином. После гидролиза был выделен ключевой продукт  $\alpha$ -(2-хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенон (1), который может существовать в двух формах: кетонной и енольной.

Отсутствие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 1 сигнала метиленовой группы и наличие синглета метинового протона в области 6.03 и слабопольного синглета енольного протона при 14.19 м. д. свидетельствует о существовании данного продукта в растворе исключительно в енольной

форме. Это характерно и для других  $\alpha$ -(2-хинолил)-2-гидроксиацетофе-

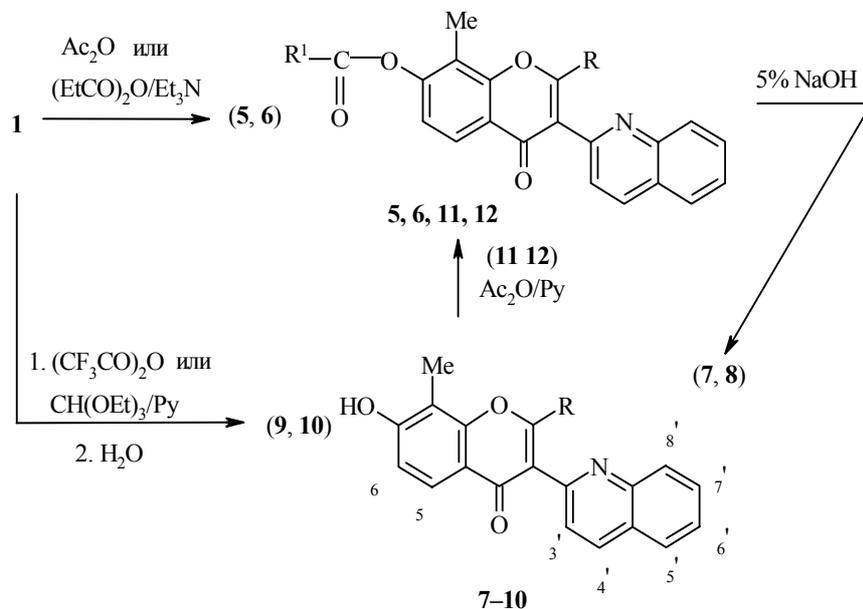
нонов с аналогичной структурой [8, 12]. Для изомерных  $\alpha$ -(8-хинолил)-2-гидроксиацетофенонов характерна кетонная форма молекулы [7]. Такое различие, очевидно, обусловлено стабилизацией енольной формы благодаря образованию водородной связи между енольным гидроксилом и благоприятно расположенным атомом азота хинолинового ядра. Оранжевая окраска продукта **1** также свидетельствует о наличии более длинной цепи сопряжения, которая реализуется в енольной форме, по сравнению с кетонной. Гидроксильные группы фенольной части молекулы **1** неравноценны. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  они поглощают в области 14.08 (C(2)ОН) и 9.67 м. д. (C(4)ОН). Большое различие химических сдвигов обусловлено образованием внутримолекулярной водородной связи между водородом гидроксильной группы в положении 2 фенольного радикала и кислородом енола.

По этой же причине ацилирование продукта **1** уксусным ангидридом в пиридине на холоду происходит в первую очередь по гидроксильной группе в положении 4 с образованием ярко-оранжевого  $\alpha$ -(2-хинолил)-4-ацетил-2-гидрокси-3-метилацетофенона (**2**). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  данного продукта синглет гидроксильного протона в положении 2 проявляется в той же области (14.33 м. д.), что и у исходного **1**, зато отсутствует сигнал протона C(4)ОН и появляется трехпротонный синглет ацетильной группы при 2.30 м. д. Наличие синглетов енольного протона при 14.45 и метиленового при 6.19 м. д. свидетельствует о существовании соединения **2** также исключительно в енольной форме. В ИК спектре продукта **2** наблюдаются валентные колебания C=O ацетильной группы при  $1740\text{ см}^{-1}$ .

