

Т. В. Шокол\*, О. А. Лозинский, А. В. Туров, В. П. Хиля

### СИНТЕЗ 9-АЗОЛИЛ-3-(4-ФЕНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)-4Н,8Н-ПИРАНО[2,3-*f*]ХРОМЕН-4,8-ДИОНОВ

При взаимодействии 7-гидрокси-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-8-формил-6-этилхромена с 2-азолилацетонитрилами синтезированы 8-иминопирано[2,3-*f*]хромен-4-оны, кислотный гидролиз которых привел к пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионам, содержащим азагетероциклические заместители в положениях 3 и 9.

**Ключевые слова:** 2-азолилацетонитрилы, 7-гидрокси-8-формилхромены, пирано-[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы, конденсация.

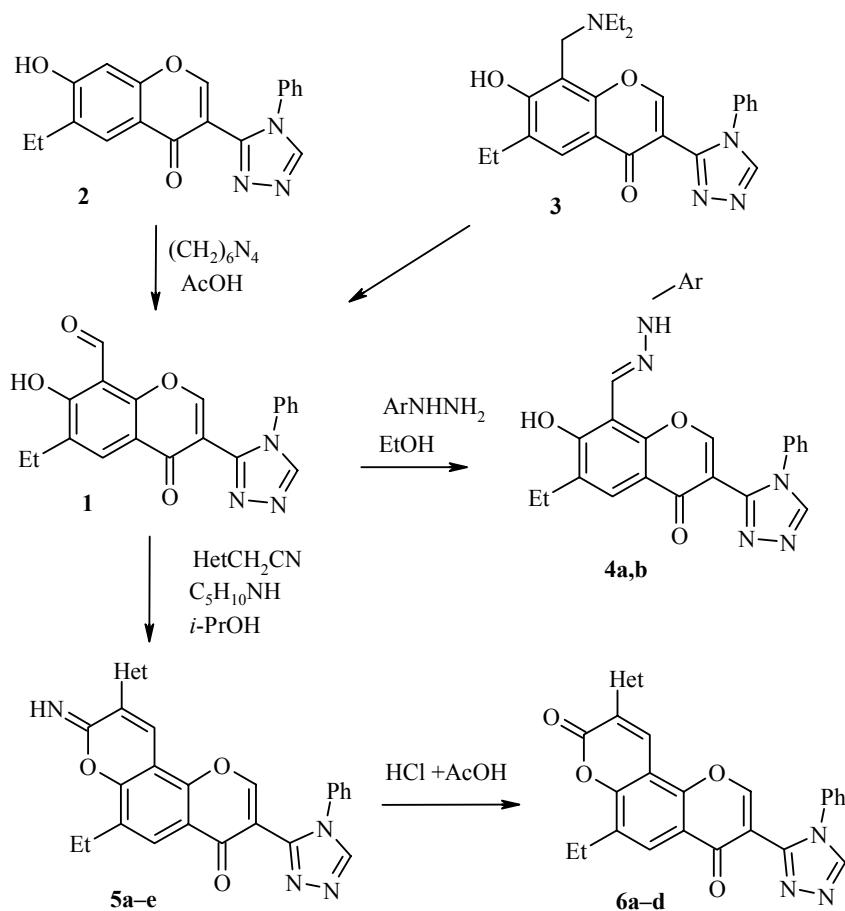
Система пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диона объединяет в себе фрагменты фармакофорных молекул кумарина и хромена. Известно, что 2- и 3-арил- и 2-гетарилпроизводные данной системы обладают бактерицидной активностью [1, 2]. Метильные производные предложены в качестве фото-реагентов для ДНК [3].

Система пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диона может быть получена исходя как из кумаринов путем достройки  $\gamma$ -пиронового цикла [1, 2, 4–6], так и из хроменов при аннелировании  $\alpha$ -пиронового ядра [1, 3, 7–13]. Гетарилзамещенные по второму положению пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы были получены первым путем: при конденсации *o*-гидроксиацетилкумаринов с гетариолхлоридами с последующей перегруппировкой и циклизацией [2, 5]; по девятому положению – получены нами вторым путем при взаимодействии 7-гидрокси-8-формилизофлавонов с гетарилацетонитрилами [13]. 3-Гетарилпроизводные данной системы неизвестны.

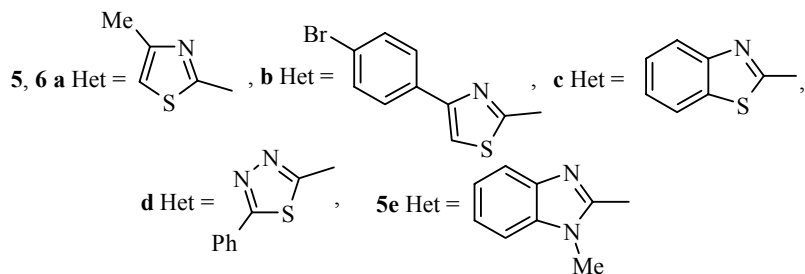
С целью расширения круга гетероциклических производных пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диона мы синтезировали продукты, содержащие азагетероциклические заместители в положениях 3 и 9.

В качестве исходного соединения нами был использован уже содержащий гетероцикл в положении 3 7-гидрокси-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-8-формил-6-этилхромон (**1**) [14], полученный двумя способами: при формилировании 7-гидрокси-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-этилхромена (**2**) по реакции Даффа и при кипячении соответствующего 8-диэтиламинотетильного производного **3** [15] в уксусной кислоте в присутствии гексаметилентетрамина.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **1**, записанном в ДМСО- $d_6$ , наблюдается синглет формильного протона при 10.54 м. д. и отсутствуют сигналы, характерные для исходных хроменов **2** (6.91 м. д. для Н-8) и **3** (сигналы группы  $\text{Et}_2\text{NCH}_2$ ). Сигнал группы 7-ОН смещается на 2 м. д. в слабое поле



**4 a** Ar = Ph; **b** Ar = 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;

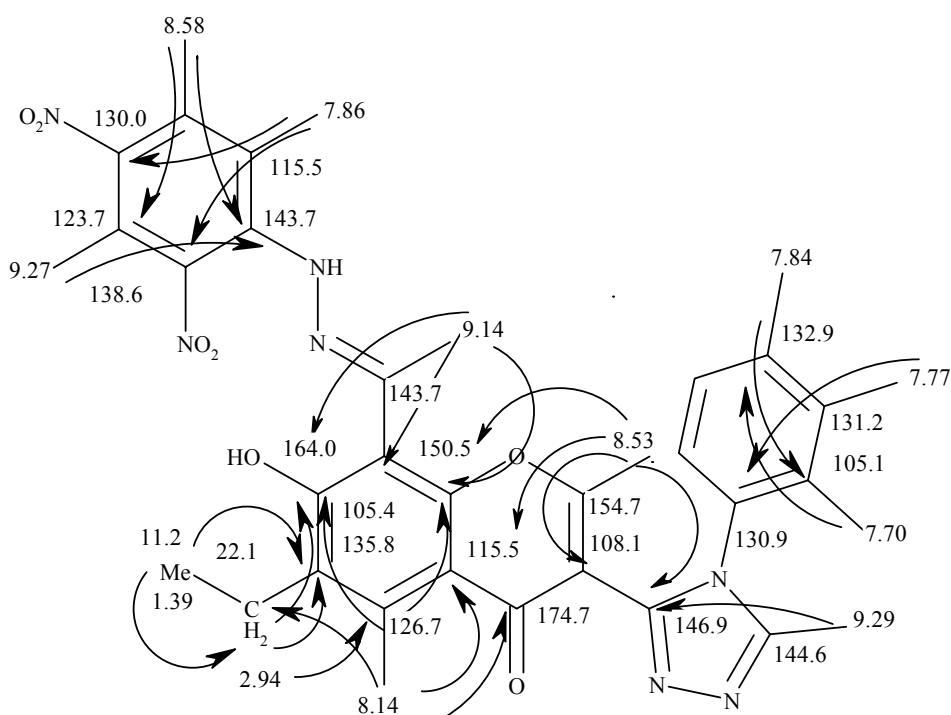


вследствие образования внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода формильной группы. Хелатная структура соединения **1** подтверждается его красно-коричневым окрашиванием со спиртовым раствором хлорного железа [7, 16] и наличием широкой полосы в области 3080–3150 см<sup>-1</sup> в ИК спектре. Валентные колебания С=О формильной группы и хромонового карбонила наблюдаются в виде интенсивной полосы при 1645 см<sup>-1</sup>.

При взаимодействии с арилгидразинами в спирте хромон **1** дает ярко-окрашенные высокоплавкие арилгидразоны **4a,b**, состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа и спектров ЯМР <sup>1</sup>H

(табл. 1, 2). Структура соединения **4b** дополнительно подтверждена результатами анализа спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPT, а также спектров HMQC и HMBC гетероядерных корреляций  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ . В спектре DEPT с полным редактированием по мультиплетности, как и ожидалось, имеются сигналы одной метильной, одной метиленовой групп, а также десяти неэквивалентных сигналов СН (два из них удвоенной интенсивности). Важнейшие из найденных в спектре HMBC корреляций показаны ниже стрелками. Этот результат совместно с анализом двухмерных гетероядерных корреляционных спектров позволил произвести полное отнесение сигналов атомов углерода. Протонированные атомы углерода отнесены на основании спектра HMQC. Таким образом, удалось сделать полные отнесения сигналов атомов углерода в спектре молекулы **4b**.

Для синтеза 3,9-диазолилпирано[2,3-f]хромен-4,8-дионов соединение **1** вводили в реакцию Кневенагеля с 2-цианометилпроизводными: 4-метил-1,3-тиазола, 4-(4-бромфенил)-1,3-тиазола, бензотиазола, 5-фенил-1,3,4-тиадиазола и 1-метилбензимидазола в присутствии каталитических количеств пиперидина. Проведение реакции в этаноле дало возможность выделить неизвестные ранее 8-иминопроизводные данной системы **5**.

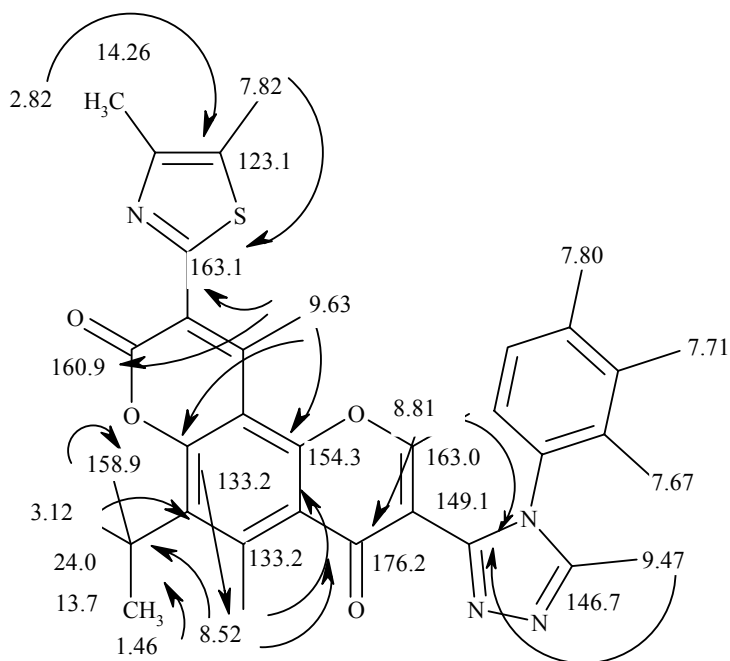


Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **4b**.

Стрелками показаны важнейшие корреляции HMBC, послужившие основанием для отнесения четвертичных атомов углерода. Значения химических сдвигов протонов и атомов углерода приведены около соответствующих атомов

Гидролиз иминов **5** в смеси соляной и уксусной кислот приводит к образованию 9-азолил-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионов **6**. Как иминопроизводные **5**, так и  $\alpha$ -пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы **6** являются высокоплавкими соединениями, обладающими голубой флуоресценцией в УФ свете.

Состав и строение соединений **5** и **6** подтверждаются данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектров (табл. 1, 2). В ИК спектрах  $\alpha$ -пирано[2,3-*f*]хромонов **6** наряду с сильной полосой валентных колебаний C=O хромонового карбонила при 1650–1665 см<sup>-1</sup>, характерной и для иминопроизводных **5**, появляется еще одна сильная полоса лактонного карбонила при 1720–1730 см<sup>-1</sup>, что соответствует ранее полученным результатам [2, 11, 13]. Для спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **6**, записанных в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, характерен тот же набор сигналов протонов хромоновой, триазольной и азагетероциклической частей молекул, что и для иминопроизводных **5**, однако синглеты наиболее слабopольных протонов H-10 смещаются на 0.2–0.3 м. д. в слабое поле. Для подтверждения строения соединения **6a** мы, как и в случае продукта **4b**, провели анализ спектра ЯМР <sup>13</sup>C DEPT, а также гетероядерных корреляционных спектров HMQC и HMBC. В спектре DEPT с полным редактированием по мультиплетности, как и ожидалось, имеются сигналы метиленовой, двух метильных групп и восьми неэквивалентных сигналов ароматических фрагментов CH (два из них удвоенной интенсивности).



Отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединения **6a**. Важнейшие из найденных в спектре HMBC корреляций показаны стрелками, значения химических сдвигов протонов и атомов углерода приведены ниже около соответствующих атомов

Т а б л и ц а 1

**Характеристики соединений 1, 4–6**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		N	S		
<b>1</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>11.68</u> 11.63	–	243	–*
<b>4a</b>	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<u>15.53</u> 15.51	–	278	62
<b>4b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	<u>18.00</u> 18.11	–	> 300	74
<b>5a</b>	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>14.67</u> 14.55	<u>6.49</u> 6.66	265	46
<b>5b</b>	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>11.18</u> 11.25	<u>5.27</u> 5.15	> 300	75
<b>5c</b>	C <sub>29</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>13.63</u> 13.53	<u>6.06</u> 6.20	181	58
<b>5d</b>	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	<u>15.53</u> 15.43	<u>5.77</u> 5.89	> 300	57
<b>5e</b>	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	<u>16.31</u> 16.33	–	275	41
<b>6a</b>	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>11.60</u> 11.61	<u>6.53</u> 6.65	279	86
<b>6b</b>	C <sub>31</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>8.87</u> 8.99	<u>5.28</u> 5.14	> 300	67
<b>6c</b>	C <sub>29</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>10.72</u> 10.81	<u>6.10</u> 6.18	> 300	65
<b>6d</b>	C <sub>30</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	<u>12.74</u> 12.84	<u>5.72</u> 5.88	> 300	64

\* Выход соединения **1** 46% (по методу А) и 36% (по методу Б).

Таким образом, в результате взаимодействия 7-гидрокси-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-8-формил-6-этилхромона (**1**) с 2-азолилацетонитрилами в мягких условиях получены неизвестные ранее 8-иминопирано-[2,3-*f*]хромен-4-оны, кислотный гидролиз которых привел к пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диомам, содержащим азагетероциклические заместители в положениях 3 и 9.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записывали на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР <sup>13</sup>C, DEPT, НМРС и НМВС регистрировали в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D. ИК спектры получали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Чистоту синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь хлороформ–метанол, 9:1.

**7-Гидрокси-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-8-формил-6-этилхромон (1).**  
А. Раствор 3.33 г (10 ммоль) хромона **2** [14] и 8.41 г (60 ммоль) гексаметилентетрамина в 30 мл уксусной кислоты нагревают на водяной бане 8 ч, выливают в 30 мл кипящей смеси HCl–H<sub>2</sub>O, 1:2, разбавляют 40 мл воды и через несколько часов отфильтровывают выпавший осадок. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.66 г.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 1, 4–6

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)*
<b>1</b>	1.21 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.67 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.42 (5H, с, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.91 (1H, с, H-5); 8.74 (1H, с, H-2); 8.81 (1H, с, H-5' Tr);** 10.54 (1H, с, CHO); 12.82 (1H, с, OH)
<b>4a</b>	1.40 (3H, т, J = 7.2, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.93 (2H, к, J = 7.2, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.62 (5H, с, NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.69 (2H, д, J = 7.6, H-2'',6'' Ph); 7.78 (2H, т, J = 7.6, H-3'',5'' Ph); 7.86 (1H, т, J = 7.6, H-4'' Ph); 8.22 (1H, с, H-5); 8.53 (1H, с, H-2); 9.32 (1H, с, 8-CH); 9.34 (1H, с, H-5' Tr)
<b>4b</b>	1.39 (3H, т, J = 7.2, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.94 (2H, к, J = 7.2, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.70 (2H, д, J = 8.0, H-2'',6'' Ph); 7.77 (2H, т, J = 8.0, H-3'',5'' Ph); 7.84 (1H, т, J = 8.0, H-4'' Ph); 7.86 (1H, д, J = 9.2, H-6'''); 8.14 (1H, с, H-5); 8.53 (1H, с, H-2); 8.58 (1H, д, д, J <sub>5''',6'''</sub> = 9.2, J <sub>5''',3'''</sub> = 2.0, H-5'''); 9.14 (1H, с, 8-CH); 9.27 (1H, д, J = 2.0, H-3'''); 9.29 (1H, с, H-5' Tr)
<b>5a</b>	1.43 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.66 (3H, с, CH <sub>3</sub> -4''' Th); 3.13 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.55 (1H, с, H-5''' Th); 7.61 (2H, д, J = 7.6, H-2'',6'' Ph); 7.66 (2H, т, J = 7.6, H-3'',5'' Ph); 7.73 (1H, т, J = 7.6, H-4'' Ph); 8.53 (1H, с, H-5); 8.80 (1H, с, H-2); 9.21 (1H, с, H-5' Tr); 9.47 (1H, с, H-10)
<b>5b</b>	1.58 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.27 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.75–7.87 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.06 (1H, с, H-5'' Th); 8.66 (1H, с, H-5); 8.98 (1H, с, H-2); 9.41 (1H, с, H-5' Tr); 9.60 (1H, с, H-10)
<b>5c</b>	1.49 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.19 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.65–7.77 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.97–8.04 (2H, м, H-5''',6''' Bt); 8.23 (1H, д, J = 8.0, H-7'''); 8.29 (1H, д, J = 8.0, H-4''' Bt); 8.58 (1H, с, H-5); 8.91 (1H, с, H-2); 9.37 (1H, с, H-5' Tr); 9.52 (1H, с, H-10)
<b>5d</b>	1.57 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.52 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.73–8.17 (10H, м, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8.46 (1H, с, H-5); 8.88 (1H, с, H-2); 9.39 (1H, с, H-5' Tr); 9.66 (1H, с, H-10)
<b>5e</b>	1.49 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.19 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.30 (3H, с, N-CH <sub>3</sub> ); 7.62–7.77 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.92–7.99 (4H, м, H-4'',5'',6'',7'''); 8.73 (1H, с, H-5); 8.76 (1H, с, H-2); 9.50 (1H, с, H-5' Tr); 9.54 (1H, с, H-10)
<b>6a</b>	1.46 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.82 (3H, с, CH <sub>3</sub> -4''' Th); 3.12 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.67 (2H, д, J = 8.0, H-2'',6'' Ph); 7.71 (2H, т, J = 8.0, H-3'',5'' Ph); 7.80 (1H, т, J = 8.0, H-4'' Ph); 7.82 (1H, с, H-5'' Th); 8.52 (1H, с, H-5); 8.81 (1H, с, H-2); 9.47 (1H, с, H-5' Tr); 9.63 (1H, с, H-10)
<b>6b</b>	1.48 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.21 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.66–7.84 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.27 (1H, с, H-5'' Th); 8.55 (1H, с, H-5); 8.82 (1H, с, H-2); 9.42 (1H, с, H-5' Tr); 9.86 (1H, с, H-10)
<b>6c</b>	1.48 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.16 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.67 (2H, д, J = 7.6, H-2'',6'' Ph); 7.72 (2H, т, J = 7.6, H-3'',5'' Ph); 7.80 (1H, т, J = 7.6, H-4'' Ph); 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'''); 8.37 (1H, д, J = 8.0, H-4'''); 8.58 (1H, с, H-5); 8.85 (1H, с, H-2); 9.46 (1H, с, H-5' Tr); 9.83 (1H, с, H-10)
<b>6d</b>	1.44 (3H, т, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.12 (2H, к, J = 7.6, 6-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.62–8.16 (10H, м, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8.50 (1H, с, H-5); 8.77 (1H, с, H-2); 9.43 (1H, с, H-5' Tr); 9.74 (1H, с, H-10)

\* Спектры записаны в ДМСО-d<sub>6</sub> (соединение 1) и CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D (соединения 4–6).

\*\* Bt – бензотиазол, Th – тиазол, Tr – триазол.

Б. Раствор 0.42 г (1 ммоль) хромона 3 [15] и 0.25 г (1.8 ммоль) гексаме-  
1366

тилентетрамина кипятят в 2.5 мл уксусной кислоты 1 ч, выливают в смесь льда и 4 мл соляной кислоты, разбавляют 10 мл воды и через 12 ч отфильтровывают выпавший осадок. Выход 0.13 г.

**Арилгидразоны 7-гидрокси-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-8-формил-6-этилхромена 4a,b.** К раствору 0.18 г (0.5 ммоль) хромена **1** в 10 мл этанола добавляют 0.5 ммоль арилгидразина, кипятят 30 мин, охлаждают и отфильтровывают осадок. Перекристаллизовывают из ДМФА.

**9-Азолил-8-имино-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-этилпирано[2,3-*f*]-хромен-4-оны 5a-e.** К раствору 0.36 г (1 ммоль) соединения **1** в 35 мл 2-пропанола добавляют 1 ммоль соответствующего 2-азолилацетонитрила и 3 капли пиперидина, выдерживают 12 ч при комнатной температуре, отфильтровывают выпавший осадок и промывают 2-пропанолом.

**9-Азолил-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-этилпирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы 6a-d.** Кипятят 1 ммоль соответствующего 9-азолил-8-имино-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-этилпирано[2,3-*f*]хромен-4-она **5** в течение 10 мин в смеси 5 мл уксусной и 1 мл соляной кислот, охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой. Перекристаллизовывают из ДМФА.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Vijava Lakshmi, N. V. Subba Rao, *Curr. Sci.*, **42**, No. 1, 19 (1973).
2. K. A. Thakar, N. R. Manjaramkar, *Indian J. Chem.*, **9**, 892 (1971).
3. G. Pastorini, P. Rodighiero, P. Manzini, M. T. Conconi, A. Chilin, A. Guiotto, *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 481 (1981); *Chem. Abstr.*, **112**, 178403 (1990).
4. C. V. Deliwala, N. M. Shah, *J. Chem. Soc.*, 1250 (1939).
5. K. A. Thakar, R. C. Joshi, *J. Indian Chem. Soc.*, **58**, 880 (1981).
6. M. S. Y. Khan, P. Sharma, *Indian J. Chem.*, **34B**, 237 (1995).
7. S. Rangaswami, T. R. Seshadry, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **9A**, 7 (1939).
8. Y. Kawase, T. Sekiba, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **31**, 997 (1958).
9. Ch. Bheemasankara Rao, G. Subramanyam, V. Venkateswarlu, *J. Org. Chem.*, **24**, 685 (1959).
10. K. V. Subba Raju, G. Srimannarayana, N. V. Subba Rao, *Tetrahedron Lett.*, 473 (1977).
11. R. Puranik, Y. J. Rao, G. L. D. Krupadanam, *Synth. Commun.*, **29**, 1355 (1999).
12. A. V. Subba Rao, N. V. Subba Rao, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **80**, 102 (1974).
13. Т. В. Шокол, В. А. Туров, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, 544 (2006).
14. Т. В. Шокол, В. А. Туров, А. В. Туров, Н. В. Кривохижа, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *XTC*, 1676 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1411 (2005)].
15. Т. В. Шокол, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **73**, 105 (2007).
16. M. Krishnamurty, T. R. Seshadry, *J. Sci. Ind. Res.*, **14B**, 258 (1955).

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

Поступило 13.02.2008