

В. В. Архипов, М. М. Гарзд, М. Н. Смирнов, В. П. Хиля

ХИМИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ

24*. СИНТЕЗ

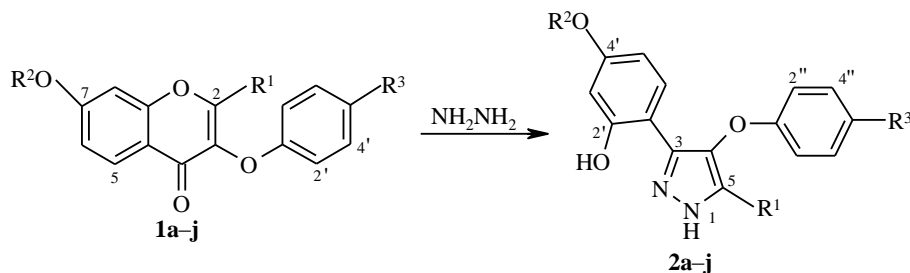
3-(2-ГИДРОКСИ-4-ГИДРОКСИ/АЛКОКСИФЕНИЛ)-4-АРИЛОКСИПИРАЗОЛОВ

3-Арилоксихромоны под влиянием гидразина рециклизуются в производные 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-арилоксипиразола.

Ключевые слова: 3-арилоксихромоны, 3-(2-гидрокси-4-гидрокси/алкоксифенил)-4-арилокси-пиразолы, рециклизация.

Взаимодействие гидразина и его производных с соединениями, содержащими хромоновую систему, может осуществляться по двум основным направлениям: с образованием гидразонов или по пути рециклизации хромонового фрагмента. Известно, что изофлавоны и 3-гетарилхромоны под воздействием гидразина легко рециклизуются исключительно в производные 4-арил- и 4-гетарилпиразола [2–5].

В настоящей работе мы изучили взаимодействие 7-гидрокси- и 7-алкокси-3-арилоксихромонов **1a–j**. Синтез 3-феноксихромонов **1a–d** гетероциклизацией соответствующих α -арилокси-2,4-дигидроксиацетофенонов в условиях кислого и основного катализа был описан ранее [6–7]. Аналогично получению хромона **1b** [7] использование модифицированного метода Костанецкого–Робинсона и последующий кислотный гидролиз образовавшегося ацетата привели к соединению **1e**. 7-Алкоксипроизводные **1f–j** получены алкилированием соответствующих 7-гидроксипроизводных алкилгалогенидами в ацетоне в присутствии поташа по известной методике [7]. Физико-химические свойства новых производных хромонов **1e–j** приведены в табл. 1 и 2.



1, 2 a $R^1 = R^2 = R^3 = H$, **b** $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$, **c** $R^1 = CF_3$, $R^2 = R^3 = H$, **d** $R^1 = COOH$, $R^2 = R^3 = H$, **e** $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = OEt$, **f** $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = H$, **g** $R^1 = Me$, $R^2 = Et$, $R^3 = H$, **h** $R^1 = Me$, $R^2 = Bu$, $R^3 = H$, **i** $R^1 = Me$, $R^2 = CH_2Ph$, $R^3 = H$, **j** $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = OEt$

* Сообщение 23 см. [1].

Физико-химические свойства соединений **1e–j** и **2a–j**

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С | Выход, % |
|------------|--|----------------------------|-------------|--------------|------------|----------|
| | | С | Н | N | | |
| 1e | C ₁₈ H ₁₆ O ₅ | <u>69.18</u> | <u>5.0</u> | – | 184 | 87 |
| | | 69.22 | 5.16 | | | |
| 1f | C ₁₇ H ₁₄ O ₄ | <u>72.28</u> | <u>4.92</u> | – | 168 | 91 |
| | | 72.33 | 5.00 | | | |
| 1g | C ₁₈ H ₁₆ O ₄ | <u>72.94</u> | <u>5.38</u> | – | 160 | 88 |
| | | 72.96 | 5.44 | | | |
| 1h | C ₂₀ H ₂₀ O ₄ | <u>74.0</u> | <u>6.18</u> | – | 131 | 81 |
| | | 74.06 | 6.21 | | | |
| 1i | C ₂₃ H ₁₈ O ₄ | <u>76.99</u> | <u>5.0</u> | – | 135 | 76 |
| | | 77.08 | 5.06 | | | |
| 1j | C ₁₉ H ₁₈ O ₅ | <u>69.90</u> | <u>5.52</u> | – | 126 | 87 |
| | | 69.93 | 5.56 | | | |
| 2a | C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ | <u>67.14</u> | <u>4.47</u> | <u>10.21</u> | 179 | 89 |
| | | 67.16 | 4.51 | 10.44 | | |
| 2b | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>67.00</u> | <u>4.85</u> | <u>9.98</u> | 171 | 90 |
| | | 67.18 | 5.00 | 9.92 | | |
| 2c | C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ | <u>57.08</u> | <u>3.27</u> | <u>8.19</u> | 169 | 48 |
| | | 57.15 | 3.30 | 8.33 | | |
| 2d | C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅ | <u>61.50</u> | <u>3.90</u> | <u>8.82</u> | 185 | 60 |
| | | 61.54 | 3.87 | 8.97 | | |
| 2e | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ | <u>66.15</u> | <u>5.52</u> | <u>8.51</u> | 163 | 94 |
| | | 66.25 | 5.56 | 8.58 | | |
| 2f | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ | <u>68.94</u> | <u>5.48</u> | <u>9.35</u> | 155 | 93 |
| | | 68.91 | 5.44 | 9.45 | | |
| 2g | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ | <u>69.68</u> | <u>5.90</u> | <u>9.17</u> | 142 | 94 |
| | | 69.66 | 5.85 | 9.03 | | |
| 2h | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ | <u>71.02</u> | <u>6.57</u> | <u>8.28</u> | 105 | 96 |
| | | 70.99 | 6.55 | 8.48 | | |
| 2i | C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ | <u>74.00</u> | <u>5.35</u> | <u>7.69</u> | 135 | 95 |
| | | 74.18 | 5.41 | 7.52 | | |
| 2j | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | <u>67.15</u> | <u>5.98</u> | <u>7.99</u> | 116 | 96 |
| | | 67.05 | 5.92 | 8.23 | | |

