

Н. В. Горбуленко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля

ХИМИЯ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ

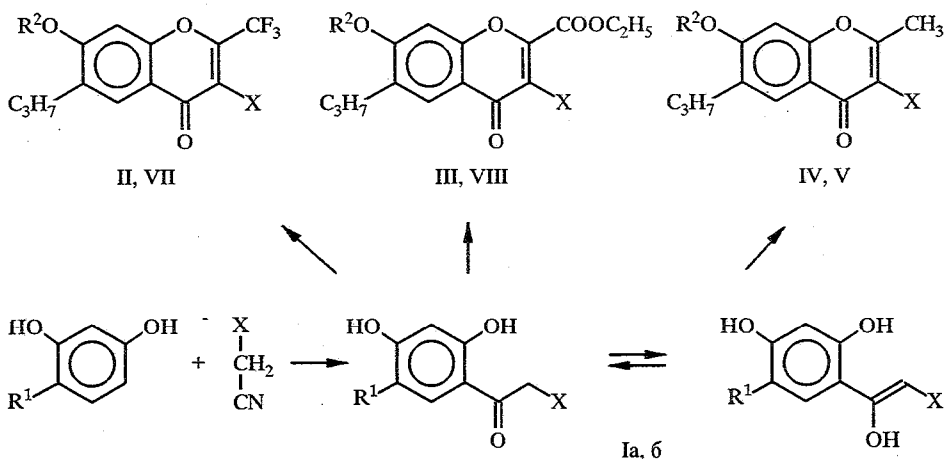
16*. БЕНЗТИАЗОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ИЗОФЛАВОНОВ

Взаимодействием α -(2-бензтиазолил)-2,4-дигидрокси-5-алкилацетофенонов с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот получены 3-(2-бензтиазолил)хромоны с электроакцепторными и электронодонорными заместителями, а также незамещенные по положению 2 хромоны. Изучены их реакции ацилирования, алкилирования, аминоацилирования и взаимодействия с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

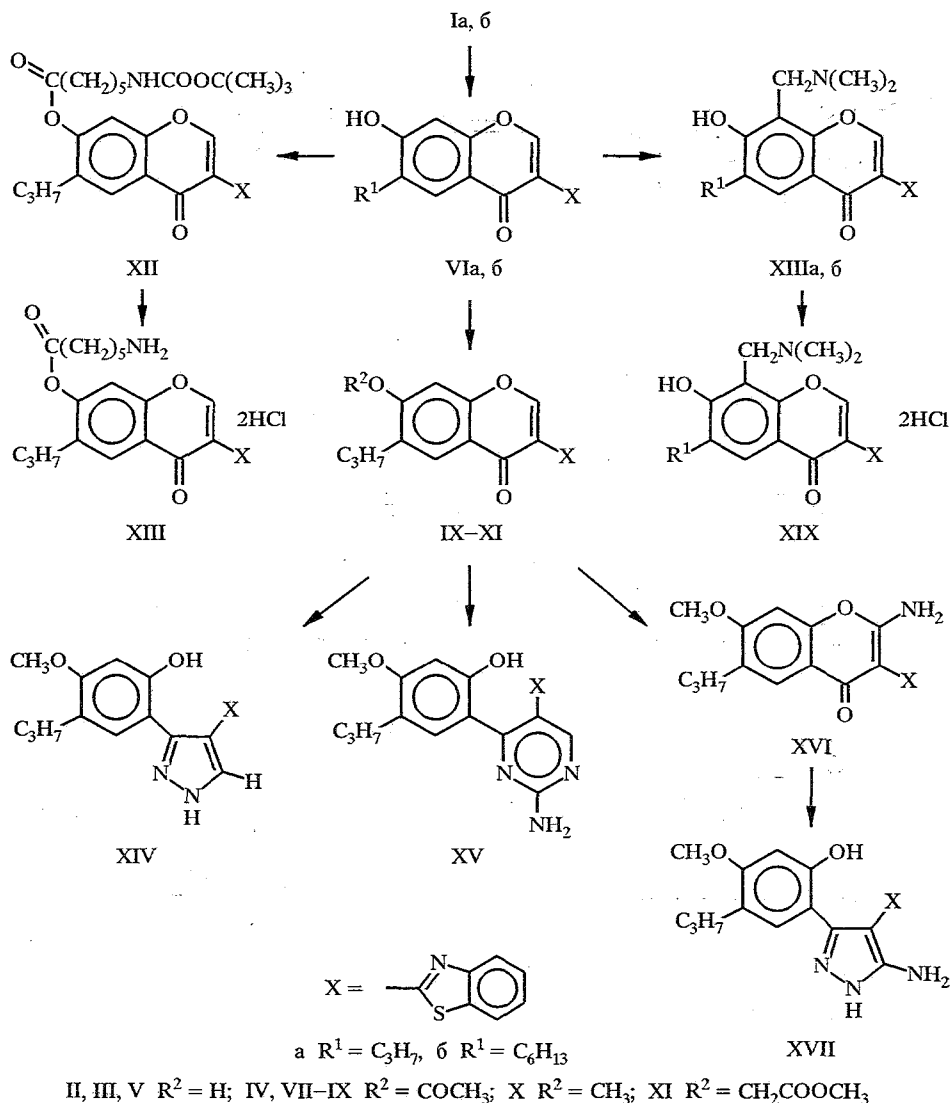
Большое внимание, уделяемое в последние годы гетероциклическим аналогам изофлавоноидов, объясняется наличием в них общих и специфических видов биологического действия. Ввиду важности и недостаточной изученности азольных аналогов изофлавонов как потенциальных физиологически активных веществ были разработаны методы синтеза имидазольных [2], пиразольных [3] и изоксазольных [4] аналогов изофлавонов. Как показали фармакологические испытания, некоторые из этих соединений проявляют высокую гиполипидемическую, противовоспалительную и сахароснижающую активность.

Продолжая исследования в области химии и фармакологии хромонов с азотсодержащими гетероциклами, в настоящей работе мы осуществили синтез и изучили некоторые свойства бензтиазольных аналогов изофлавонов (см. схему), в ряду которых описаны только два представителя [5].

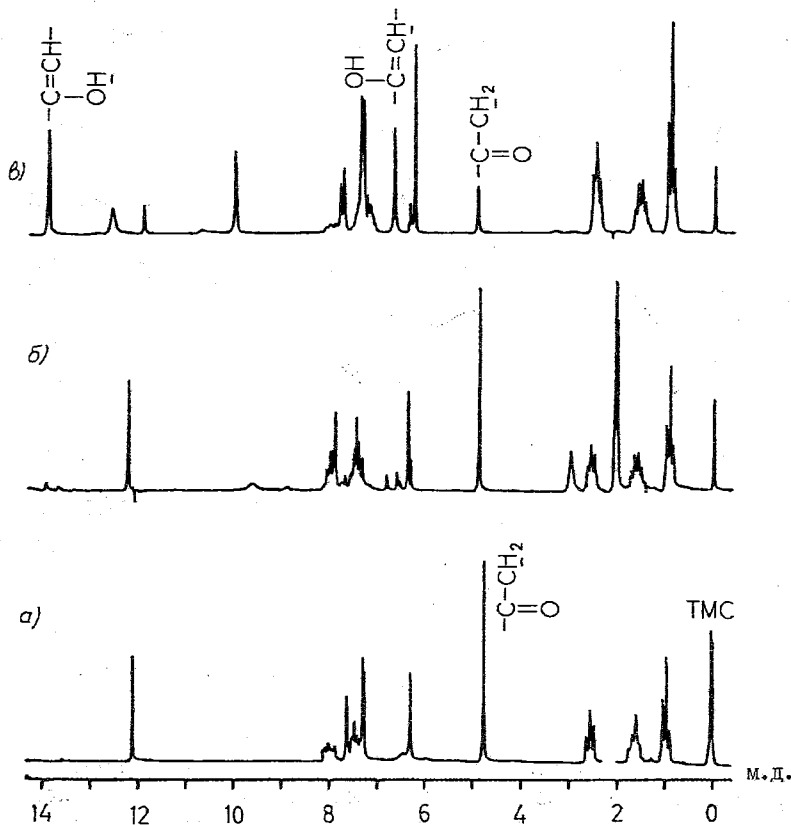
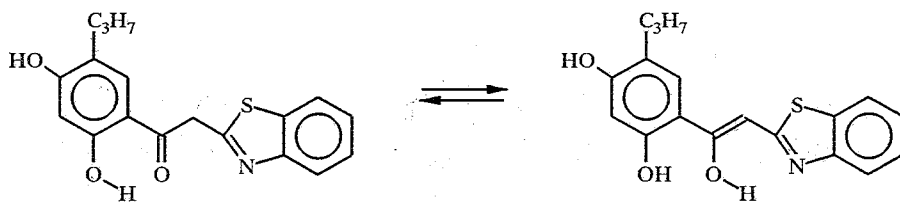
Исходными соединениями для синтеза новых 3-(2-бензтиазолил)хромонов послужили α -(2-бензтиазолил)-2,4-дигидрокси-6-пропилацетофенон (Ia) и α -(2-бензтиазолил)-2,4-дигидрокси-6-гексилацетофенон (Iб), полученные конденсацией 2-бензтиазолилацетонитрила с 4-алкилрезорцинами в модифицированных условиях реакции Геша.