Несмотря на существование соединения **1** в енольной форме, оно вступает в реакции, характерные для карбонильной группы. При обработке соединения **1** солянокислым гидроксиламином в пиридине и гидразин-гидратом в спирте с высокими выходами были получены оксим **3** и гидразон **4** соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений присутствует двухпротонный синглет метиленовой группы в области 4.40–4.49 м. д., а также синглет оксимного протона при 11.95 м. д. или двухпротонный синглет аминогруппы при 6.87 м. д. Протоны группы C(4)ОН поглощают при 9.31 (оксим **3**) и 9.16 м. д. (гидразон **4**). Сигналы протонов гидроксильной группы в положении 2 находятся в слабом поле (11.40 для продукта **3** и 13.53 м. д. для продукта **4**), так как принимают участие в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом азота. Эта же гидроксильная группа участвует в образовании хелатного комплекса с хлорным железом, который имеет характерное окрашивание: темно-коричневое для исходного кетона **1**, синее для ацетильного производного **2**, сине-зеленое для оксима **3** и синее для гидразона **4**.

При кипячении исходного кетона **1** в избытке уксусного или пропионового ангидрида в присутствии триэтиламина были выделены бесцветные кристаллические продукты **5** и **6** соответственно. В данных условиях реакция не останавливается на стадии ацилирования гидроксильных групп, а сопровождается циклодегидратацией с образованием 2-алкил-7-ацил-8-метил-3-(2-хинолил)хромонов (**5**, **6**). Их кратковременное кипячение в разбавленной щелочи приводит к целевым 2-алкил-7-гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромонам (**7**) и (**8**). При взаимодействии продукта **1** с трифторуксусным ангидридом в пиридине на холоду с последующей

обработкой водой сразу образуется 7-гидрокси-8-метил-2-трифторметил-3-(2-хинолил)хромон (**9**). 7-Гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромон (**10**) с высоким выходом образуется при кипячении исходного **1** с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина. Соединения **9** и **10** гладко ацилируются уксусным ангидридом в пиридине на холоду, давая 7-ацетильные производные **11** и **12** (табл. 1).



**5** R = R<sup>1</sup> = Me, **6** R = R<sup>1</sup> = Et, **7** R = Me, **8** R = Et, **9** R = CF<sub>3</sub>, **10** R = H, **11** R = CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = Me, **12** R = H, R<sup>1</sup> = Me

Для спектров ЯМР <sup>1</sup>H всех хромонов **7-10** характерно наличие синглета группы C(8)Me в области 2.28–2.32 м. д. и слабopольного синглета группы C(7)OH в области 10.40–10.86 м. д. Кроме того, в них имеются сигналы заместителя в положении 2 (см. табл. 2). В ИК спектрах соединений **7-10** валентные колебания группы C=O наблюдаются в области 1640–1620, а группы O–H – при 3500–3200 см<sup>-1</sup>.

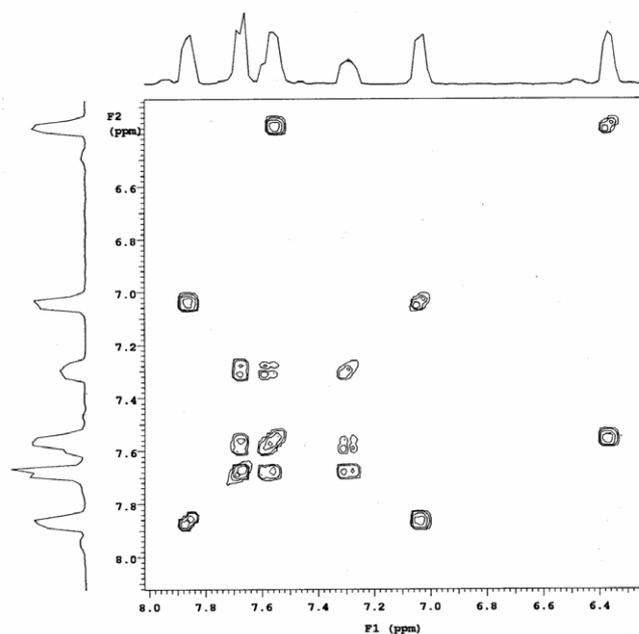
Спектры ЯМР <sup>1</sup>H 7-ацетильных производных **5, 11** и **12** отличаются от спектров 7-гидроксихромонов отсутствием сигнала гидроксильной группы, вместо которого в области 2.37–2.41 м. д. появляется трехпротонный синглет ацетильной группы. Положения остальных сигналов приведены в табл.2. В ИК спектрах валентные колебания C=O ацильных групп соединений **5, 6, 11** и **12** наблюдаются в области 1770–1750 см<sup>-1</sup>. Поглощение выше 3040 см<sup>-1</sup> отсутствует.

