

Т. В. Шokol, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля

**2-R-7-ГИДРОКСИ-3-(5-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛИЛ-2)-
6-ЭТИЛХРОМОНЫ**

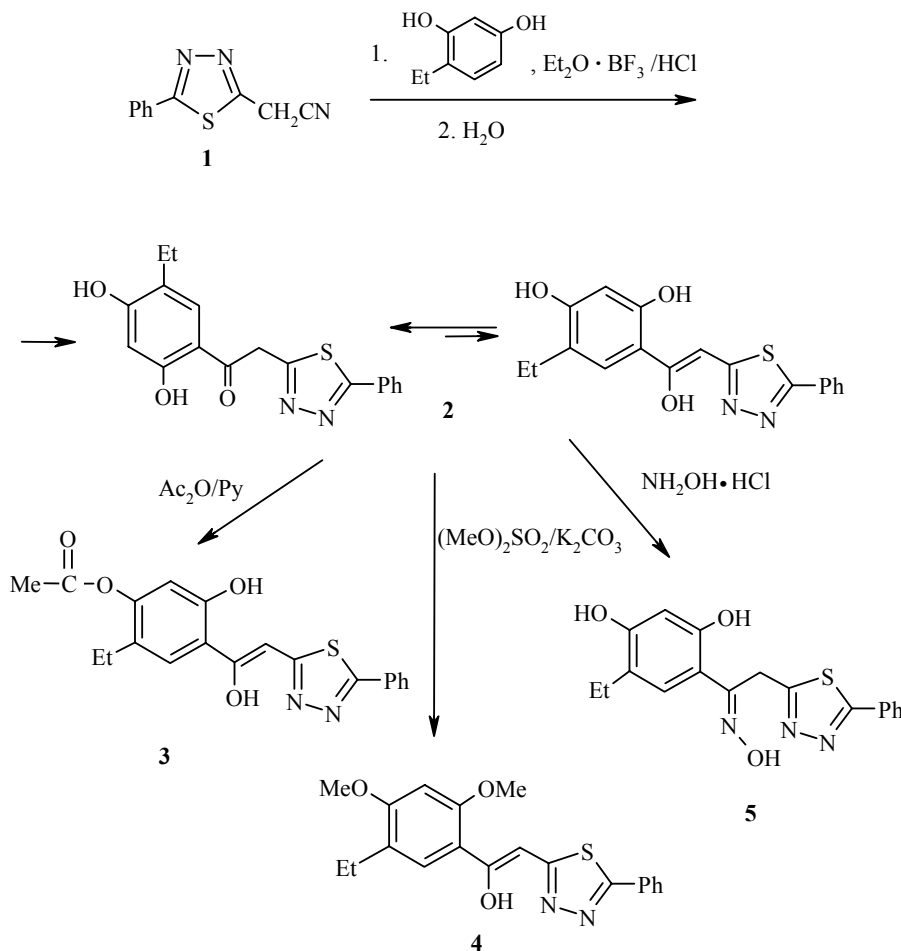
Конденсацией 4-этилрезорцина с 5-фенил-2-цианометил-1,3,4-тиадиазолом синтезирован α -(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-дигидрокси-6-этилацетофенон, при взаимодействии которого с ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот и последующем гидролизе получены 2-R-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны.

Ключевые слова: 2-R-7-ацилокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны, 2-R-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны, α -(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-дигидрокси-6-этилацетофенон.

3-Гетарилхромоны – синтетические аналоги природных изофлавоноидов – обладают широким спектром биологического действия [1–3]. Производные 3-тиадиазолилхромонов проявляют противоопухолевую активность, которая увеличивается при введении фенильного заместителя в тиазольное ядро [4]. Представляет интерес проследить изменение активности при замене в тиазольном заместителе атома углерода на гетероатом, в частности азот, т. е. синтезировать тиадиазольные аналоги изофлавоноидов с фенильным радикалом в тиадиазольном ядре и исследовать их свойства.

Исходным соединением для этой цели был выбран 5-фенил-2-цианометил-1,3,4-тиадиазол (**1**) [5]. Изомерные хромонам 7-диалкиламино-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)кумарины были синтезированы конденсацией исходного нитрила **1** с 4-диалкиламино-2-гидроксибензальдегидом и нашли применение в качестве флуоресцентных желто-зеленых красителей для текстиля и пластмасс [6]. В то же время 3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)хромоны не были получены. В литературе упоминается о попытке синтезировать 7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)- хромона из соответствующего 2-гидроксиацетофенона с помощью уксусномуравьиного ангидрида, однако реакция была проведена на качественном уровне и продукт реакции не выделялся [7].

С целью синтеза неизвестных ранее 2-R-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромонов нитрил **1** ввели в реакцию Геша с 4-этилрезорцином в эфирате трехфтористого бора и после гидролиза выделили ключевой продукт – α -(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (**2**) с выходом 50%. Следует отметить, что в отличие от тиазольных аналогов [8, 9] реакцию проводили при комнатной температуре, так как нагревание реакционной смеси приводит к значительному понижению выхода целевого продукта.



Соединение **2** может существовать в двух формах: кетонной и енольной. Наличие в спектре ЯМР ^1H , записанном в дейтероацетоне (а также в CDCl_3 и CD_3OH) двухпротонного синглета метиленовой группы в области 5.05 м. д. и только двух слабopольных синглетов гидроксигрупп при 12.13 и 9.75 м. д. свидетельствует о существовании соединения **2** в данном растворителе исключительно в кетонной форме. Из двух гидроксигрупп в более слабом поле поглощает группа 2-ОН, которая может образовывать внутримолекулярную водородную связь с атомом кислорода карбонильной группы, тогда как группа 4-ОН такого взаимодействия не испытывает и в первую очередь подвергается дейтерообмену при добавлении D_2O . В CDCl_3 и в CD_3OD продукт **2** также существует в кето-форме. При записи спектра ЯМР ^1H соединения **2** в DMCO-d_6 наблюдаются оба таутомера, о чем свидетельствует появление наряду с синглетом метиленовой группы при 4.96 м. д. синглета метинового протона при 6.60 м. д. и слабopольного синглета енольного протона в области 13.79 м. д. Также наблюдается удвоение сигналов гидроксигрупп и ароматических протонов. По данным интегральной интенсивности, в таутомерном равновесии находятся 85% кетона и 15% енола.

При ацилировании соединения **2** эквимолярным количеством уксусного ангидрида в пиридине на холоду образуется моноацетоксипроизводное **3**, о чем свидетельствуют появление в спектре ЯМР ^1H , записанном в DMSO-d_6 , наряду с сигналами этильных и ароматических протонов, трехпротонного синглета ацетоксигруппы при 2.71 м. д. и наличие сигнала только одной группы OH (10.29 м. д.) в положении 2 молекулы. Слабополюсный синглет енольного протона при 12.76 м. д. и синглет метинового протона при 6.28 м. д. при отсутствии сигнала в области метиленовых протонов свидетельствуют о присутствии в растворе DMSO-d_6 только енольной формы ацетоксипроизводного **3** в отличие от исходного соединения **2**.

При алкилировании кетона **2** эквимолярным количеством диметилсульфата в присутствии поташа как в растворе ацетона, так и бензола, не удалось получить монометоксипроизводное. В обоих случаях реакция идет дальше и при добавлении еще 1 моль диметилсульфата выделяется диметоксипроизводное **4**, что подтверждается появлением в спектре ЯМР ^1H , записанном в дейтероацетоне, двух трехпротонных синглетов при 3.87 ($\text{CH}_3\text{O-4}$) и 4.00 м. д. ($\text{CH}_3\text{O-2}$) при наличии только одного слабополюсного сигнала при 13.90 м. д., который мы относим к енольному протону. В области 6 м. д. находятся два синглета при 6.69 и 6.40 м. д., один из которых принадлежит метиновому протону енола, а другой – протону H-3 . При добавлении к образцу D_2O сигналы енольного и метинового протонов в результате дейтерообмена исчезают, а синглет протона H-3 остается на своем месте (6.42 м. д.). Таким образом, диметоксипроизводное **4** в отличие от исходного кетона **2** в дейтероацетоне существует в енольной форме.

При взаимодействии кетона **2** с солянокислым гидроксиламином в пиридине получен оксим **5**, в спектре ЯМР ^1H которого присутствуют три однопротонных слабополюсных синглета при 11.67 (N-OH), 10.92 (2-OH) и 9.45 м. д. (4-OH) и двухпротонный синглет метиленовой группы при 4.63 м. д.

С хлорным железом соединения **2**, **3** и **5** образуют хелатные комплексы, соответственно, зеленого, синего и фиолетового цвета.

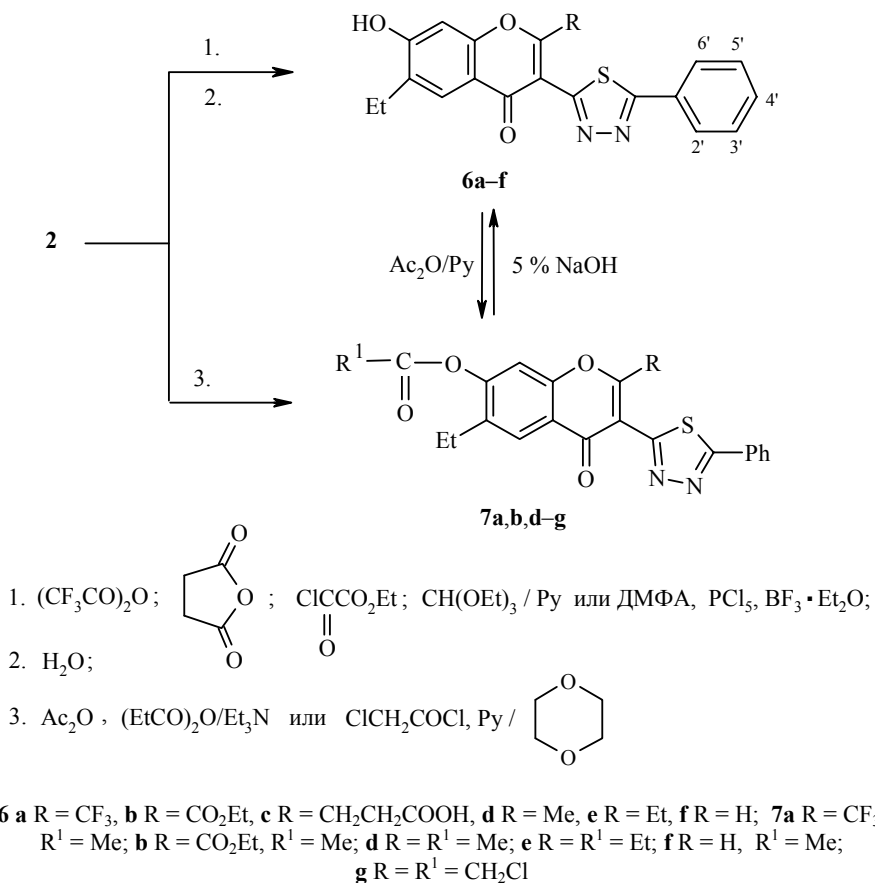
Взаимодействие кетона **2** с избытком трифторуксусного ангидрида или этоксалилхлорида в пиридине даже на холоду не останавливается на стадии диацильного производного, а сопровождается циклодегидратацией с образованием продуктов конденсации. После обработки реакционной смеси водой были выделены 2-трифторметил- или 2-этоксикарбонил-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны (**6a,b**) соответственно.

При реакции соединения **2** с янтарным ангидридом для образования 7-гидрокси-2-(β -карбоксиил)-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромо- на (**6c**) необходимо лишь кратковременное нагревание до растворения исходных компонентов в пиридине. Для конденсации с уксусным и про-пионовым ангидридом в триэтилаmine нагревание необходимо только для растворения кетона **2**, причем дальнейшее нагревание (в отличие от ти-азольных аналогов [8, 9]) приводит лишь к почернению продукта и снижению выхода. В рассматриваемом случае, в отличие от продуктов **6a-c**, обработка реакционной смеси водой не приводит к снятию ацильной группы в положении 7 молекулы и

образуются 2-метил- или 2-этил-7-ацилокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны (**7d,e**). Целевые 7-гидроксипродукты **6d,e** получают при кратковременном кипячении 7-ацилоксипроизводных **7d,e** в разбавленной щелочи.

Взаимодействие кетона **2** с хлорацетилхлоридом в пиридине даже на холоду идет слишком бурно, что приводит к осмолению продукта. Хроматографически чистый 3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-7-хлорацетокси-2-хлорметил-6-этилхромон (**7g**) с хорошим выходом образуется при кипячении соединения **2** с двукратным избытком хлорацетилхлорида и пиридина в диоксане.

Незамещенный в положении 2 7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромон (**6f**) синтезировали двумя способами: нагреванием исходного кетона с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина и формилированием по Вильсмайеру в присутствии эфирата трехфтористого бора. В последнем случае реакция идет практически при комнатной температуре и продукт получается чище, с более высоким выходом.



7-Гидроксихромоны **6a,b,f** легко ацилируются уксусным ангидридом в пиридине на холоду, давая с высокими выходами 7-ацетоксипроизводные **7a,b,f**. В то же время проацилировать продукт **6c** в тех же условиях не удалось.

Хромоны **6** – бесцветные высокоплавкие вещества. В их спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов этильной группы в положении 6, ароматических протонов фенильной группы, синглеты ароматических протонов хромона Н-8 (6.90–6.99 м. д.) и Н-5 (7.83–7.89 м. д.) и слабopольный синглет группы 7-ОН в области 10.82–11.25 м. д., а также соответствующих заместителей во втором положении молекулы (табл. 2). В ИК спектрах валентные колебания С=О хромонового цикла наблюдаются в области 1635–1610 cm^{-1} .

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 2–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
		N	S			
2	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>8.50</u> 8.23	<u>9.64</u> 9.42	239	Этанол	50
3	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>7.58</u> 7.33	<u>8.60</u> 8.38	333	Этанол	85
4	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>7.57</u> 7.62	<u>8.63</u> 8.73	185	Этилацетат	63
5	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	<u>8.12</u> 7.93	<u>9.19</u> 9.07	222	Этилацетат	58
6a	$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>6.53</u> 6.70	<u>7.87</u> 7.66	256	Диоксан	86
6b	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>6.79</u> 6.63	<u>7.89</u> 7.59	261	Диоксан	82
6c	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	<u>6.85</u> 6.63	<u>7.83</u> 7.59	282	Этанол	72
6d	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>7.85</u> 7.69	<u>8.90</u> 8.80	317	ДМФА	95
6e	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>7.66</u> 7.40	<u>8.75</u> 8.47	272	ДМФА	84
6f	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>8.07</u> 8.00	<u>9.30</u> 9.15	316	ДМФА	–*
7a	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>6.22</u> 6.09	<u>7.26</u> 6.93	155	Этилацетат	75
7b	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	<u>6.11</u> 6.03	<u>7.19</u> 6.90	199	Этилацетат	89
7d	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>7.09</u> 6.89	<u>8.06</u> 7.89	188	Этилацетат	86
7e	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>6.53</u> 6.45	<u>7.52</u> 7.38	167	Этилацетат	89
7f	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>7.33</u> 7.14	<u>8.32</u> 8.17	197	Этилацетат	81
7g	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>6.12</u> 5.89	<u>6.97</u> 6.75	193	Ацетонитрил	89

* Выход 46 (А) и 71% (Б).

Спектры ЯМР ^1H соединений 2–7

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*
2	1.25 (3H, т, $J = 7$, CH_3), 2.65 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3), 5.06 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 6.43 (1H, с, H-3), 7.57 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.93 (1H, с, 6-H), 8.04 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9.75 (1H, с, OH-4), 12.13 (1H, с, OH-2)
3	1.18 (3H, т, $J = 7$, CH_3CH_2), 2.53 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3), 2.71 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 6.28 (1H, с, =CH), 7.39 (1H, с, H-3), 7.57 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.89 (2H, д, $J = 7$, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 8.31 (1H, с, H-6), 10.29 (1H, с, OH-2), 12.76 (1H, с, HO-C=)
4	1.16 (3H, т, $J = 7$, CH_3CH_2), 2.54 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3), 3.87 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O-4}$), 4.00 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O-2}$), 6.40 (1H, с, H-3), 6.69 (1H, с, =CH), 7.56 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.73 (1H, с, H-6), 7.89 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 13.90 (1H, с, HO-C=)
5	1.14 (3H, т, $J = 7$, CH_3), 2.54 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3), 4.63 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-C=NOH}$), 6.28 (1H, с, H-3), 7.29 (1H, с, H-6), 7.49 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.89 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9.45 (1H, с, OH-4), 10.92 (1H, с, OH-2), 11.67 (1H, с, N-OH)
6a	1.24 (3H, т, $J = 7$, CH_3), 2.69 (2H, к, $J = 7$, CH_2), 6.99 (1H, с, H-8), 7.57 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.84 (1H, с, H-5), 8.06 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 11.25 (1H, с, OH)
6b	1.26 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 1.32 (3H, т, $J = 7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -2), 2.71 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 4.24 (2H, к, $J = 7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -2), 6.99 (1H, с, H-8), 7.56 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.89 (1H, с, H-5), 8.04 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 11.12 (1H, с, OH)
6c	1.25 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.70 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.83 (2H, т, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH-2}$), 3.66 (2H, т, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH-2}$), 6.90 (1H, с, H-8), 7.53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.84 (1H, с, H-5), 8.03 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 10.88 (1H, с, OH), 12.27 (1H, уш. с, COOH)
6d	1.26 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.67 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 3.04 (3H, с, CH_3 -2), 6.92 (1H, с, H-8), 7.52 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.84 (1H, с, H-5), 8.02 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 10.82 (1H, с, OH)
6e	1.25 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 1.46 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -2), 2.67 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 3.44 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -2), 6.92 (1H, с, H-8), 7.52 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.83 (1H, с, H-5), 8.03 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 10.85 (1H, с, OH)
6f	1.25 (3H, т, $J = 7$, CH_3), 2.67 (2H, к, $J = 7$, CH_2), 6.98 (1H, с, H-8), 7.53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.89 (1H, с, H-5), 8.02 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9.29 (1H, с, H-2), 10.94 (1H, с, OH)
7a	1.25 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.39 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 2.69 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 7.58 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.68 (1H, с, H-8), 8.07 (3H, м, H-5 и $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$)
7b	1.26 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 1.32 (3H, т, $J = 7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -2), 2.39 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 2.69 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 4.45 (2H, к, $J = 7$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -2), 7.56 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.63 (1H, с, H-8), 8.06 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 8.12 (1H, с, H-5)
7d	1.26 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.38 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 2.69 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 3.06 (3H, с, CH_3 -2), 7.51 (1H, с, H-8), 7.55 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 8.04 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 8.08 (1H, с, H-5)
7e	1.25 (6H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6 и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 1.46 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -2), 2.70 (4H, м, CH_2CH_3 -6 и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 3.46 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -2), 7.51 (1H, с, H-8), 7.55 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 8.02 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 8.07 (1H, с, H-5)
7f	1.27 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.38 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 2.68 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 7.53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.59 (1H, с, H-8), 8.03 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 8.13 (1H, с, H-5), 9.44 (1H, с, H-2)
7g	1.28 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 2.73 (2H, к, $J = 7$, CH_2CH_3 -6), 4.70 (2H, с, $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O-7}$), 5.51 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Cl-2}$), 7.56 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7.72 (1H, с, H-8), 8.07 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 8.14 (1H, с, H-5)

* Спектры записаны в дейтероацетоне (соединения **2** и **4**) и ДМСО- d_6 (остальные соединения).

В спектрах ЯМР ^1H 7-ацетоксипроизводных **7a,b,d,f** отсутствует слабополюный синглет и появляется трехпротонный синглет ацетоксигруппы в области 2.38–2.39 м. д. В спектре 7-пропионилоксипроизводного **7e** сигналы протонов этой группы и этильной в положении 6 совпадают, а сигналы протонов группы $2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ проявляются в более слабом поле. Для спектра ЯМР ^1H соединения **7g** характерны два синглета метиленовых групп 7-хлорацетоксигруппы при 4.70 м. д. и группы $2\text{-CH}_2\text{Cl}$ при 5.51 м. д. В ИК спектрах 7-ацетоксисоединений **7** наблюдаются полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ хромонового цикла при $1640\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ и ацилоксигруппы в области $1750\text{--}1770\text{ см}^{-1}$.

Таким образом, на основе α -(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенона синтезирован ряд 7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромонов с различными заместителями в положении 2 молекулы и их 7-ацетоксипроизводные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь хлороформ–метанол, 9 : 1. Спектры ЯМР ^1H получали на радиоспектрометре Mercury 400 (Varian) (400 МГц), ИК спектры – в таблетках KBr на спектрофотометре Pye-Unicam SP 3-300.

Характеристики соединений 2–7 приведены в табл. 1, данные спектров ЯМР ^1H – в табл. 2.

α -(5-Фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (2). В суспензию 20.1 г (100 ммоль) 5-фенил-2-цианометил-1,3,4-тиадиазола (**1**) [5] и 15.2 г (110 ммоль) 4-этилрезорцина в 100 мл эфирата трехфтористого бора при перемешивании пропускают ток сухого хлористого водорода 6 ч при комнатной температуре. Через 1 сут реакционную смесь порциями переносят в 700 мл горячей воды и кипятят 3 ч с 1 мл серной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают горячим. Сырой продукт переосаждают из 5% раствора гидроксида натрия 20% уксусной кислотой, после чего кипятят в этаноле.

α -(5-Фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-4-ацетокси-2-гидрокси-5-этилацетофенон (3). К раствору 0.68 г (2 ммоль) кетона **2** в 4 мл пиридина добавляют 0.2 г (2 ммоль) уксусного ангидрида, выдерживают 48 ч в холодильнике и отфильтровывают выпавший осадок.

α -(5-Фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-диметокси-5-этилацетофенон (4). Смесь 0.34 г (1 ммоль) кетона **2**, 0.7 г (4.5 ммоль) свежепрокаленного поташа и 0.14 г (1.1 ммоль) диметилсульфата кипятят 6 ч в 30 мл бензола или ацетона. Добавляют еще 0.14 г (1.1 ммоль) диметилсульфата и кипятят еще 1 ч. Контроль за ходом реакции проводят методом ТСХ. Отфильтровывают поташ, маточник упаривают.

Оксим α -(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенона (5). Раствор 1.02 г (3 ммоль) кетона **2** и 0.63 г (9 ммоль) солянокислого гидроксиламина в 4 мл абсолютного пиридина кипятят 1 ч. Выдерживают 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды и меняют воду, пока образовавшееся масло не закристаллизуется, после чего отфильтровывают осадок.

7-Гидрокси-2-трифторметил-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромон (6a). К охлажденному до 0 °С раствору 1.7 г (5 ммоль) кетона **2** в 10 мл пиридина добавляют по каплям при перемешивании 4.2 г (20 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Выдерживают при комнатной температуре 48 ч, выливают в 100 мл ледяной воды и отфильтровывают осадок.

7-Гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этил-2-этоксикарбонилхромон (6b) синтезируют аналогично из 1.7 г (5 ммоль) кетона **2** и 1.56 г (11.4 ммоль) этоксилихлорида.

7-Гидрокси-2-(β -карбокситетил)-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромон (6c). Смесь 1.7 г (5 ммоль) кетона **2** и 3.5 г (30 ммоль) янтарного ангидрида в 5 мл (60 ммоль) пиридина быстро нагревают до растворения и оставляют при комнатной температуре. Через 12 ч отфильтровывают выпавший осадок, промывают метанолом, переносят в 50 мл воды, отфильтровывают, промывают водой и метанолом.

2-Алкил-7-ацетокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны (7d,e). Смесь

1.7 г (5 ммоль) кетона **2**, 2.52 г (25 ммоль) триэтиламина и 25 ммоль уксусного или пропионового ангидрида быстро нагревают до растворения и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Выделяют аналогично продукту **6с**.

2-Алкил-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-гиадиазолил-2)-6-этилхромоны (6d,e). К раствору 1 ммоль соответствующего 7-ацилоксипроизводного **7d,e** в 50 мл этанола добавляют 1 мл 5% раствора гидроксида натрия и 25 мл воды. Смесь кипятят 5 мин, добавляют еще 25 мл воды, охлаждают, нейтрализуют соляной кислотой до pH 7 и отфильтровывают выпавший осадок.

7-Гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-гиадиазолил-2)-6-этилхромон (6f). А. К раствору 0.68 г (2 ммоль) кетона **2** и 2.1 г (12 ммоль) этилортоформиата в 4 мл пиридина добавляют 3 капли пиперидина и нагревают 45 мин при 100 °С. Охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают водой. Выход 0.32 г (46%).

Б. К суспензии 1.7 г (5 ммоль) кетона **2** в 7.3 г (0.1 моль) ДМФА при перемешивании добавляют по каплям 4.23 г (30 ммоль) эфирата трехфтористого бора, затем порциями прибавляют 1.25 г (6 ммоль) пентахлорида фосфора и выдерживают 15 мин при 50 °С. Смесь выливают в 10 мл воды, кипятят 30 мин, охлаждают и отфильтровывают осадок. Выход 1.24 г (71%).

2-R-7-Ацетокси-3-(5-фенил-1,3,4-гиадиазолил-2)-6-этилхромоны (7a,b,f). В смеси 2 мл пиридина и 0.82 г (8 ммоль) уксусного ангидрида растворяют 2 ммоль соответствующего 7-гидроксипродукта **6a,b,f** и выдерживают при комнатной температуре 24 ч, отфильтровывают выпавший осадок, промывают метанолом, водой.

3-(5-Фенил-1,3,4-гиадиазолил-2)-7-хлорацетокси-2-хлорметил-6-этилхромон (7g). К раствору 0.68 г (2 ммоль) кетона **2** в 15 мл абсолютного диоксана прибавляют 0.34 г (4.4 ммоль) пиридина и 0.5 г (4.4 ммоль) хлорацетилхлорида и кипятят 6 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок, маточник упаривают, обрабатывают водой и отфильтровывают дополнительное количество продукта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Ю. Литкей, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Рост. ун-та, 1985.
2. Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **60**, № 1, 79 (1994).
3. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 3 (1999).
4. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Д. В. Вихман, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 74 (1976).
5. H. Eilingsfeld, *Chem. Ber.*, **98**, 1308 (1965).
6. M. Patsch, C. Vamvakaris, Ger. Offen. 2529434; *Chem. Abstr.*, **86**, 122953 (1977).
7. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, *ХГС*, 625 (1991).
8. В. П. Хиля, В. Сабо, Л. Г. Гришко, Д. В. Вихман, Ф. С. Бабичев, *ЖОрХ*, **9**, 2561 (1973).
9. В. П. Хиля, Т. М. Ткачук, И. П. Купчевская, Г. М. Голубушина, *ДАН УССР, Сер. Б*, № 5, 61 (1980).

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

Поступило в редакцию 11.07.2002
После переработки 29.09.2004