* Сообщение 15 см. [1].



Кетоны Ia, 6 представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества желтоватого цвета, дающие окрашенный хелатный комплекс со спиртовым раствором хлорного железа. Темно-зеленая окраска этого комплекса позволила предположить наличие таутомерного равновесия между кетонной и енольной формами для соединений Ia, 6 в растворе. При анализе спектров ПМР соединения Ia в различных дейтерорастворителях мы обнаружили, что в неполярных растворителях, таких, как хлороформ и бензол, оно существует исключительно в кетонной форме, в более полярном ацетоне наблюдается уже некоторое количество енольной формы. В диметилсульфоксиде кетон Ia енолизирован на 80%, о чем свидетельствуют удвоенное количество сигналов протонов гидроксильных групп и учет интегральной интенсивности необменивающихся ароматических протонов фенольной части, а также уменьшение интенсивности пика протонов метиленового звена, появление и рост интенсивности сигнала метиновоего протона олефинового фрагмента молекулы (см. рис.). Кетон Ib в диметилсульфоксиде енолизирован на 85%. Большое содержание енольной формы, возможно, связано с ее стабилизацией межмолекулярной водородной связью, возникающей между енольным гидроксилом и диметилсульфоксидом.



Спектр ПМР α -(2-бензтиазолил)-2,4-дигидрокси-5-пропилацетофена:
a — в дейтерохлороформе, *б* — в дейтероацетоне, *в* — в дейтеродиметилсульфиде

В результате взаимодействия кетона Ia с трифторуксусным ангидридом или этоксиалилхлоридом в пиридине на холоду получены хромы II и III, содержащие трифторметильную и этоксикарбонильную группы в положении 2 соответственно. Реакция уксусного ангидрида с этим же кетоном протекает в среде пиридина при комнатной температуре с образованием 2-метил-7-ацетоксихромена IV, гидролиз последнего в щелочной среде приводит к 2-метил-7-гидроксихромену V. Осуществление циклизации в мягких условиях свидетельствует о повышенной активности α -метиленового звена кетона Ia, обусловленной электроноакцепторными свойствами бензтиазольного цикла.

Для получения 3-(2-бензтиазолил)хромонов VIa,б, не содержащих заместителя в положении 2 хромоновой системы, можно было использовать метод Венкатарамана, как было показано ранее [5] на примере бензтиазольного аналога изофлавона. Однако, приняв во внимание результаты работы [6—8] и природу кетонов Ia,б, мы решили изучить условия циклизации их в хромоны VIa,б под воздействием уксусно-муравьиного ангидрида. Как оказалось, использование этого удобного и эффективного реагента позволяет количественно проводить циклизацию даже в отсутствие основания и получать целевой продукт высокого качества, не требующий дальнейшей очистки.

В спектрах ПМР хромонов II—VI, в отличие от исходных кетонов Ia,б, отсутствуют сигналы метилового звена и группы 2-OH. Кроме того, наличие в спектрах ПМР этих соединений сигналов протонов 2-H метильной и этоксиальной групп, а также отрицательная реакция со спиртовым раствором хлорного железа свидетельствуют о полноте превращения кетонов Ia,б в соответствующие хромоны (см. табл.).

Синтезированные нами бензтиазольные аналоги изофлавонов II, III, V и VI легко ацилируются по фенольному гидроксилу. Действие уксусного ангидрида на пиридиновые растворы этих соединений при комнатной температуре приводит к образованию соответствующих 7-ацетоксипроизводных IV, VII—IX, которые под влиянием 5% раствора NaOH количественно превращаются в соответствующие 7-гидроксихромоны II, III, V, VI. Метилирование по группе 7-OH хромонового цикла протекает гладко при обработке хромона VIa диметилсульфатом в ацетоновом растворе в присутствии поташа, что приводит к хроному X. Так же легко протекает алкилирование метиловым эфиром монобромуксусной кислоты в диоксановом растворе в присутствии поташа с образованием 7-O-метоксикарбонилметоксихромона XI. Алкилирование же хромона VIa по азоту бензтиазольного кольца в кипящем диоксановом растворе этим же реагентом, но без поташа, осуществить не удалось.

В результате конденсации хромона VIa с N-третбутилоксикарбонил-6-аминокапроновой кислоты в среде тетрагидрофурана в присутствии дидциклогексилкарбодиимида получено аминоацильное производное XII, последующий ацетиловый которого приводит к гидрохлориду 3-(2-бензтиазолил)-7-(6-аминокапроил)оксихромона XIII.

Строение и индивидуальность вновь синтезированных 7-замещенных хромонов IV, VII—XII подтверждены данными элементного анализа, ТСХ и спектроскопией ПМР (см. табл.).

Интересно было получить пептидные производные по 2-карбоксильной группе хромонов, поэтому мы попытались осуществить омыление сложноэфирной группы хромона III. Однако при кипячении хромона III в водно-спиртовой среде с эквивалентным количеством 5% NaOH омыления не происходило, а при кипячении с большим количеством щелочи хромон III размыкался до кетона Ia, о чем свидетельствует появление положительной реакции со спиртовым раствором хлорного железа. Аналогичным образом ведет себя хромон III и в водно-спиртовом растворе соды. Не происходит омыления сложноэфирной группы и при кипячении хромона III в водно-спиртовом растворе с двукратным количеством соляной кислоты в течение 6 ч. Учитывая результаты работы [9], мы нагревали хромон IV в концентрированной соляной кислоте. После кристаллизации из этилацетата и диметилформамида выпавшего из реакционной среды продукта, последний был идентифицирован как незамещенный по положению 2 хромон VI, т. е. произошло не омыление сложноэфирной группы, а полное декарбоксилирование. Подтверждением структуры полученного соединения могут служить идентичность его ИК и ПМР спектров со спектрами базового хромона VI, их одинаковые R_f на пластинках ТСХ и отсутствие депрессии при измерении температуры плавления смешанной пробы.

Характеристики 3-(2-бензтиазолил)хромонов III—XIII, XVI, XVIII

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Спектр ПМР, δ, м. д.*						Выход, %
			Протоны хромонового цикла					Протоны бензтиазола	
			2-R	5-H	6-Alk	7-R	8-R		
III	C ₂₂ H ₁₉ NO ₅ S	245...247	4,47 1,24	7,92	0,93; 1,64; 2,65	11,31	7,02	8,20 (4-H); 7,52 (5-, 6-H); 8,00 (7-H)	75
IV	C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ S	167...168	3,04	8,19	0,97; 1,68; 2,64	2,39	7,29	8,02 (4-, 7-H); 7,44 (5-, 6-H)	87
V	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ S	278...279	2,97	7,82	0,91; 1,59; 2,61	10,95	6,91	8,07 (4-, 7-H); 7,47 (5-, 6-H)	70
VIa	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃ S	280...282	9,33	7,90	0,94; 1,63; 2,64	11,11	6,99	8,18 (4-H); 7,42 (5-H); 7,62 (6-H); 8,03 (7-H)	98
VIб	C ₂₂ H ₂₁ NO ₃ S	267...268	9,33	7,90	0,94; 1,65; 2,65	11,05	7,00	8,15 (4-H); 7,48 (5-, 6-H); 8,03 (7-H)	97
VII	C ₂₂ H ₁₆ F ₃ NO ₄ S	108...110	—	8,13	0,97; 1,68; 2,66	2,40	7,45	8,05 (4-, 7-H); 7,50 (5-, 6-H)	85
VIII	C ₂₄ H ₂₁ NO ₆ S	165...168	4,51 1,34	8,20	0,97; 1,70; 2,65	2,39	7,39	7,98 (4-, 7-H); 7,44 (5-, 6-H)	80
IX	C ₂₁ H ₁₇ NO ₄ S	220...222	9,25	8,25	0,98; 1,69; 2,65	2,39	7,37	8,01 (4-, 7-H); 7,45 (5-, 6-H)	72
X	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ S	202...204	9,19	8,08	0,97; 1,67; 2,63	3,94	6,89	7,97 (4-, 7-H); 7,45 (5-, 6-H)	80
XI	C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ S	225...226	9,20	8,14	0,99; 1,68; 2,77	3,84 4,77	6,78	8,02 (4-, 7-H); 7,44 (5-, 6-H)	78
XII	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₆ S	165	9,20	8,25	0,98; 1,60; 2,70	*2	7,38	8,01 (4-H); 7,46 (5-, 6-H); 8,01 (7-H)	56
XIII	C ₂₅ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	286	9,47	8,14	0,92; 1,61; 2,71	*3	7,60	8,14 (4-, 7-H); 7,50 (5-, 6-H)	95
XVI	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	308...310	9,46 10,87	7,83	0,93; 1,61; 2,65	3,95	6,96	8,01 (4-, 7-H); 7,42 (5-, 6-H)	90
XVIIIa	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	125...126	9,21	7,80	0,92; 1,60; 2,57	8,77	4,08 2,46	8,05 (4-, 7-H); 7,47 (5-, 6-H)	77
XVIIIб	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	137...138	9,16	7,75	0,83; 1,26; 1,49; 2,41	10,48	4,04 2,41	8,13 (4-H); 7,43 (5-, 6-H); 7,98 (7-H)	70

