

М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля^а

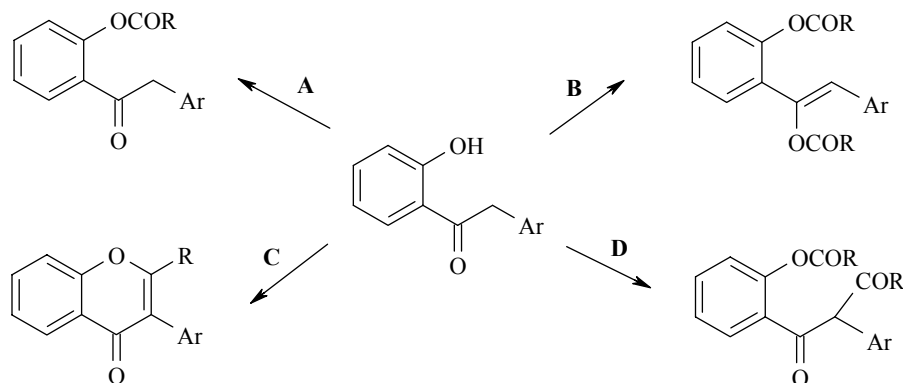
ХИМИЯ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ
25*. СИНТЕЗ 2-АЛКИЛ-3-(2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ)ХРОМОНОВ

Взаимодействием (не)замещенного 2-(2,4-дигидроксифенацил)-1-метилбензимидазола с хлорангидридами и ангидридами алифатических карбоновых кислот синтезированы 2-алкил-3-(1-метилбензимидазол-2-ил)-7-ацилоксихромоны. В результате кислотного гидролиза последние превращены в 2-алкил-7-гидроксихромоны.

Ключевые слова: 2-алкилхромон, (хлор)ангидриды, гетероаналоги изофлавонов, дезацилирование, реакция Костанецкого–Робинсона.

Одним из наиболее удобных методов синтеза 3-(гет)арилхромонов является взаимодействие α -(гет)арил-2-гидроксиацетофенонов с ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии соли одноименной кислоты или органического основания (пиридин, триэтиламин) (метод Костанецкого–Робинсона), а также взаимодействие с эфирами карбоновых кислот в присутствии алкоголятов металлов (реакция Кляйзена). Но, несмотря на изобилие реагентов, применимых в реакции Костанецкого–Робинсона, в настоящее время используются только уксусный и трифторуксусный ангидрид, а также этоксалилхлорид. Это можно объяснить тем, что образование 2-алкилхромонов в этой реакции не единственное возможное направление протекания реакции.

Так, в зависимости от условий проведения реакции, взаимодействие 2-гидрокси- α -(гет)арилацетофенонов с хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот может протекать по нескольким альтернативным путям с образованием: **А**) 2-ацилоксидезоксибензоинов, **В**) 1,2'-диацилокси-



* Сообщение 24 см. [1].

стильбенов [2], **C**) 2-алкилхромонов или **D**) 2-ацилокси- α -ацилдезоксibenзоинов [3]. С другой стороны, взаимодействие α -гетарил-2,4-дигидроксиацетофенонов с уксусным ангидридом в пиридине приводит только к образованию 2-алкил-7-ацетокси-3-гетарилхромонов [4].

Целью настоящей работы является изучение взаимодействия α -гетарил-2,4-дигидроксиацетофенонов с (хлор)ангидридами алифатических карбоновых кислот с последовательным разветвлением (и, соответственно, увеличением размера) алкильного заместителя – пропионовой, изомаляной и пивалеовой кислот. В качестве модельного α -гетарил-2-гидроксиацетофенона нами выбраны 2-(2,4-дигидроксифенацил)-1-метилбензимидазол (**1a**) [5], отличающийся значительной активностью α -метиленового звена, а также его этильный гомолог 2-(2,4-дигидрокси-5-этилфенацил)-1-метилбензимидазол (**1b**) [6].

Ацилирование соединений **1a,b** проводили при комнатной температуре в пиридине. В результате реакции получены 2-алкил-7-ацилоксихромоны **2a,b–4a,b**, однако, в процессе выделения из реакционной среды соединений **2a,b, 3a,b** происходило частичное омыление 7-ацилоксигруппы. В связи с этим реакционную смесь подвергли кислотному гидролизу без идентификации 7-О-ацильного производного, в результате чего были выделены 2-алкил-7-гидроксихромоны **5a,b, 6a,b** (табл. 1).

