

Т. В. Шокол*, О. А. Лозинский, Т. М. Ткачук, Т. А. Воловненко,
В. П. Хиля

**ФУРИЛЬНЫЕ АНАЛОГИ α -ПИРОНО[2,3-*f*]ИЗОФЛАВОНОВ
С АЗОЛЬНЫМ ЗАМЕСТИЛЕМ В α -ПИРОНОВОМ ЯДРЕ**

Конденсацией 7-гидрокси-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)-8-формилхромонов с 2-азагетарилацетонитрилами синтезированы соответствующие 9-азолил-8-имино-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4-оны, кислотный гидролиз которых привёл к фурильным аналогам 9-азолил- α -пирено[2,3-*f*]изофлавонов.

Ключевые слова: 2-азолилацетонитрилы, 9-азолил-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4-оны, 7-гидрокси-8-формилхромоны, α -пирено[2,3-*f*]хромоны, конденсация.

Система пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диона является основой природных соединений клаузенидина [1, 2] и каломеланола D [3, 4], входит в состав пиридилхромонового алкалоида шуманиофитина, выделенного из корней и коры *Schumanniophytion magnificum* и *S. problematicum* [5–7].

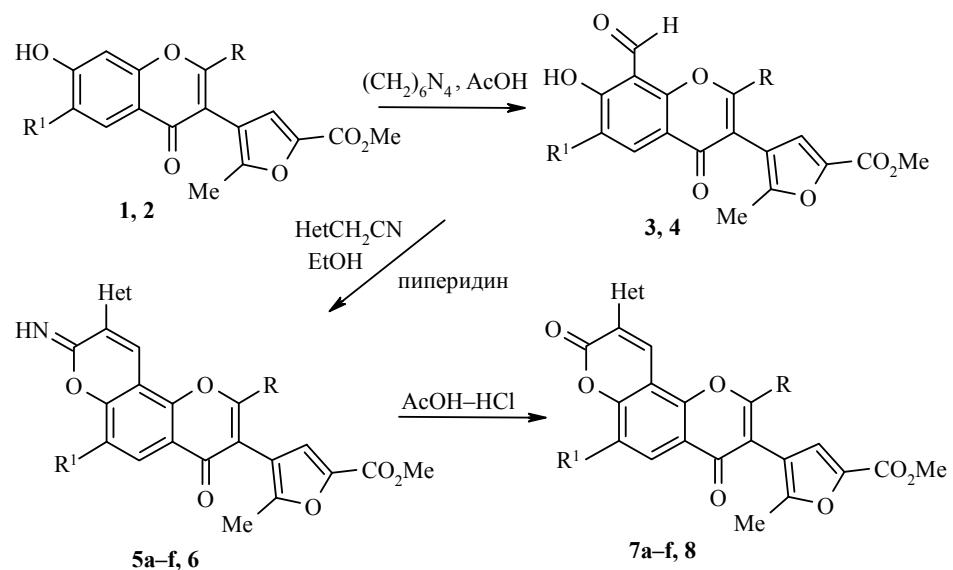
Известно, что α -пирено[2,3-*f*]флавоны и изофлавоны проявляют бактерицидную активность [8]. Такая же активность найдена и для 2-гетарил-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионов, в том числе для фурильных аналогов α -пирено[2,3-*f*]флавонов [9], что обуславливает интерес к синтезу гетероциклических производных данной системы.

Продолжая наши исследования в области гетероциклических аналогов изофлавонов [10] и комплексных флавоноидов [11, 12], в настоящей работе мы синтезировали фурильные аналоги α -пирено[2,3-*f*]изофлавонов, содержащие азольные заместители в положении 9 молекулы.

В качестве исходных соединений использовались 7-гидрокси-3-фурилхромоны **1** и **2**, которые формилировались гексаметилентетрамином в уксусной кислоте по реакции Даффа. Образование соответствующих 8-формилзамещённых продуктов **3** и **4** (табл. 1) подтверждается отсутствием в спектрах ЯМР ^1H этих соединений, записанных в DMSO-d_6 , синглета протона H-8 при 6.79 м. д., характерного для исходных хромонов **1** и **2** (табл. 2). Синглет протона формильной группы находится в области 10.48–10.52 м. д., а сигнал протона группы OH сдвинут относительно аналогичного сигнала соединений **1**, **2** почти на 2 м. д. в слабое поле вследствие образования внутримолекулярной водородной связи хелатного типа. Подтверждением хелатной структуры соединений **3** и **4** являются их красно-коричневое окрашивание спиртовым раствором хлорида железа(III) [13, 14] и наличие широкой полосы при 3080–3090 cm^{-1} в их ИК спектрах.

Ранее для построения системы α -пирено[2,3-*f*]изофлавона исходные 7-

гидрокси-8-формилизофлавоны вводили в реакцию Перкина в жестких условиях [8, 15]. 9-Азагетарилпроизводные этой системы были получены нами в мягких условиях реакции Кневенагеля при взаимодействии 7-гидрокси-8-формилизофлавонов с 2-азагетарилацетонитрилами в ДМФА с последующим кислотным гидролизом "одноколбовым" методом [11]. В настоящей работе конденсация соединений **3** и **4** с 2-цианметильными производными азолов (4-метил-1,3-тиазола, 4-(4-метилфенил)-1,3-тиазола, 4-(4-бромфенил)-1,3-тиазола, бензотиазола, 5-фенил-1,3,4-тиадиазола и 1-метилбензимидазола) была осуществлена в ещё более мягких условиях – в спирте в присутствии каталитических количеств пиперидина, что позволило выделить промежуточные 9-азолил-8-имино-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4-оны **5a–f**, **6**. Попытка провести гидролиз иминогруппы аналогично производным изофлавонов [11] не привела к желаемым результатам. При кипячении суспензии соединения **6** в смеси ДМФА – 3% водная H₂SO₄ в течение 5 ч гидролиз прошёл лишь наполовину, через 27 ч – на 70%.



1,3,5,7 R = R¹ = H; **2,4,6,8** R = CF₃, R¹ = Me;

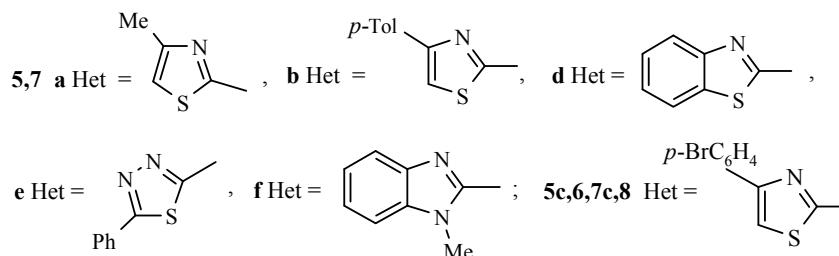


Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N	S		
3	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	61.90 62.20	3.89 3.68	—	—	189–190	56
4	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ O ₇	64.01 64.04	4.50 4.53	—	—	201–202	77
5a	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	61.37 61.60	3.72 3.60	6.12 6.25	7.23 7.15	263–264	76
5b	C ₂₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	66.16 66.40	3.84 3.84	5.38 5.34	6.14 6.11	250–251	73
5c	C ₂₈ H ₁₇ BrN ₂ O ₆ S	56.83 57.06	2.89 2.91	4.91 4.75	5.49 5.44	261–262	83
5d	C ₂₆ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	64.18 64.46	3.35 3.33	6.03 5.78	6.44 6.62	285–290 (разл.)	70
5e	C ₂₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	63.41 63.40	3.38 3.35	8.19 8.21	6.28 6.27	250–255 (разл.)	75
5f	C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₆	67.66 67.36	4.09 3.98	8.52 8.73	—	269–270	58
6	C ₃₀ H ₁₈ BrF ₃ N ₂ O ₆ S	— —	4.24 4.17	4.79 4.78	—	>300	85
7a	C ₂₃ H ₁₅ NO ₇ S	61.24 61.47	3.37 3.36	3.24 3.12	6.92 7.13	>300	82
7b	C ₂₉ H ₁₉ NO ₇ S	66.11 66.28	3.57 3.64	2.46 2.67	6.21 6.10	278–279	73
7c	C ₂₈ H ₁₆ BrNO ₇ S	56.73 56.96	2.74 2.73	2.34 2.37	5.53 5.43	>300	80
7d	C ₂₆ H ₁₅ NO ₇ S	64.07 64.33	3.12 3.11	2.78 2.89	6.54 6.60	>300	66
7e	C ₂₇ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	62.99 63.28	3.13 3.15	5.68 5.47	6.19 6.26	>300	67
7f	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ O ₇	66.93 67.22	4.06 3.76	5.80 5.81	—	>300	67
8	C ₃₀ H ₁₇ BrF ₃ NO ₇ S	— —	2.15 2.08	4.89 4.77	—	>300	67

Хроматографически чистые 9-азолил-3-(2-метил-5-метоксикарбонил-фуран-3-ил)-4H,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы **7a–f**, **8** были получены с высокими выходами при кипячении соответствующих 8-иминопроизводных **5a–f**, **6** в смеси уксусной и 36% соляной кислот в течение 5–10 мин.

8-Иминопроизводные **5a–f**, **6** и продукты их гидролиза **7a–f**, **8** – высокоплавкие, плохо растворимые в органических растворителях вещества, обладающие голубой флуоресценцией в УФ свете. В спектрах ЯМР ¹H этих соединений, записанных в CF₃CO₂D, наблюдается одинаковый набор сигналов протонов хромонового, фуранового и азольного фрагментов молекул, а также слабопольный характеристичный синглет протона H-10. Для 8-иминопроизводных **5a–f**, **6** этот сигнал находится в области 9.32–9.53 м. д., а для α -пирано[2,3-*f*]хромонов **7a–f**, **8**

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*	
		1	2
3	3090 (CHO...HO), 1710 (C=O сл. эф.), 1645 (C=O)	[2.43 (3H, с, 2'-CH ₃); 3.83 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.07 (1H, д, J = 8.8, H-6); 7.34 (1H, с, H-4'); 8.24 (1H, д, J = 8.8, H-5); 8.42 (1H, с, H-2); 10.52 (1H, с, CHO); 12.25 (1H, с, OH)]	
4	3080 (CHO...HO), 1740 (C=O сл. эф.), 1660, 1630 (C=O)	[2.26 (3H, с, 6-CH ₃); 2.34 (3H, с, 2'-CH ₃); 3.83 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.08 (1H, с, H-4'); 8.11 (1H, с, H-5); 10.48 (1H, с, CHO); 12.77 (1H, с, OH)]	
5a	3250 (=N-H), 1740 (C=O сл. эф.), 1650 (C=O _γ)	2.45 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.69 (3H, с, 4''-CH ₃); 4.07 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.48 (1H, с, H-4'); 7.57 (1H, с, H-5''); 7.87 (1H, д, J = 9.2, H-6); 8.45 (1H, с, H-2); 8.91 (1H, д, J = 9.2, H-5); 9.32 (1H, с, H-10) [2.48 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.52 (с, 4''-CH ₃ , ДМСО); 3.86 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.34 (2H, м, H-4',6); 7.40 (1H, с, H-5''); 8.20 (1H, д, J = 8.8, H-5); 8.59 (1H, с, H-2); 8.82 (1H, с, H-10); 9.14 (1H, с, NH)]	3
5b	3300 (=N-H), 1720 (C=O сл. эф.), 1640 (C=O _γ)	2.42 (3H, с, 4''-CH ₃); 2.46 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.07 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.35 (2H, д, J = 8.0, <i>m</i> -H Tol); 7.49 (1H, с, H-4'); 7.76 (2H, д, J = 8.0, <i>o</i> -H Tol); 7.89 (1H, д, J = 9.2, H-6); 7.90 (1H, с, H-5''); 8.49 (1H, с, H-2); 8.90 (1H, д, J = 9.2, H-5); 9.37 (1H, с, H-10)	
5c	3300 (=N-H), 1720 (C=O сл. эф.), 1640 (C=O _γ)	2.49 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.10 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.52 (1H, с, H-4'); 7.64 (2H, д, J = 8.0, <i>m</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.78 (2H, д, J = 8.0, <i>o</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.91 (1H, д, J = 8.8, H-6); 7.97 (1H, с, H-5''); 8.52 (1H, с, H-2); 8.92 (1H, д, J = 8.8, H-5); 9.38 (1H, с, H-10)	
5d	3280 (=N-H), 1710 (C=O сл. эф.), 1650 (C=O _γ)	2.49 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.10 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.52 (1H, с, H-4'); 7.69–7.77 (2H, м, H-5'',6''); 7.92 (1H, д, J = 9.2, H-6); 8.11 (1H, д, J = 7.6, H-7''); 8.25 (1H, д, J = 7.6, H-4''); 8.53 (1H, с, H-2); 8.94 (1H, д, J = 9.2, H-5); 9.46 (1H, с, H-10)	
5e	3290 (=N-H), 1710 (C=O сл. эф.), 1655 (C=O _γ)	2.48 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.09 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.50 (1H, с, H-4'); 7.69 (2H, т, J = 7.6, <i>m</i> -H Ph); 7.80 (1H, т, J = 7.6, <i>p</i> -H Ph); 7.94 (1H, д, J = 9.0, H-6); 8.07 (2H, д, J = 7.6, <i>o</i> -H Ph); 8.50 (1H, с, H-2); 9.00 (1H, д, J = 9.0, H-5); 9.53 (1H, с, H-10)	
5f	3300 (=N-H), 1705 (C=O сл. эф.), 1650 (C=O _γ)	2.45 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.08 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 4.28 (3H, с, NCH ₃); 7.48 (1H, с, H-4'); 7.76 (1H, д, J = 8.8, H-6); 7.87–7.97 (4H, м, H-4'',5'',6'',7''); 8.40 (1H, с, H-2); 8.86 (1H, д, J = 8.8, H-5); 9.26 (1H, с, H-10)	
6	3325 (=N-H), 1725 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O _γ)	2.35 (3H, с, 6-CH ₃); 2.81 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.12 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.37 (1H, с, H-4'); 7.68 (2H, д, J = 8.4, <i>m</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.79 (2H, д, J = 8.4, <i>o</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.98 (1H, с, H-5''); 8.70 (1H, с, H-5); 9.32 (1H, с, H-10) [2.28 (3H, с, 6-CH ₃); 2.52 (с, 2'-CH ₃ , ДМСО); 3.84 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.12 (1H, с, H-4'); 7.61 (2H, д, J = 8.4, <i>m</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.98 (2H, д, J = 8.4, <i>o</i> -H C ₆ H ₄ Br); 8.03 (1H, с, H-5''); 8.25 (1H, с, H-5); 8.81 (1H, с, H-10); 9.34 (1H, с, NH)]	
7a	1740 (C=O _α), 1710 (C=O сл. эф.), 1660 (C=O _γ)	2.50 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.83 (3H, с, 4''-CH ₃); 4.12 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.52 (1H, с, H-4'); 7.79 (1H, д, J = 9.2, H-6); 7.82 (1H, с, H-5''); 8.48 (1H, с, H-2); 8.88 (1H, д, J = 9.2, H-5); 9.75 (1H, с, H-10)	

Окончание таблицы 2

1	2	3
7b	1725 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$ +сл. эф.), 1645 ($\text{C}=\text{O}_\gamma$)	2.48 (3H, с, 4'''-CH ₃); 2.50 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.09 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.49 (2H, д, $J = 8.0$, <i>m</i> -H Tol); 7.50 (1H, с, H-4'); 7.71 (2H, д, $J = 8.0$, <i>o</i> -H Tol); 7.77 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 8.13 (1H, с, H-5''); 8.45 (1H, с, H-2); 8.88 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 9.91 (1H, с, H-10)
7c	1730 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$ +сл. эф.), 1660 ($\text{C}=\text{O}_\gamma$)	2.48 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.09 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.51 (1H, с, H-4'); 7.72 (2H, д, $J = 8.0$, <i>m</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.77 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.83 (2H, д, $J = 8.0$, <i>o</i> -H C ₆ H ₄ Br); 8.21 (1H, с, H-5''); 8.46 (1H, с, H-2); 8.88 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 9.94 (1H, с, H-10)
7d	1740 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$ сл. эф.), 1650 ($\text{C}=\text{O}_\gamma$)	2.49 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.10 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.51 (1H, с, H-4'); 7.80 (1H, д, $J = 8.8$, H-6); 7.96 (1H, т, $J = 8.0$, H-6''); 8.04 (1H, т, $J = 8.0$, H-5''); 8.32 (1H, д, $J = 8.0$, H-7''); 8.42 (1H, д, $J = 8.0$, H-4''); 8.49 (1H, с, H-2); 8.92 (1H, д, $J = 8.8$, H-5); 9.89 (1H, с, H-10)
7e	1725 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$ +сл. эф.), 1645 ($\text{C}=\text{O}_\gamma$)	2.49 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.10 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.51 (1H, с, H-4'); 7.79–7.83 (3H, м, <i>m</i> -H Ph, H-6); 7.97 (1H, т, $J = 7.6$, <i>p</i> -H Ph); 8.19 (2H, д, $J = 7.6$, <i>o</i> -H Ph); 8.50 (1H, с, H-2); 8.87 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 9.90 (1H, с, H-10)
7f	1730 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$ +сл. эф.), 1645 ($\text{C}=\text{O}_\gamma$)	2.47 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.09 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 4.32 (3H, с, NCH ₃); 7.49 (1H, с, H-4'); 7.77 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.86–8.01 (4H, м, H-4'',5'',6'',7''); 8.43 (1H, с, H-2); 8.87 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 9.41 (1H, с, H-10)
8	1730 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$ +сл. эф.), 1640 ($\text{C}=\text{O}_\gamma$)	2.29 (3H, с, 6-CH ₃); 2.76 (3H, с, 2'-CH ₃); 4.09 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 7.35 (1H, с, H-4'); 7.66 (2H, д, $J = 8.4$, <i>m</i> -H C ₆ H ₄ Br); 7.83 (2H, д, $J = 8.4$, <i>o</i> -H C ₆ H ₄ Br); 8.39 (1H, с, H-5''); 8.68 (1H, с, H-5); 9.80 (1H, с, H-10)

* Спектры ЯМР ¹Н записаны в CF₃COOD, в квадратных скобках – записанные в ДМСО-d₆.

смещается на 0.5 м. д. в слабое поле. В спектрах ЯМР ¹Н иминопроизводных **5a** и **6**, записанных в ДМСО-d₆, синглет протона H-10 зарегистрирован при 8.81–8.82, а в более слабом поле при 9.14–9.34 м. д. наблюдается сигнал протона группы NH, исчезающий при добавлении D₂O.

Таким образом, в результате взаимодействия 7-гидрокси-8-формил-3-фурилхромонов с 2-азолилацетонитрилами синтезированы 8-имино-3-фурил-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромоны, кислотный гидролиз которых привёл к фурильному аналогу α -пирано[2,3-*f*]изофлавонов, содержащих азольный заместитель в α -пирановом ядре.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО-d₆ и CF₃CO₂D, внутренний стандарт ТМС. Чистота полученных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9:1.

7-Гидрокси-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)-8-формилхромен-4-оны 3, 4 (общая методика). Раствор 5 ммоль соответствующего 7-гидрокси-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)хромона **1**, **2** и **7** г (50 ммоль) гексаметилен- тетрамина в 20 мл уксусной кислоты выдерживают на кипящей водяной бане 12 ч, выливают в 24 мл смеси 36% HCl–H₂O, 1:1, кипятят 5 мин (продукт **4** не кипятят), разбавляют 40 мл воды и через несколько часов отфильтровывают выпавший осадок. Перекристаллизовывают из метанола.

9-Азолил-8-амино-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4-оны 5а–f, 6 (общая методика). К раствору 1 ммоль хромона **3** в 50 мл этанола или хромона **4** в 2 мл 2-пропанола добавляют 1 ммоль соответствующего 2-азолилацетонитрила и 3 капли пиперидина, выдерживают 24 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом.

9-Азолил-3-(2-метил-5-метоксикарбонилфуран-3-ил)-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы 7а–f, 8 (общая методика). Раствор 1 ммоль соответствующего пиранохромен-4-она **5а–f, 6** кипятят в смеси 5 мл уксусной и 1 мл 36% соляной кислот 5–10 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, метанолом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. S. Joshi, V. N. Kamat, *Tetrahedron Lett.*, **5767** (1966).
2. B. S. Joshi, V. N. Kamat, A. K. Saksena, *Tetrahedron*, **23**, 4785 (1967).
3. F. Asai, M. Iinuma, T. Tanaka, M. Mizuno, *Heterocycles*, **33**, 229 (1992).
4. M. Iinuma, T. Tanaka, F. Asai, *Phytochemistry*, **36**, 941 (1994).
5. E. Schlittler, U. Spitaler, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 2911 (1978).
6. P. J. Houghton, *Planta Medica*, **53**, № 3, 264 (1987).
7. T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **57**, 1593 (1992).
8. M. Vijaya Lakshmi, N. V. Subba Rao, *Curr. Sci.*, **42**, 19 (1973).
9. K. A. Thakar, N. R. Manjaramkar, *Indian J. Chem.*, **9**, 892 (1971).
10. Т. В. Шокол, Н. В. Горбуленко, Т. М. Ткачук, В. П. Хиля, *XTC*, 455 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 370 (2009)].
11. Т. В. Шокол, В. А. Туров, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, 544 (2006).
12. Т. В. Шокол, О. А. Лозинский, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 1361 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1089 (2009)].
13. S. Rangaswami, T. R. Seshadry, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **9A**, 7 (1939).
14. M. Krishnamurty, T. R. Seshadry, *J. Sci. Ind. Research*, **14B**, 258 (1955).
15. Y. Kawase, T. Sekiba, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **31**, 997 (1958).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01601, Украина
e-mail: shokol_tv@mail.univ.kiev.ua

Поступило 26.06.2009