* Спектры ПМР соединений III, V, VIa,б, XII, XIII, XVI измерены в ДМСО-D₆, а соединений IV, VII—XI — в CDCl₃.

*2 (CH₃)₃C—O—CO—NH—(CH₂)₅COO— 1,46; 4,52; 2,65; 1,70; 3,17.

*3 H₃N⁺—(CH₂)₅COO— 8,00; 2,71; 1,61; 2,71.

Нами было исследовано также взаимодействие 7-метоксихромона X с бифункциональными нуклеофильными реагентами. Под влиянием гидразингидрата и аминоганидина 7-метоксихромон X рециклизуется в производное пиразола XIV и пиримидина XV. Строение этих продуктов подтверждено химическими реакциями и спектральными данными. Пиразол XIV и пиримидин XV растворяются в водных растворах щелочей и дают положительную реакцию с хлорным железом, что указывает на наличие в их молекулах свободной гидроксильной группы, расположенной вблизи атома азота пиразольного или пиримидинового циклов. О протекании реакции с раскрытием пиринового цикла свидетельствуют диамагнитные сдвиги около 1 м. д. протона 6-Н фенольного фрагмента пиразола и пиримидина по сравнению с соответствующим сигналом в исходном соединении X. В спектре ПМР пиразола XIV протоны групп OH и NH обнаруживаются в виде уширенного синглета при 9,7 и 13,2 соответственно, а в спектре ПМР пиримидина XV группа 2-OH наблюдается в виде синглета при 10,2, а аминогруппа — в виде двухпротонного уширенного синглета при 7,3 м. д.

В реакции с гидросиламином хромон X претерпевает двукратную рециклизацию, завершающуюся образованием 2-аминохромона XVI. Строение последнего согласуется с данными спектроскопии ПМР. Аминогруппа обнаруживается двумя сигналами при 9,5 и 10,9 м. д., что указывает на ее участие в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом азота бензтиазольного ядра. Химический сдвиг протона 5-Н хромонового цикла наблюдается в той же области, что и у исходного соединения, и свидетельствует о сохранении пириновой структуры в соединении XVI. В пользу аминохромоновой структуры свидетельствуют и данные ИК спектроскопии ($\nu_{C=O}$ 1645, ν_{NH_2} 3235, 3065 cm^{-1}). Атом азота аминогруппы в спектре ^{15}N ЯМР (в нитрометане) проявляется в виде триплета при 95,04 м. д. с $J_{N,H}$ 90,33 Гц.

2-Аминохромон XVI под действием гидразингидрата рециклизуется в 5-аминопиразол XVII, образующий со спиртовым раствором хлорного железа комплекс сине-зеленого цвета. В спектре ПМР этого соединения обнаружены сигналы, относящиеся к протонам гидроксильной и аминогруппы, 1-Н протону пиразольного цикла, подтверждающие пиразольную структуру продукта рециклизации. В спектре ^{15}N ЯМР соединения XVII атом азота аминогруппы обнаруживается при 50,8 м. д. в виде триплета с $J_{N,H}$ 82,4 Гц.

Электрофильное замещение в ряду бензтиазольных аналогов изофлавонов было изучено на примере реакции аминометилирования. Реакция хромонов VIa, б с бисдиметиламинометаном в среде диоксана при нагревании приводит к образованию оснований Манниха XVIIIa, б. Диметиламинометильная группа вступает в положение 8 хромонового цикла, о чем свидетельствует исчезновение в спектре ПМР сигнала протона 8-Н хромонового цикла и появление сигналов, соответствующих метиленовым протонам и протонам диметиламиногруппы. При пропускании сухого хлористого водорода в раствор хромона XVIIIa в сухом хлороформе выделяется осадок соответствующего хлоргидрата XIX, состав которого подтвержден данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюенты — смеси хлороформа—метанола, бензола—этанола (9 : 1), а для оснований Манниха — этилацетат. Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на приборах Bruker WP-100SY, Bruker CXP-200 относительно ТМС (внутренний стандарт), а ЯМР ^{15}N — на приборе Bruker CXP-200 относительно нитрометана (внешний стандарт). ИК спектры определены в таблетках бромида калия на приборе Pye Unicam SP-3-300.

Данные элементного анализа новых соединений на S, N и Cl соответствуют расчетным.

α -(2-Бензтиазолил)-2,4-дигидрокси-5-пропилацетофенон (Ia, $C_{18}H_{17}NO_3S$). Через смесь 8,7 г (50 ммоль) 2-бензтиазолилацетонитрила и 8,8 г (51 ммоль) 4-пропилрезорцина в 80 мл эфира трехфтористого бора при перемешивании и нагревании до 60 °С в течение 10...12 ч пропускают сухой хлористый водород. Затем реакционную смесь вносят в 500 мл горячей воды, кипятят

1,5 ч и нейтрализуют раствором щелочи до pH 7. После охлаждения осадок фильтруют и хорошо промывают водой. Выход сырого продукта 17 г. Очистку производят переосаждением из щелочного раствора и кристаллизацией из спирта. Выход 12 г (73%). Желтоватые кристаллы с $T_{пл}$ 175 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): протоны фенольной части: 12,08 (2-OH); 6,28 (3-H); 8,5 (4-OH); 0,95; 1,58; 2,53 (5-C₃H₇); 7,60 (6-H); 4,73 (-CH₂-); протоны бензтиазола: 8,01 (4-H); 7,44 (5-, 6-H); 7,89 м. д. (7-H). Спектр ПМР (DMCO-D₆): протоны фенольной части для кетонной формы: 11,92 (2-OH); 6,37 (3-H); 10,69 (4-OH); 0,92; 1,55; 2,47 (5-C₃H₇); 7,82 (6-H); 4,94 (-CH₂-); протоны фенольной части для енольной формы: 12,57 (2-OH); 6,27 (3-H); 10,00 (4-OH); 7,34 (6-H); 13,91; 6,71 (-C(OH)=CH-); протоны бензтиазола: 7,9 (4-, 7-H); 7,35 м. д. (5-, 6-H). ИК спектр, $\nu_{C=O}$ 1643, ν_{OH} 3060, 3400 cm^{-1} .

α -(2-Бензтиазолил)-2,4-дигидрокси-5-гексилпетофенон (Iб, C₂₁H₂₃NO₃S). Получен аналогично соединению Ia из 8,7 г (50 ммоль) 2-бензтиазолилацетонитрила и 10,1 г (51 ммоль) 4-гексилрезорцина. Желтоватые кристаллы с $T_{пл}$ 154...156 °С. Выход 5,5 г (30%). Спектр ПМР (DMCO-D₆): протоны фенольной части для кетонной формы: 11,90 (2-OH); 6,36 (3-H); 10,68 (4-OH); 0,92; 1,34; 2,50 (5-C₆H₁₃); 7,80 (6-H); 4,92 (-CH₂); протоны фенольной части для енольной формы: 12,57 (2-OH); 6,25 (3-H); 9,99 (4-OH); 0,90; 1,34; 1,52; 2,59 (5-C₆H₁₃); 7,30 (6-H); 13,87; 6,68 (-C(OH)=CH-); протоны бензтиазола: 7,9 (4-, 7-H); 7,35 м. д. (5-, 6-H).

2-Трифторметил-3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-гидроксихромон (II). К раствору 3,27 г (10 ммоль) кетона Ia в минимальном объеме пиридина при охлаждении прибавляют по каплям 2,8 мл (20 ммоль) трифторуксусного ангидрида. После 48 ч стояния при комнатной температуре реакционную смесь выливают в 100 мл воды, отфильтровывают выпавший осадок. Соединение идентифицировано в виде ацетильного производного VII.