Интересно, что в случае 2-изопропил-7-гидроксихромонов **6a,b** сигналы метильных групп проявляются в виде двух дублетов, что указывает на их диастереотопность. Это может быть результатом невозможности вращения вокруг связи C₃–бензимидазол из-за близко расположенных объемных изопропильной группы и бензимидазольного ядра, как это наблюдалось в случае бензодиоксановых аналогов изофлавонов [7, 8]. Для уточнения этого явления мы синтезировали незамещенный по группе NH бензимидазола

Т а б л и ц а 1

Характеристики 3-(2-бензимидазолил)хромонов 3–7

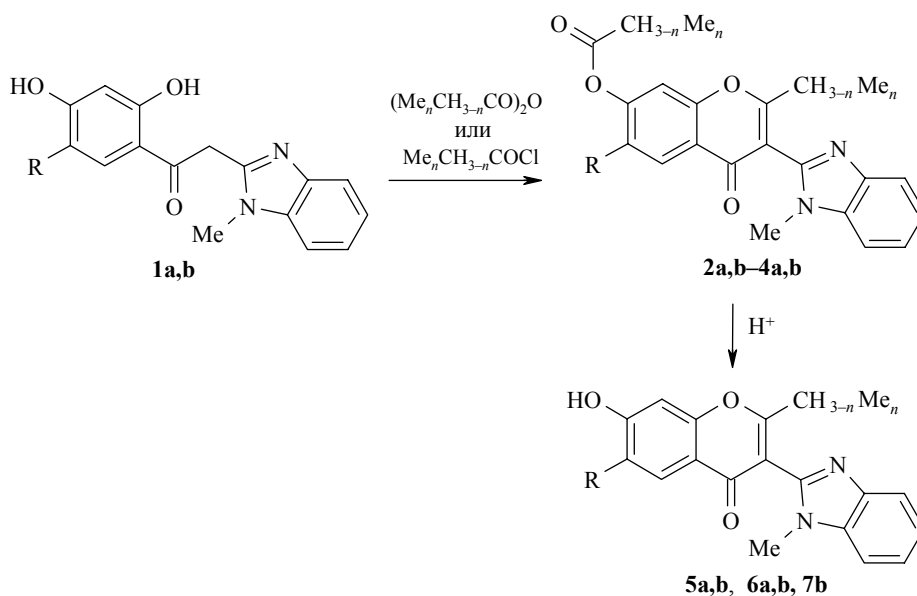
Соединение	Брутто-формула	Найдено, %	Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %		
		N		
3c	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>6.93</u> 7.17	174–176	73
4a	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	<u>6.80</u> 6.48	138–139	65
4b	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₄	<u>6.00</u> 6.08	212–214	70
5a	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>8.66</u> 8.74	289–290	65
5b	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>8.25</u> 8.04	268–270	58
6a	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>8.16</u> 8.38	299–300	56
6b	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>7.60</u> 7.73	327–328	43
7b	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>7.59</u> 7.44	334–335	75

Спектры ЯМР ^1H 3-(2-бензимидазолил)хромонов 3–7

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)						
	Остаток хромона					Het*	
	2-R	H-5 (1H)	6-R	7-R	H-8 (1H)	H-4 и H-7 (2H, м)	H-5 и H-6 (2H, м)
3c	1.32 (6H, д, $J = 7.2$), 3.83 (1H, м)	8.20 (д, $J = 8.5$)	7.34 (1H, д. д, $J = 8.5, J = 2.0$)	1.32 (6H, 2д, $J = 7.2$) 2.90 (1H, м)	7.66 (д, $J = 2.0$)	7.69, 7.59	7.21
4a	1.18 (9H, с)	8.10 (д, $J = 8.5$)	7.30 (м)	1.36 (9H, с)	7.68 (д, $J = 2.0$)	7.66, 7.60	7.30
4b	1.18 (9H, с)	7.95 (с)	1.15 (3H, т, $J = 7.0$) 2.61 (2H, к, $J = 7.0$)	1.37 (9H, с)	6.96 (с)	7.61	7.28
5a	1.20 (3H, т, $J = 7.0$), 2.60 (2H, к, $J = 7.0$)	7.94 (д, $J = 8.5$)	6.97 (д. д, $J = 8.5, J = 2.0$)	10.97 (1H, с)	6.94 (д, $J = 2.0$)	7.63	7.30
5b	1.20 (6H, м), 2.68 (4H, м)	7.81 (с)	—**	10.90 (1H, с)	6.98 (с)	7.65	7.30
6a	1.15, 1.19 (6H, 2д, $J = 7.2$), 2.88 (1H, м)	7.90 (д, $J = 8.5$)	6.97 (1H, д. д, $J = 8.5, J = 2.0$)	10.96 (1H, с)	6.95 (д, $J = 2.0$)	7.63	7.28
6b	1.18 (6H, д, $J = 7.2$), 2.91 (1H, м)	7.79 (с)	1.20 (3H, т, $J = 7.0$) 2.67 (2H, к, $J = 7.0$)	10.86 (1H, с)	6.97 (с)	7.64	7.28
7b	1.18 (9H, с)	7.78 (с)	1.20 (3H, т, $J = 7.0$) 2.71 (2H, к, $J = 7.0$)	10.86 (1H, с)	7.01 (с)	7.68	7.30

* Сигнал N-CH₃ (3H, с) наблюдается в области 3.62–3.64 м. д., группы NH (1H, с) соединения **3c** – при 12.60 м. д.