## Характеристики соединений 1–12

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С (растворитель)	Выход, %
1	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	<u>5.15</u> 4.78	229 (aq. EtOH)	54
2	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	<u>4.18</u> 4.18	219 ( <i>n</i> -BuOH)	95
3	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>9.23</u> 9.09	238 (Диоксан)	92
4	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>13.81</u> 13.67	176 (EtOH)	79
5	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	<u>4.09</u> 3.90	182 (EtOH)	61
6	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	<u>3.45</u> 3.62	167 (MeOH)	60
7	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	<u>4.67</u> 4.41	316 (EtOH)	98
8	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	<u>4.00</u> 4.23	268 (MeOH)	98
9	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	<u>3.98</u> 3.77	278 (MeCN)	68
10	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	<u>4.90</u> 4.62	310 ( <i>n</i> -BuOH)	73
11	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	<u>3.65</u> 3.39	163 (MeCN)	70
12	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	<u>4.20</u> 4.06	196 (MePh)	84

В хромонах **5–12**, так же как и в нециклических продуктах **1–4**, имеется восемь ароматических протонов, которые в спектре ЯМР <sup>1</sup>H отнести не удастся. Для решения этой задачи была использована двумерная спектроскопия COSY. На рисунке для примера приведен спектр COSY-90 продукта **1**. Судя по положениям кросс-пиков, имеющих в спектре, наиболее слабopольный сигнал ароматической области – дублет γ-хинолинового протона с δ 7.75 м. д. взаимодействует с дублетом при 6.95 м. д., т. е. последний сигнал относится к β-хинолиновому протону. Триплет (δ 7.24 м. д.) хинолинового протона C(6')H взаимодействует с дублетом при 7.44 м. д., относящимся к протону C(5')H, и триплетом с δ 7.53 м. д. (C(7')H). В область поглощения последнего попадает дублет, взаимодействующий с дублетом с δ 6.31 м. д., которые относятся к протонам фенольного фрагмента C(6)H и C(5)H соответственно. Дублет с δ 7.61 м. д. принадлежит протону C(8')H.

Из спектра COSY оксима **3** следует, что наиболее сильнопольный дублет ароматической области (6.24 м. д.), принадлежащий протону C(5)H фенольного фрагмента, взаимодействует с соседним дублетом при 7.23 м. д., который, следовательно, относится к протону C(6)H того же фрагмента. Наиболее слабopольный дублет ароматической области с δ 8.15 м. д., принадлежащий γ-хинолиновому протону, взаимодействует



Спектр COSY-90  $\alpha$ -(2-хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенона (**1**), записанный в ДМСО- $d_6$

с дублетом при 7.38 м. д., являющимся сигналом  $\beta$ -хинолинового протона. Более сильнополюсный триплет с  $\delta$  7.49 взаимодействует с триплетом при 7.68 и дублетом при 7.83 м. д. Эти сигналы мы относим, соответственно, к 6'-, 7'- и 5'-хинолиновым протонам. Следовательно, еще один дублет в ароматической области с  $\delta$  7.93 м. д. принадлежит протону С(8')Н хинолинового ядра.