2-Этоксикарбонил-3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-гидроксихромон (III). Получен аналогично соединению II из 10 ммоль кетона Ia и 20 ммоль этоксалилхлорида и очищен кристаллизацией из спирта.

2-Метил-3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-ацетоксихромон (IV). К раствору 6,54 г (20 ммоль) кетона Ia в минимальном количестве абсолютного пиридина прибавляют 10,2 г (100 ммоль) уксусного ангидрида и оставляют реакционную смесь на ночь при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и кристаллизуют из гексана.

2-Метил-3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-гидроксихромон (V). К раствору 1,9 г (4,8 ммоль) соединения IV в 50 мл спирта прибавляют 4 мл 5% раствора едкого натра. Спустя несколько секунд кипящий раствор разбавляют водой, кипятят его 5 мин и нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до pH 7, отфильтровывают выпавший осадок и кристаллизуют из спирта.

3-(2-Бензтиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромоны (VIa,б). Смесь 10 ммоль кетона Ia или Iб и 10 мл уксусно-муравьиного ангидрида непродолжительное время перемешивают, а затем нагревают при 80...100 °С в течение 1...1,5 ч, после охлаждения реакционной смеси осадок фильтруют и промывают холодным спиртом. Соединение VIa кристаллизуют из пропилового спирта, а VIб — из спирта.

3-(2-Бензтиазолил)-6-пропил-7-ацетоксихромоны (VII, VIII, IV, IX). К раствору 1 ммоль соответствующего 7-гидроксихромоны в минимальном количестве пиридина прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и оставляют реакционную смесь на сутки при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавший осадок, промывают холодным спиртом и кристаллизуют из гексана (VII), из уксусного ангидрида (VIII, IX).

3-(2-Бензтиазолил)-6-пропил-7-алкоксихромоны (X, XI). К горячей смеси 3,37 г (10 ммоль) 7-гидроксихромоны VIa и 4,1 г (30 ммоль) поташа в абсолютном диоксане добавляют по каплям 1,14 мл (12 ммоль) диметилсульфата или 1,33 мл (12 ммоль) метилового эфира монобромуксусной кислоты и кипятят 4...10 ч, фильтруют горячий раствор от неорганического осадка, отгоняют растворитель и кристаллизуют соединения X из этилацетата, а XI — из ДМФА.

3-(2-Бензтиазолил)-6-пропил-7-О-(N-третбутилоксикарбонил-6-аминокапроил)хромон (XII). К раствору 2,3 г (10 ммоль) N-третбутилоксикарбонил-6-аминокапроновой кислоты в 20 мл тетрагидрофурана, охлажденному до 0 °С, прибавляют 1 г (0,5 ммоль) дициклогексилкарбодимида. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 0 °С. Выпавшую дициклогексимочевину отфильтровывают, к фильтрату добавляют 1,3 г (4 ммоль) хромона VI и 12 мг (0,01 ммоль) N,N-диметиламинопиридина. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре 2 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 300 мл этилацетата и последовательно промывают 50 мл воды, насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 50 мл), 50 мл воды, насыщенным раствором хлористого натрия (2 × 50 мл). Органическую фазу сушат безводным

сульфатом магния, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из метанола.

Хлоргидрат 3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-О-(6-аминокапроил)оксихромона (XIII). Суспензию 1 г соединения XII в 50 мл эфира, насыщенного хлористым водородом, перемешивают 1 ч, осадок отфильтровывают. Очищают переосаждением эфиром из метанольного раствора.

3-(2-Гидрокси-4-метокси-5-пропилфенил)-4-(2-бензтиазолил)пиразол (XIV, $C_{20}H_{19}N_3O_2S$). К раствору 0,7 г (2 ммоль) хромона X в 25 мл спирта добавляют 12 мл 2 н. спиртового раствора гидразингидрата и кипятят реакционную смесь 5...10 мин. Появляется желтая окраска, исчезающая в конце реакции. После разбавления раствора водой осадок отфильтровывают и кристаллизуют из спирта. Выход 0,5 г (90%). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 247 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): протоны фенольной части: 9,72 (2-OH); 6,59 (3-H); 3,81 (4-OCH₃); 0,87; 1,52; 2,45 (5-C₃H₇); 7,06 (6-H); протоны пиразола: 13,2 (N-H); 8,13 (5-H); протоны бензтиазола: 7,92 (4-, 7-H); 7,29 (5-H); 7,44 м.д. (6-H).

2-Амино-4-(2-гидрокси-4-метокси-5-пропилфенил)-5-(2-бензтиазолил)пиримидин (XV, $C_{21}H_{20}N_4O_2S$). К раствору 0,92 г (0,04 моль) натрия в 50 мл абсолютного спирта прибавляют 1,91 г (0,02 моль) гидрохлорида гуанидина и через 5 мин фильтруют от осадка хлорида натрия. К полученному фильтрату добавляют 3,5 г (0,01 моль) хромона X и кипятят реакционную смесь 20 ч. Сухой остаток после испарения в вакууме спирта растворяют в 100 мл холодной воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6. Выпавший продукт отфильтровывают и кристаллизуют из спирта. Выход 2,9 г (75%). Желтоватые кристаллы с $T_{пл}$ 236...238 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): протоны фенольной части: 10,17 (2-OH); 6,42 (3-H); 3,77 (4-OCH₃); 0,87; 1,53; 2,45 (5-C₃H₇); 6,95 (6-H); протоны пиримидинового цикла: 7,30 (2-NH₂); 8,85 (6-H); протоны бензтиазола: 7,95 (4-, 7-H); 7,39 м.д. (5-, 6-H).

2-Амино-3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-метоксихромон (XVI). Смесь 0,35 г (1 ммоль) хромона X, 0,2 г (3 ммоль) солянокислого гидроксилamina и 2 мл абсолютного пиридина нагревают при 110...120 °С 3 ч. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диметилформамида.

3-(2-Гидрокси-4-метокси-5-пропилфенил)-4-(2-бензтиазолил)-5-аминопиразол (XVII, $C_{20}H_{20}N_4O_2S$) получен аналогично соединению XIV из 0,73 г (2 ммоль) хромона XVI в спирте и 12 мл 2 н. спиртового раствора гидразингидрата кипячением 5...10 мин и очищен кристаллизацией из спирта. Выход 0,58 г (78%). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 236...238 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): протоны фенольной части: 9,46 (2-OH); 6,58 (3-H); 3,81 (4-OCH₃); 0,88; 1,53; 2,46 (5-C₃H₇); 6,94 (6-H); протоны пиразола: 12,03 (N-H); 5,7 (5-NH₂); протоны бензтиазола: 7,85 (4-H); 7,32 (5-, 6-H); 7,85 м.д. (7-H).

3-(2-Бензтиазолил)-6-алкил-7-гидрокси-8-диметиламинометилхромоны (XVIIIa, б). Смесь 5 ммоль соответствующего хромона VIa или VIб и 2,5 мл бисдиметиламинометана в 25 мл абсолютного диоксана кипятят 1,5...2 ч. Диоксан и избыток амина отгоняют при уменьшенном давлении и кристаллизуют XVIIIa из гексана, а XVIIIб — из спирта.

Хлоргидрат 3-(2-бензтиазолил)-6-пропил-7-гидрокси-8-диметиламинометилхромона (XIX). Основание Манниха XVIIIa растворяют в сухом хлороформе и пропускают сухой HCl до прекращения образования осадка. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход количественный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туров А. В., Цао Л., Айтмамбетов А., Хиля В. П. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1631.
2. Горбуленко Н. В., Голубушина Г. М., Купчевская И. П., Хиля В. П. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1978. — № 7. — С. 623.
3. Горбуленко Н. В., Хиля В. П., Колотуша Н. В., Шевченко Н. В. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1990. — № 11. — С. 34.
4. Горбуленко Н. В., Кирпа С. А., Хиля В. П. // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 29.
5. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Соколова Т. Н. // ХГС. — 1975. — № 12. — С. 1593.
6. А. с. 1333674 (СССР) / Хиля В. П., Пивоваренко В. Г., Горбуленко Н. В. // Б. И. — 1987. — № 32.
7. Пивоваренко В. Г., Хиля В. П., Бабичев Ф. С. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1985. — № 4. — С. 59.
8. Пивоваренко В. Г., Горбуленко Н. В. // Укр. республ. конф. по орг. химии, 29 сент.—2 окт. 1986. — Ужгород, 1986. — С. 146.
9. Cozzi P., Pillan A. // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 441.