** Накладываются на сигналы группы 2-Et.



1a–6a R = H, 1b–7b R = Et, 2a,b, 5a,b n = 1, 3a,b, 6a,b n = 2, 4a,b, 7b n = 3

его аналог **3c**. В этом соединении в спектре ЯМР ^1H сигналы метильных групп представляют собой дублет, что свидетельствует об их эквивалентности.

В случае ацилирования кетонов **1a,b** пивалоилхлоридом были получены 2-*трет*-бутил-7-пивалоилоксихромоны **4a,b**; кислотным гидролизом соединения **4b** получен 2-*трет*-бутил-7-гидроксихромон **7b**.

Таким образом, мы показали принципиальную возможность применения ангидридов и хлорангидридов высших жирных карбоновых кислот, в том числе и пространственно затрудненных, для синтеза 2-замещенных гетероаналогов изофлавонов, что может быть использовано для целенаправленного синтеза 2-алкилхромонов. Как оказалось, несмотря на значительный объем бензимидазольного остатка в положении 3 хромоновой системы, этим способом могут быть получены хромоны, содержащие *трет*-бутильную группу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck 60 F₂₅₄. В качестве элюента использовали смеси хлороформ–метанол (9:1; 95:5) а также гексан–этилацетат (1:2). Спектры ЯМР ^1H измеряли на приборе Varian VXR 300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС; данные спектров приведены в табл. 2.

Получение 2-алкил-3-(1-метил-2-бензимидазоллил)-7-гидроксихромонов 5a,b и 6a,b (общая методика). Смесь 10 ммоль исходного кетона **1a,b**, 50–60 ммоль ангидрида пропионовой или изомасляной кислоты в 25 мл абсолютного пиридина выдерживают 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на лед, осадок после затвердевания отфильтровывают. Осадок, представляющий

собой смесь соответствующих 2-алкил-7-аценоксихромона **2a,b**, **3a,b** и 2-алкил-7-гидроксихромона **5a,b**, **6a,b**, переносят в 50–70 мл этилового спирта, содержащего 2–3 мл HCl, и кипятят 20–30 ч. Реакционную смесь нейтрализуют разбавленным раствором NaOH, разбавляют водой и отфильтровывают выпавший 7-гидрокси-хромон. Соединения **5a,b** кристаллизуют из смеси ДМФА–вода, а **6a,b** – из 2-пропанола.

2-Метилпропаноат 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-изопропил-4-оксо-4H-хромен-7-ила (3c) синтезируют аналогично соединениям **3a,b** из 10 ммоль соединения **1c** [5] и 60 ммоль изомаляного ангидрида. Кристаллизуют из ацетонитрила.

Пивалат 2-трет-бутил-3-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-4-оксо-4H-хромен-7-ила (4a) и **пивалат 2-трет-бутил-3-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-6-этил-4-оксо-4H-хромен-7-ила (4b)** получают аналогично соединениям **3a,b**, используя 5–6-кратный избыток пивалоилхлорида. Реакционную смесь выливают на лед и после затвердевания смеси осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из гептана или гексана.

2-трет-Бутил-7-гидрокси-3-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-6-этил-4H-хромен-4-он (7b). Растворяют 1 г пивалоильного производного **4b** в 30 мл спирта и 1 мл HCl нагревают 20–30 ч; после нейтрализации разбавленным раствором NaOH осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Архипов, М. М. Гаразд, М. Н. Смирнов, В. П. Хиля, *XГС*, 218 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 183 (2004)].
2. V. Szabo, A. Levai, *Acta Univ. Debreceniensis*, 181 (1969/70).
3. A. Pelter, R. S. Ward, J. L. Whalley, *Synthesis*, **12**, 1793 (1998).
4. А. Киш, В. Сабо, Л. Г. Гришко, В. П. Хиля, *ДАН УССР, Сер. Б*, 232 (1977).
5. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Т. Н. Соколова, *XГС*, 1593 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1353 (1975)].
6. М. С. Фрасинюк, Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *XГС*, 1237 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1078 (1997)].
7. С. П. Бондаренко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XГС*, 902 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 767 (1996)].
8. А. В. Туров, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *XГС*, 1682 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1456 (1997)].

Институт биоорганической химии и нефтехимии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило 06.10.2007

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина