

2017  
1/2

**УХЖ**

ISSN 0041-6045

НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ

**Том 83**  
январь-февраль

**2017**

**УКРАИНСКИЙ  
ХИМИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**№ 1-2**

<http://www.ucj.org.ua>

# УКРАИНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

Том 83  
февраль  
2017

Научный журнал

Основан в январе 1925 года

Выходит 6 раз в год

## Зміст

### Органічна хімія

- ДОБРИДНЄВ О.В., ПОПОВА М.В., ТАРАСЮК Т.М., ШИШКИНА О.О., ВАЩЕНКО Б.В., ДЯЧЕНКО М.С., ВОЛОВЕНКО Ю.М. Циклічні сульфони — сучасні тенденції в органічній хімії . . . . . 77
- ЛЮБЧУК Т.В., ГОРДІЄНКО О.В. Реакції приєднання за участю N-галогеносукцинімідів . . . . . 87
- ШАБЛИКІНА О.В., САВЧЕНКО В.В., ІЩЕНКО В.В., ХИЛЯ В.П. Взаємодія 3-арилізокумаринів та їх похідних з гідроксиламіном . . . . . 109
- ФРАСИНЮК М.С., МРУГ Г.П., БОНДАРЕНКО С.П., ХИЛЯ В.П. Особливості амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів . . . . . 115
- БУГЕРА О.І., ПИВОВАРЕНКО В.Г. Утворення агрегатів метоксифлавонолів з АТФ . . . . . 121

## Содержание

### Органическая химия

- ДОБРЫДНЕВ А.В., ПОПОВА М.В., ТАРАСЮК Т.Н., ШИШКИНА Е.О., ВАЩЕНКО Б.В., ДЯЧЕНКО М.С., ВОЛОВЕНКО Ю.М. Циклические сульфоны — современные тенденции в органической химии . . . . . 77
- ЛЮБЧУК Т.В., ГОРДИЕНКО О.В. Реакции присоединения с участием N-галогенсукцинимидов . . . . . 87
- ШАБЛЫКИНА О.В., САВЧЕНКО В.В., ИЩЕНКО В.В., ХИЛЯ В.П. Взаимодействие 3-арил-изокумаринов и их производных с гидроксиламином . . . . . 109
- ФРАСИНЮК М.С., МРУГ Г.П., БОНДАРЕНКО С.П., ХИЛЯ В.П. Особенности аминотилирования 7,4'-дигидроксиизофлавоноидов . . . . . 115
- БУГЕРА А.И., ПИВОВАРЕНКО В.Г. Образование агрегатов метоксифлавонолов с АТФ . . . . . 121

УДК 547.814.5

М.С.Фрасинюк<sup>1\*</sup>, Г.П.Мруг<sup>1</sup>, С.П.Бондаренко<sup>2</sup>, В.П.Хиля<sup>3</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ АМІНОМЕТИЛЮВАННЯ 7,4'-ДИГІДРОКСИЗОФЛАВОНОЇДІВ

<sup>1</sup>Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

<sup>2</sup>Національний університет харчових технологій, вул. Володимирська, 68, Київ, 01601, Україна

<sup>3</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

\* e-mail: [mykhaylo.frasinyuk@ukr.net](mailto:mykhaylo.frasinyuk@ukr.net)

Досліджено послідовність протікання реакції амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів за участю бісдиметиламінометану на прикладі дайдзеїну та ізомерного 7-гідрокси-3-(4'-гідроксифеніл)кумарину. Показано можливість синтезу моно-, біс- та трис-амінометильних похідних 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів шляхом варіювання кількості аміналю в пропанолі-2. Придатними умовами одержання тетракіс-амінометильних похідних є застосування 1,4-діоксану як розчинника.

**Ключові слова:** амінометилування, реакція Манніха, дайдзеїн, ізофлавіон, кумарин.

*ВСТУП.* Найбільш зручним методом синтезу амінометильних похідних ароматичних чи гетероароматичних сполук є реакція Манніха [1, 2], на протікання якої значною мірою впливають особливості структури субстрату і умови реакції. Варто зазначити, що реакція Манніха може проходити, як в умовах кислотного, так і основного каталізу, при цьому рН середовища є визначальним фактором для утворення проміжних сполук та продуктів взаємодії [1, 2].

Основною особливістю структури флавоноїдів є наявність в їх молекулах гідроксильних груп, що й визначає поведінку цих сполук при амінометилуванні [3]. Так, при введенні в реакцію Манніха флавоноїдів як СН-субстратів присутність в їх структурі кількох реакційно здатних центрів може обумовлювати не регіоселективне протікання реакції, яка, крім того, може супроводжуватись утворенням побічних продуктів чи полімеризацією.

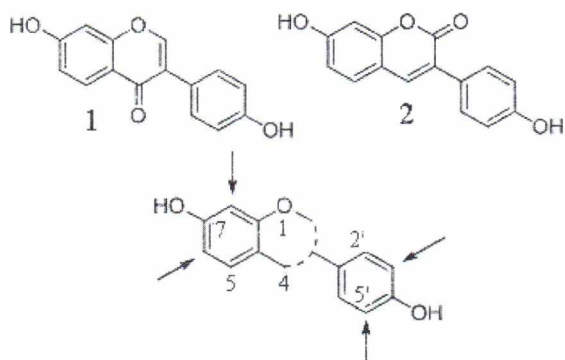
Найбільш вивченими полігідроксихроменами в реакції Манніха є 5,7-дигідроксиізофлавоноїди. Так, в одному з перших повідомлень запропоновано використання аміналю як амінометилуючих реагентів для фенольних сполук і показано, що при введенні в реакцію 5,7-ди-

гідроксифлавоноїду (хризину) можливим є утворення 6-,8- або 6,8-біс-амінометильних похідних [4]. Крім того, показано, що взаємодія хризину з еквівалентними кількостями аміналю та альдегіду чи 2-гідроксиіпіперидину приводить до суміші 6- і 8-амінометильних похідних, а їх співвідношення залежить від аміноного компонента й умов проведення реакції [5]. Виконані нами дослідження показали можливість одержання 6,8-біс-амінометильних похідних хризину при введенні в реакцію Манніха двох еквівалентів аміналю [6]. При застосуванні надлишку аміналю нами були синтезовані 6,8-біс-амінометильні похідні 5,7-дигідроксиізофлавоноїдів [7, 8], що є свідченням практично однакової реакційної здатності атомів карбону в положеннях 6 і 8 хромонового ядра до дії електрофільних реагентів. Аналогічні 6,8-біс-амінометильні похідні були отримані у випадку амінометилування 5,7,4'-тригідроксиізофлавоноїду (геністеїну) в умовах реакції Манніха за участю вторинних амінів та формаліну [9]. Цілком очевидно, що напрям та характер протікання амінометилування 5,7-дигідроксиізофлавоноїдів бензопіроном аналогічні як за участю аміналю вторинних амінів, так і в класичних умовах реакції Манніха.

© М.С.Фрасинюк, Г.П.Мруг, С.П.Бондаренко, В.П.Хиля, 2017

Оскільки реакція Манніха є перспективним методом функціоналізації флавоноїдних сполук, нашою метою було дослідження особливостей протікання амінометилування ізофлавоноїдів, гідроксильованих по кільцях А і В.

**ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.** Як об'єкти для дослідження особливостей протікання реакції Манніха нами були обрані природний ізофлавонон дайдзеїн **1** (7,4'-дигідроксиізофлавонон) та ізомерний йому 3-арил-7-гідрокси-3-(4'-гідроксифеніл)кумарин **2**, так як наявність в їх молекулах 4'-гідроксигрупи буде впливати на напрям і послідовність електрофільної атаки по циклах А та В, а також визначати будову амінометильних похідних, у залежності від умов проведення реакції. Можливі напрямки протікання амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів **1** і **2**:



Як було показано, амінометилування дайдзеїну в умовах реакції Манніха за участю первинних аліфатичних амінів та формаліну в діоксані при 45–70 °С відбувається по положенню С-8 хромонового ядра [10]. Автори отримали також 3'-амінометильні похідні 4-(7-метокси-2*H*-хромен-3-іл)фенолу при проведенні реакції в діоксані з додаванням оцтової кислоти [10].

Кільце А дайдзеїну, а саме положення С-8, є найбільш реакційноздатним до дії електрофільних реагентів. Крім того, в реакції електрофільного заміщення можуть бути залучені атоми карбону С-3' і С-5' кільця В, а також положення С-6 хромонового ядра. Попередні дослідження взаємодії дайдзеїну з електрофільними агентами показали можливість протікання заміщення в залежності від умов по різних положеннях, у тому числі по С-6, С-8, С-3 або С-5' [11, 12].

У результаті дослідження амінометилування дайдзеїну в умовах реакції Манніха за участю вторинних амінів та формаліну в суміші *t*-BuOH—H<sub>2</sub>O при ультразвуковому опроміненні було регіоселективно отримано 8-амінометильні, а також 8,3'-біс-амінометильні похідні 7,4'-дигідроксиізофлавонону [12] (див. схему).

Враховуючи те, що послідовність та напрямок амінометилування ізофлавоноїдів практично не залежать від амінометилуючого реагента [13], для встановлення послідовності амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів нами вибраний бісдиметиламінометан, як один з найбільш сильних реагентів, що може дозволити отримати амінометильні похідні по всіх положеннях, здатних брати участь в реакції електрофільного заміщення.

Так, нагрівання сполук **1,2** з еквівалентною кількістю аміналя в пропанолі-2 дозволило синтезувати виключно 8-амінометильні похідні **3a** та **4a**. Введення в реакцію сполук **3a, 4a** з 1–1.5 еквівалентами аміналя в аналогічних умовах приводить до утворення 8,3'-бісдиметиламінопохідних — сполук **3b** та **4b**, а застосування 2-3 кратного надлишку аміналя супроводжується утворенням суміші біс- та триспродуктів заміщення. Повне перетворення амінометильних похідних **3a, 4a** та **3b, 4b** у сполуки **3c, 4c** вимагало використання значного надлишку (>5 еквівалентів) амінометилуючого реагенту незалежно від структури вихідної сполуки. Разом з тим, для синтезу сполук **3c, 4c** з вихідних дигідроксиізофлавоноїдів **1, 2** необхідне введення в реакцію Манніха близько 10 еквівалентів бісдиметиламінометану. Використання меншої кількості амінометилуючого засобу приводить до утворення суміші моно-, біс- та трис-амінометильних похідних **3a-c** і **4a-c**, їх співвідношення визначається надлишком аміналя в реакційному середовищі.

Варто зазначити, що утворення тетракіс-амінометильних похідних **3d, 4d** не спостерігалось при використанні пропанолу-2 як розчинника для проведення реакції. Застосування 1,4-діоксану для здійснення селективного амінометилування, є менш доцільним, оскільки в даному випадку реакція супроводжувалась утворенням суміші всіх вищезгаданих аміно-

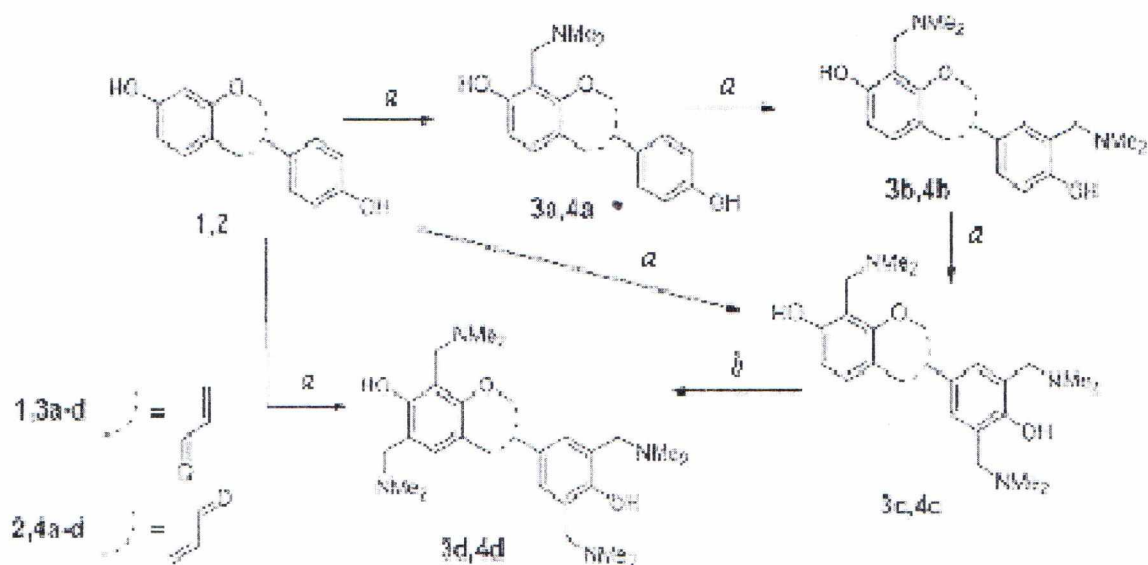


Схема. Послідовність амінометилування похідних 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів.  
Реагенти і умови: *a* —  $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)_2$ , *i*-PrOH, 80 °С; *b* —  $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)_2$ , 1,4-діоксан, 100 °С.

метильних похідних, а також продуктів вичерпного амінометилування по положеннях 6, 8, 3', 5' 3d та 4d. Сполуки 3d та 4d були виділені в індивідуальному стані при довготривалому амінометилуванні трис-амінометильних похідних 3c та 4c в діоксані з використанням значного надлишку бісдиметиламінометану.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  зареєстровані на приладі Varian M-400, Bruker 500 (400/101 МГц та 400/101 МГц відповідно) відносно ТМС (внутрішній стандарт),  $\delta$ -шкала. Мас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100 (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Хід реакцій та чистоту отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merck (Німеччина). В якості елюента використовували суміш хлороформу та метанолу 9:1, 95:5. Температури плавлення визначали у відкритому капілярі на приладі Vuchi B-535.

**7-Гідрокси-3-(4-гідроксифеніл)-8-[(диметиламіно)метил]-4Н-хромен-4-он (3a).** До суспензії 508 мг (2 ммоль) дайдрейну (1) в 20 мл *i*-PrOH при кип'ятінні та перемішуванні додавали 0.29 мл (2.1 ммоль) бісдиметиламінометану і кип'ятили 1–2 год до повного розчинення вихідного ізофлавоно (кінець реакції визначали методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджували, розбавляли гексаном, фільтрува-

ли осад основи Манніха, що випадає, промивали гексаном і сушили. Вихід 448 мг (72 %), т.пл. 285–287 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч., (*J*, Гц): 2.34 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.93 (2H, с, 8- $\text{CH}_2$ ); 6.80 (2H, д,  $^3J=8.6$ , H-3', 5'); 6.86 (1H, д,  $^3J=8.8$ , H-6); 7.38 (2H, д,  $^3J=8.6$ , H-2', 6'); 7.90 (1H, д,  $^3J=8.8$ , H-5); 8.30 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 43.99; 53.35; 108.32; 114.92; 115.21; 115.83; 122.52; 123.26; 125.72; 130.07; 152.38; 155.02; 157.16; 163.90; 174.76. Мас-спектр, *m/z* ( $I_{\text{відн}}$ , %): 312.2  $[\text{MH}]^+$  (100).

Знайдено, %: С 69.23; Н 5.36; N 4.37.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ . Розраховано, %: С 69.44; Н 5.50; N 4.50.

**7-Гідрокси-3-(4-гідроксифеніл)-8-[(диметиламіно)метил]-2Н-хромен-2-он (4a)** синтезований аналогічно сполуці 3a. Вихід 354 мг (57 %), т.пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч., (*J*, Гц): 2.34 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.90 (2H, с, 8- $\text{CH}_2$ ); 6.73 (1H, д,  $^3J=8.6$ , H-6); 6.81 (2H, д,  $^3J=8.3$ , H-3', 5'); 7.48 (1H, д,  $^3J=8.6$ , H-5); 7.53 (2H, д,  $^3J=8.3$ , H-2', 6'); 7.99 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 43.97; 53.46; 107.82; 111.49; 113.40; 114.98; 121.32; 125.69; 128.30; 129.43; 139.66; 152.02; 157.42; 160.08; 162.23. Мас-спектр, *m/z* ( $I_{\text{відн}}$ , %): 312.2  $[\text{MH}]^+$  (100).

Знайдено, %: С 69.27; Н 5.39, N 4.31.

$C_{18}H_{17}NO_4$ . Розраховано, %: С 69.44; Н 5.50, N 4.50.

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3- $\{3$ -[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-4Н-хромен-4-он (3b) та 3- $\{3,5$ -біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-4Н-хромен-4-он (3c). До суспензії 622 мг (2 ммоль) сполуки 3a в 10 мл *i*-PrOH при кип'ятінні та перемішуванні додавали 0.4 мл (6 ммоль) бісдиметиламінометану і кип'ятили 6–8 год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали при зниженому тиску та розділяли за допомогою колонкової хроматографії (елюент  $CH_2Cl_2$ –MeOH 10:1).

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3- $\{3$ -[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-4Н-хромен-4-он (3b). Вихід 257 мг (35 %), т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч., (*J*, Гц): 2.29 (6H, с, 3'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 2.35 (6H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.64 (2H, с, 3'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.93 (2H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 6.79 (1H, д,  $^3J=8.1$ , Н-5'); 6.87 (1H, д,  $^3J=8.8$ , Н-6); 7.28–7.35 (2H, м, Н-2', 6'); 7.90 (1H, д,  $^3J=8.8$ , Н-5); 8.29 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 43.95; 44.10; 53.21; 60.11; 108.21; 115.03; 115.21; 115.82; 121.87; 122.35; 123.16; 125.75; 128.91; 129.79; 152.42; 155.04; 156.94; 163.86; 174.72. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 369.2  $[MH]^+$  (100).

Знайдено, %: С 68.57; Н 6.76; N 7.42.  $C_{21}H_{24}N_2O_4$ . Розраховано, %: С 68.46; Н 6.57; N 7.60.

3- $\{3,5$ -Біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-4Н-хромен-4-он (3c). Вихід 246 мг (29 %), т. пл. 155–157 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч., (*J*, Гц): 2.23 (12H, с, 3', 5'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 2.34 (6H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.54 (4H, с, 3', 5'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.92 (2H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 6.85 (1H, д,  $^3J=8.8$ , Н-6); 7.25 (2H, с, Н-2', 6'); 7.89 (1H, д,  $^3J=8.8$ , Н-5); 8.27 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 43.98; 44.41; 53.25; 59.15; 108.32; 115.17; 115.86; 121.67; 122.50; 123.27; 125.69; 128.75; 152.37; 155.02; 155.95; 163.79; 174.73. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 426.2  $[MH]^+$  (100).

Знайдено, %: С 67.51; Н 7.13; N 10.05.  $C_{24}H_{31}N_3O_4$ . Розраховано, %: С 67.74; Н 7.34; N 9.87.

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3- $\{3$ -[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-2Н-хромен-2-он (4b) та 3- $\{3,5$ -біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-2Н-хромен-2-он (4c) синтезовані аналогічно ізомерним хромонам 3b, c.

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3- $\{3$ -[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-2Н-хромен-2-он (4b). Вихід 310 мг (42 %), т. пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч., (*J*, Гц): 2.29 (6H, с, 3'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 2.35 (6H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.65 (2H, с, 3'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.91 (2H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 6.74 (1H, д,  $^3J=8.1$ , Н-5'); 6.80 (1H, д,  $^3J=8.5$ , Н-6); 7.38–7.55 (3H, м, Н-5, 2', 6'); 8.01 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 44.42; 44.61; 53.81; 60.59; 108.19; 112.01; 113.88; 115.54; 121.71; 122.51; 126.00; 128.87 (2C); 129.45; 129.79; 140.22; 152.55; 157.71; 160.53; 162.65. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 369.2  $[MH]^+$  (100).

Знайдено, %: С 68.72; Н 6.87; N 7.71.  $C_{21}H_{24}N_2O_4$ . Розраховано, %: С 68.46; Н 6.57; N 7.60.

3- $\{3,5$ -Біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-2Н-хромен-2-он (4c). Вихід 340 мг (40 %), т. пл. 160–162 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч., (*J*, Гц): 2.32 (12H, с, 3', 5'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 2.38 (6H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 3.61 (4H, с, 3', 5'- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 4.00 (2H, с, 8- $CH_2N(CH_3)_2$ ); 6.72 (1H, д,  $^3J=8.8$ , Н-6); 7.28 (1H, д,  $^3J=8.8$ , Н-5); 7.25 (2H, с, Н-2', 6'); 7.70 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 44.57; 44.76; 55.14; 60.20; 107.80; 112.28; 113.92; 122.71; 122.84; 125.45; 127.95; 129.14; 139.73; 152.12; 157.33; 161.26; 162.51. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 426.2  $[MH]^+$  (100).

Знайдено, %: С 67.92; Н 7.45; N 9.73.  $C_{24}H_{31}N_3O_4$ . Розраховано, %: С 67.74; Н 7.34; N 9.87.

6,8-Біс[(диметиламіно)метил]-3- $\{3,5$ -біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-4Н-хромен-4-он (3d). До розчину 425 мг (1 ммоль) сполуки 3c в 10 мл 1,4-діоксану при кип'ятінні та перемішуванні додавали 1.36 мл (10 ммоль) бісдиметиламінометану і кип'ятили 10–12 год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали при зниженому тиску та розділяли за допомогою колонко-

вої хроматографії (елюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{MeOH}$  4:1). Вихід 106 мг (22 %), т.пл. 230–232 °С (розкл). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч., ( $J$ , Гц): 2.69–2.86 (24H, м, 4  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 4.33 (4H, с, 3',5'- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 4.36 (2H, с, 6- $\text{CH}_2$ ); 4.53 (2H, с, 8- $\text{CH}_2$ ); 7.65 (2H, с, Н-2', 6'); 8.20 (1H, с, Н-5); 8.39 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 43.83; 44.62; 45.20; 53.30; 58.87; 59.21; 108.33; 115.23; 121.70; 122.12; 122.57; 123.40; 125.72; 128.62; 152.43; 155.10; 155.98; 163.92; 174.68. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 483.2  $[\text{MH}]^+$  (100).

Знайдено, %: С 66.91; Н 7.72; N 11.82.  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ . Розраховано, %: С 67.19; Н 7.94; N 11.61.

6,8-Біс[(диметиламіно)метил]-3-{3,5-біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-2Н-хромен-2-он (4d) синтезований аналогічно сполуці 3d. Вихід 96 мг (20 %), т.пл. 181–183 °С (розкл). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч., ( $J$ , Гц): 2.29 (6H, с, 6- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.33 (12H, с, 3',5'- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.37 (6H, с, 8- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.52 (2H, с, 6- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.62 (4H, с, 3',5'- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.95 (2H, с, 8- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 7.25 (1H, с, Н-5); 7.41 (2H, с, Н-2', 6'); 7.70 (1H, с, Н-4). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 44.75; 44.79; 45.13; 53.83; 58.91; 60.27; 108.63; 111.74; 121.77; 122.61; 122.95; 125.59; 128.25; 129.24; 139.72; 151.99; 157.37; 161.34. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 483.3  $[\text{MH}]^+$  (100).

Знайдено, %: С 67.03; Н 7.85; N 11.74.  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ . Розраховано, %: С 67.19; Н 7.94; N 11.61.

**ВИСНОВКИ.** Досліджено особливості протікання реакції амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів за участю аміналів. На прикладі даїдзеїну та ізомерного 3-арил-7-гідрокси-3-(4'-гідроксифеніл)кумарину встановлено послідовність амінометилування. Показано, що атом карбону С-8 є найбільш реакційноздатним до дії електрофілів, у другу чергу електрофільне заміщення протікає по положеннях С-3' і С-5'. Найменш активним у реакції амінометилування виявився атом карбону С-6 циклу А.

Показано можливість синтезу моно-, біс-, та трис-амінометильних похідних 7,4'-дигідро-

ксиізофлавоноїдів шляхом варіювання кількості амінало в пропанолі-2. Визначено, що ефективною умовою одержання тетракіс-амінометильних похідних є застосування 1,4-діоксану як розчинника.

#### ОСОБЕННОСТИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ 7,4'-ДИГИДРОКСИИЗОФЛАВОНОИДОВ

М.С.Фрасинюк<sup>1\*</sup>, Г.П.Мруг<sup>1</sup>, С.П.Бондаренко<sup>2</sup>, В.П.Хиля<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, ул. Мурманская, 1, Киев, 02094, Украина

<sup>2</sup>Национальный университет пищевых технологий, ул. Владимирская, 68, Киев, 01601, Украина

<sup>3</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев, 01033, Украина

\* e-mail: [mykhaylo.frasinyuk@ukr.net](mailto:mykhaylo.frasinyuk@ukr.net)

Исследована последовательность протекания реакции аминотетраметилування 7,4'-дигидроксиізофлавоноїдів с участием бисдиметиламинометана на примере дайдзеина и изомерного 7-гидрокси-3-(4'-гидроксифеніл)кумарина. Показана возможность синтеза моно-, бис- и трис-амінометильных производных 7,4'-дигидроксиізофлавоноїдів путем варьирования количества аминала в пропанолі-2. Подходящими условиями получения тетракіс-амінометильных производных является применение 1,4-диоксана в качестве растворителя.

Ключевые слова: аминотетраметилування, реакция Манниха, дайдзеин, изофлавонон, кумарин.

#### FEATURES OF THE AMINOMETHYLATION OF 7,4'-DIHYDROXYISOFLAVONOIDS

M.S.Frasinyuk<sup>1\*</sup>, G.P.Mrug<sup>1</sup>, S.P.Bondarenko<sup>2</sup>, V.P.Khilya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, J Murmanskaya Str., Kiev, 02094, Ukraine

<sup>2</sup>National University of Food Technologies, 68 Vladimirska Str., Kiev, 01601, Ukraine

<sup>3</sup>Taras Shevchenko Kiev National University, 64 Vladimirska Str., Kiev, 01033, Ukraine

\* e-mail: [mykhaylo.frasinyuk@ukr.net](mailto:mykhaylo.frasinyuk@ukr.net)

The aminomethylation ordering of 7,4'-dihydroxyisoflavonoids was investigated in model reaction of daidzein and isomeric 7-hydroxy-3-(4-hydroxy-

phenyl)coumarin with bisdimethylaminomethane. The possibility of synthesis mono-, bis-, and tris- amino-methyl derivatives was possible due to variation of amination quantities in propanol-2. 6,8,3',5'-Tetrakis-(dimethylaminomethyl) derivatives have been synthesized in case of applying of 1,4-dioxane as solvent.

**К е у в о р д с:** аминометилування, Манніх реакція, даїдзейн, ізофлавіон, коумарин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Tramontini M., Angiolini L.* Further advances in the chemistry of Mannich bases // *Tetrahedron*. -1990. -**46**, № 6. -P. 1791–1837.
2. *Tramontini M., Angiolini L.* Mannich Bases: Chemistry and Uses. -Boca Raton: CRC Press, 1994.
3. *Mrug G.P., Frasinjuk M.S.* Advances in chemistry of chromone aminomethyl derivatives // *Fr. Ukr. J. Chem.* -2015. -**3**, № 2. -P. 21–39.
4. *Kallay F., Janzso G.* New uses of amination in organic synthesis // *Tetrahedron Lett.* -1978. -**19**. -P. 1443–1446.
5. *Nguyen T. B., Lozach O., Surpateanu G. et al.* Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Natural and Unnatural Flavonoidal Alkaloids, Inhibitors of Kinases // *J. Med. Chem.* -2012. -**55**. -P. 2811–2819.
6. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S.* Synthesis of Aminomethyl Derivatives of Chrysin // *Chem. Nat. Compd.* -2013. -**49**. -P. 841–844.
7. *Bondarenko S.P., Levenets A.V., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of Analogs of Natural Isoflavonoids Containing Phloroglucinol // *Chem. Nat. Compd.* -2003. -**39**. -P. 271–275.
8. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of aminomethyl derivatives of sophoricoside // *Ibid.* -2012. -**48**. -P. 26–29.
9. *Hyz K., Kawecki R., Misior A. et al.* Genistein binding mode to doubly nicked dumbbell DNA. Dynamic and diffusion ordered NMR study // *J. Med. Chem.* -2011. -**54**. -P. 8386–8393.
10. *Wang D., Hou L., Wu L.R., Yu X.* Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Oxazinyl Isoflavonoids // *Chem. Pharm. Bull.* -2012. -**60**. -P. 513–520.
11. *Zhou C.-Y., Li J., Peddibhotla S., Romo D.* Mild Arming and Derivatization of Natural Products via an In(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Arene Iodination // *Org. Lett.* -2010. -**12**. -P. 2104–2107.
12. *Yuan J.-W., Yang L.-R., Mai W.-P. et al.* Ultrasound-assisted regioselective synthesis of aminomethylated daidzein derivatives via Mannich reaction // *Z. Naturforsch., B.* -2015. -**70**. -P. 727–734.
13. *Frasinjuk M.S., Bondarenko S.P., Khilya V.P. et al.*

Synthesis and tautomerization of hydroxylated isoflavones bearing heterocyclic hemi-aminals // *Org. Biomol. Chem.* -2015. -**13**. -P. 1053–1067.

#### REFERENCES

1. *Tramontini M., Angiolini L.* Further advances in the chemistry of Mannich bases. *Tetrahedron*. 1990. **46** (6): 1791.
2. *Tramontini M., Angiolini L.* *Mannich Bases: Chemistry and Uses*. (Boca Raton: CRC Press, 1994).
3. *Mrug G.P., Frasinjuk M.S.* Advances in chemistry of chromone aminomethyl derivatives. *Fr. Ukr. J. Chem.* 2015. **3** (2): 21.
4. *Kallay F., Janzso G.* New uses of amination in organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* 1978. **19** (16): 1443.
5. *Nguyen T.B., Lozach O., Surpateanu G., Wang Q., Retailleau P., Iorga B.I., Meijer L., Guirritte F.J.* Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Natural and Unnatural Flavonoidal Alkaloids, Inhibitors of Kinases. *Med. Chem.* 2012. **55** (6): 2811.
6. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S.* Synthesis of Aminomethyl Derivatives of Chrysin. *Chem. Nat. Compd.* 2013. **49** (5): 841.
7. *Bondarenko S.P., Levenets A.V., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of Analogs of Natural Isoflavonoids Containing Phloroglucinol. *Chem. Nat. Compd.* 2003. **39** (3): 271.
8. *Bondarenko S.P., Frasinjuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of aminomethyl derivatives of sophoricoside. *Chem. Nat. Compd.* 2012. **48** (1): 26.
9. *Hyz K., Kawecki R., Misior A., Bocian W., Bednarek E., Sitkowski J., Kozerski L.* Genistein binding mode to doubly nicked dumbbell DNA. Dynamic and diffusion ordered NMR study. *J. Med. Chem.* 2011. **54** (24): 8386.
10. *Wang D., Hou L., Wu L.R., Yu X.* Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Oxazinyl Isoflavonoids. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. **60** (4): 513.
11. *Zhou C.-Y., Li J., Peddibhotla S., Romo D.* Mild Arming and Derivatization of Natural Products via an In(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Arene Iodination. *Org. Lett.* 2010. **12** (9): 2104.
12. *Yuan J.-W., Yang L.-R., Mai W.-P., Mao P., Wang F., Xue Y., Xiao Y.-M., Qul L.-B.* Ultrasound-assisted regioselective synthesis of aminomethylated daidzein derivatives via Mannich reaction. *Z. Naturforsch., B.* 2015. **70** (10): 727.
13. *Frasinjuk M.S., Bondarenko S.P., Khilya V.P., Liu C., Watt D.S., Sviripa V.M.* Synthesis and tautomerization of hydroxylated isoflavones bearing heterocyclic hemi-aminals. *Org. Biomol. Chem.* 2015. **13** (4): 1053.

Надійшла 23.01.2017