Из спектра COSY 2-трифторметилхромона **9** следует, что наиболее слабополюсный дублет  $\gamma$ -хинолинового протона с  $\delta$  8.38 м. д. взаимодействует с дублетом  $\beta$ -хинолинового протона с  $\delta$  7.50 м. д. Наиболее сильнополюсный дублет с  $\delta$  7.07 взаимодействует с дублетом с  $\delta$  7.82 м. д. Эти сигналы относятся, соответственно, к протонам С(6)Н и С(5)Н хромонового ядра. Протоны С(6')Н и С(7')Н хинолинового ядра представлены триплетами при 7.63 и 7.77 м. д., а сигналы протонов С(5')Н и С(8')Н совпадают и дают двухпротонный дублет при 8.00 м. д.

Согласно спектру COSY 7-ацетилхромона **12**, два наиболее слабополюсных дублета с  $\delta$  8.36 и 8.30 м. д. принадлежат  $\gamma$ - и  $\beta$ -хинолиновым протонам соответственно. Наиболее сильнополюсный дублет с  $\delta$  7.25 м. д., относящийся к протону С(6)Н хромонового цикла, взаимодействует с дублетом при 8.10 м. д., являющимся, соответственно, сигналом протона С(5)Н того же ядра, а дублеты протонов С(8')Н и С(5')Н хинолинового цикла находятся в более сильном поле по сравнению с ним при 7.99 и 7.90 м. д. соответственно. Такая же картина наблюдается и в спектре 7-гидроксихромона **10**. Значительное смещение сигнала  $\beta$ -хинолинового протона в 2-незамещенных продуктах **10** и **12** в слабое поле по сравнению

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 1–12

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	1.94 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 6.03 (1H, c, =CH); 6.31 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 6.95 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.24 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.44 (1H, д, $J = 8$ , C(5')H); 7.53 (2H, м, C(6)H + C(7')H); 7.61 (1H, д, $J = 8$ , C(8')H); 7.75 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 9.67 (1H, c, C(4)OH); 14.08 (1H, c, C(2)OH); 14.19 (1H, c, =C–OH)
2	1.98 (3H, c, C(3)CH <sub>3</sub> ); 2.30 (3H, c, CH <sub>3</sub> C=O); 6.19 (1H, c, CH=); 6.50 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 7.05 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.31 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.60 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.65 (3H, т, $J = 8$ , C(6)H + C(5')H + C(8')H); 7.91 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 14.33 (1H, c, C(2)OH); 14.45 (1H, c, =C–OH)
3	1.95 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.49 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.24 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 7.23 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.38 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.49 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.68 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.83 (1H, д, $J = 8$ , C(5')H); 7.93 (1H, д, $J = 8$ , C(8')H); 8.15 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 9.31 (1H, c, C(4)OH); 11.41 (1H, c, C(2)OH); 11.95 (1H, c, N–OH)
4	1.97 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.28 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 6.88 (2H, уш. c, NH <sub>2</sub> ); 7.25 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.52 (2H, т, $J = 8$ , C(3')H + C(6')H); 7.70 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.87 (1H, д, $J = 8$ , C(5')H); 7.94 (1H, д, $J = 8$ , C(8')H); 8.23 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 9.17 (1H, c, C(4)OH); 13.53 (1H, c, C(2)OH)
5	2.32 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 2.37 (3H, c, CH <sub>3</sub> C=O); 2.47 (3H, c, C(2)CH <sub>3</sub> ); 7.17 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.56 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.57 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.71 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.92 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 7.97 (2H, д, $J = 8$ , C(5')H + C(8')H); 8.28 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H)
6	1.27 (3H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.36 (3H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C=O); 2.34 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 2.74 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 7.19 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.55 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.61 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.75 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.99 (3H, т, $J = 8$ , C(5)H + C(5')H + C(8')H); 8.33 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H)
7	2.29 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 2.43 (3H, c, C(2)CH <sub>3</sub> ); 6.95 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.55 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.59 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.73 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.76 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.95 (1H, д, $J = 8$ , C(5')H); 7.99 (1H, д, $J = 8$ , C(8')H); 8.30 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 10.42 (1H, c, OH)
8	1.34 (3H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.31 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 2.71 (2H, к, $J = 7$ , CH <sub>2</sub> ); 6.95 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.53 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.58 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.73 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.76 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 7.95 (1H, д, $J = 8$ , C(5')H); 7.98 (1H, д, $J = 8$ , C(8')H); 8.30 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 10.40 (1H, c, OH)
9	2.32 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 7.07 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.50 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.63 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.77 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.82 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 8.00 (2H, д, $J = 8$ , C(5')H + C(8')H); 8.38 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 10,86 (1H, c, OH)
10	2.28 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 7.00 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.53 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.70 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.89 (2H, т, $J = 8$ , C(5')H + C(8')H); 7.98 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 8.30 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 8.35 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 8.93 (1H, c, C(2)H); 10.51 (1H, c, OH)
11	2.33 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 2.41 (3H, c, CH <sub>3</sub> C=O); 7.42 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.63 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 7.69 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.82 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 8.02 (1H, т, $J = 8$ , C(5)H); 8.07 (2H, д, C(5')H + C(8')H); 8.49 (1H, д, C(4')H)
12	2.31 (3H, c, C(8)CH <sub>3</sub> ); 2.38 (3H, c, CH <sub>3</sub> C=O); 7.25 (1H, д, $J = 8$ , C(6)H); 7.55 (1H, т, $J = 8$ , C(6')H); 7.71 (1H, т, $J = 8$ , C(7')H); 7.90 (1H, д, $J = 8$ , C(5')H); 7.99 (1H, д, $J = 8$ , C(8')H); 8.10 (1H, д, $J = 8$ , C(5)H); 8.30 (1H, д, $J = 8$ , C(3')H); 8.36 (1H, д, $J = 8$ , C(4')H); 9.03 (1H, c, C(2)H)

с остальными хромонами 5–9 и 11 вызвано, очевидно, тем, что хино-

линовое ядро находится в плоскости хромонового, и  $\beta$ -хинолиновый протон попадает в область дезэкранирования атомом кислорода карбонильной группы. В остальных случаях объемистый заместитель в положении 2 выводит хинолиновое ядро из плоскости молекулы хромона, что приводит к смещению сигнала этого протона в сильное поле в область 7.50–7.63 м. д.

Таким образом, на основе соединения **1** синтезированы ряд 7-гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромонов с различными заместителями в положении 2 молекулы и их 7-ацильные производные.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Однородность синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9 : 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали в ДМСО- $d_6$  на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

**$\alpha$ -(2-Хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенон (1).** Через подогретую до 50 °С суспензию 42 г (250 ммоль) 2-хинолилацетонитрила и 31 г (250 ммоль) 2-метилрезорцина в 250 мл эфирата трехфтористого бора при перемешивании пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 8 ч. Через 3 сут сливают эфират с осадка. Осадок порциями переносят в 500 мл горячей воды и кипятят 1 ч с 1 мл серной кислоты. Фильтруют горячим. Осадок кипятят еще 16 ч, добавляя порциями аммиак до pH 7. Сырой продукт переосаждают из 5% раствора NaOH 20% уксусной кислотой.

**$\alpha$ -(2-Хинолил)-4-ацетокси-2-гидрокси-3-метилацетофенон (2).** Раствор 1.47 г (5 ммоль) соединения **1** в смеси 2.55 г (25 ммоль) уксусного ангидрида и 2.53 г (25 ммоль) триэтиламина выдерживают 24 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают. Маточник выливают в воду и отфильтровывают дополнительное количество продукта.

**Оксим  $\alpha$ -(2-хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенона (3).** Раствор 1.47 г (5 ммоль) соединения **1** и 1.04 г (15 ммоль) солянокислого гидроксилamina в 6 мл абсолютного пиридина кипятят 1 ч. Выдерживают 12 ч при комнатной температуре и отфильтровывают выпавший осадок.

**Гидразон  $\alpha$ -(2-хинолил)-2,4-дигидрокси-3-метилацетофенона (4).** Раствор 1.47 г (5 ммоль) соединения **1** и 0.32 г (10 ммоль) гидразингидрата в 25 мл этанола кипятят 1 ч. Охлаждают, спирт в вакууме упаривают. Остаток растирают в 50 мл воды и отфильтровывают осадок.

**2-Алкил-7-ацилокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромоны (5, 6).** Раствор 2.93 г (10 ммоль) соединения **1** в смеси 50 ммоль уксусного или пропионового ангидрида и 5 г (50 ммоль) триэтиламина кипятят 2 ч. Охлаждают и отфильтровывают осадок.

**2-Алкил-7-гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромоны (7, 8).** К раствору 2 ммоль соответствующего 7-ацилоксипроизводного **5, 6** в 30 мл этанола добавляют 2 мл 5% раствора NaOH и 20 мл воды. Смесь кипятят 5 мин, добавляют еще 30 мл воды, нейтрализуют соляной кислотой до pH 7 и отфильтровывают выпавший осадок.

**7-Гидрокси-8-метил-2-трифторметил-3-(2-хинолил)хромон (9).** К охлажденному до 0 °С раствору 1.47 г (5 ммоль) соединения **1** в 5 мл пиридина добавляют по каплям при перемешивании 4.2 г (20 ммоль) трифторуксусного ангидрида и выдерживают при комнатной температуре 48 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Маточник выливают в воду и отфильтровывают дополнительное количество осадка.

**7-Гидрокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромон (10).** Раствор 1.47 г (5 ммоль) соединения **1** в смеси 4.4 г (30 ммоль) этилортоформиата, 5 мл пиридина и 0.33 г (3.8 ммоль) пиперидина кипятят в течение 8 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок.

**2-R-7-Ацетокси-8-метил-3-(2-хинолил)хромоны (11, 12).** Раствор 3 ммоль соответствующего 7-гидроксипродукта **9, 10** в смеси 2 мл пиридина и 1.22 г (12 ммоль) уксусного ангидрида выдерживают при комнатной температуре 48 ч и отфильтровывают выпавший осадок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Ю. Литкей, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Рост. ун-та, 1985.
2. Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **60**, 79 (1994).
3. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 3 (1999).
4. P. F. Devitt, A. Timoney, M. A. Vickars, *J. Org. Chem.*, **26**, 4941 (1961).
5. M. Cushman, J. Mathew, *J. Org. Chem.*, **46**, 4921 (1981).
6. K.-K. Hsu, S.-F. Chang, *T'ai-wan K'o Hsueh.*, **31**, No. 3-4, 130 (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 169921 (1978).
7. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, Сер. Б, № 3*, 236 (1978).
8. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, Сер. Б, № 2*, 119 (1979).
9. В. П. Хиля, В. Г. Пивоваренко, А. С. Огороднийчук, Ф. С. Бабичев, *ДАН УССР, Сер. Б, № 3*, 55 (1985).
10. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, Ф. С. Бабичев, *ДАН УССР, Сер. Б, № 4*, 56 (1985).
11. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, *ДАН УССР, Сер. Б, № 7*, 44 (1985).
12. В. П. Хиля, Ф. С. Бабичев, В. Г. Пивоваренко, А. С. Огороднийчук, А. П. Коваль, С. И. Тюхтенко, *Укр. хим. журн.*, **53**, 404 (1987).
13. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, *ХГС*, 625 (1991).
14. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, *Химия природн. соед.*, 220 (1993).
15. D. Donnelly, R. Geoghegan, C. O'Brien, E. Philbin, T. S. Wheeler, *J. Med. Chem.*, **8**, 872 (1965).
16. Y. Shida, T. Akama, S. Ikeda, M. Kasai, S. Kandori, Y. Hiroyama, H. Ishida, K. Gomi, Jpn. Pat. 04282380; *Chem. Abstr.*, **119**, 85935 (1993).

Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
Киев 01033, Украина  
e-mail: shokol\_tv@mail.univ.kiev.ua  
e-mail: vkhilya@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 01.03.2002