В результате кратковременного нагревания спиртовых растворов соединений **1a–j** с избытком гидразина происходит раскрытие пиринового кольца с последующей циклизацией в 3-(2-гидрокси-4-гидрокси/алкокси-фенил)-4-арилокси-пиразолы **2a–j**. Их строение подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1), данными спектров ЯМР ¹H (табл. 2) и др. Полученные пиразолы растворяются в разбавленных щелочах, со спиртовым раствором хлорного железа они образуют сине-зеленые хелатные комплексы за счет фенольного гидроксильного и атома азота пиразольного цикла. В их спектрах ЯМР ¹H, измеренных в ДМСО-d₆, наблюдаются характерные для таких структур сигналы в области 9.4–13.2 м. д. При этом в наиболее слабом поле (12.9–13.2 м. д.) в виде сильно уширенных пиков проявляются протоны группы NH пиразольного цикла. Синглет протона группы 2'-ОН наблюдается в области 10.8–11.3, а протона группы 4'-ОН – в области 9.1–9.6 м. д. В случае соединений **2f–j** вместо синглета 4'-гидрокси-группы в спектре присутствуют сигналы соответствующего алкоксильного заместителя. Смещение сигнала протона б'-Н в спектрах пиразолов **2**

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H 3-арилорхромон-6-ола 1e–j

| Соединение | Сигналы протонов, δ , м. д., КССВ (J , Гц)* | | | | | | | |
|-------------|---|-------------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| | 2-Me (3H, c) | 5-H (1H, д, $J = 8.0$) | 6-H (1H, д, д, $J = 2.0; 8.0$) | 7-OR ² | 8-H (1H, д, $J = 2.0$) | 2'-H, 6'-H (2H, м) | 3'-H, 5'-H (2H, м) | 4'-R ³ |
| 1e** | 2.36 | 7.97 | 7.10 | 10.65 (1H, с, H) | 7.30 | 6.83 (с) | 6.83 (с) | 1.28 (3H, т, CH ₃); 3.93 (2H, к, CH ₂) |
| 1f | 2.39 | 8.00 | 7.10 | 3.97 (3H, с, CH ₃) | 7.20 | 7.05 | 7.00 | 7.00 (1H, м, H) |
| 1g | 2.39 | 8.00 | 7.10 | 4.23 (2H, к, CH ₂); 1.44 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃) | 7.20 | 7.00 | 6.95 | 6.95 (1H, м, H) |
| 1h | 2.39 | 8.00 | 7.10 | 3.88 (2H, т, OCH ₂); 1.59 (2H, м, OCH ₂ CH ₂); 1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.89 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃) | 7.20 | 7.05 | 7.00 | 7.00 (1H, м, H) |
| 1i | 2.38 | 8.00 | 7.15 | 7.50 (5H, м, Ph); 5.33 (2H, с, CH ₂) | 7.20 | 7.05 | 7.00 | 7.00 (1H, м, H) |
| 1j | 2.38 | 8.00 | 7.00 | 3.95 (3H, с, CH ₃) | 7.20 | 6.90 (с) | 6.90 (с) | 3.95 (2H, к, CH ₂); 1.33 (3H, т, CH ₃) |

* В (CD₃)₂CO.** В ДМСО-d₆.

Спектры ЯМР ^1H замещенных пиразолов 2а–j

| Соединение | Растворитель | Сигналы протонов, δ , м. д., КССВ (J , Гц) | | | | | | | | | |
|------------|------------------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------|--|---|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|
| | | 1-Н (1H, c) | 5-R ¹ (c) | 2'-ОН (1H, c) | 3'-Н (1H, д, $J = 2.0$) | 4'-OR ² | 5'-Н (1H, д, д, $J = 2.0$; 8.0) | 6'-Н (1H, д, $J = 8.0$) | 2''-Н, 6''-Н, (2H, м) | 3''-Н, 5''-Н, (2H, м) | 4''-R ³ |
| 2a | DMCO-d ₆ | 12.90 | 7.78 | 10.76 | 6.36 | 9.15 (1H, c) | 6.22 | 7.45 | 7.28 | 7.00 | 7.00 (1H, м) |
| 2b | (CD ₃) ₂ CO | 12.09 | 2.17 (3H, CH ₃) | 11.11 | 6.38 | 8.40 (1H, c) | 6.25 | 7.58 | 7.28 | 7.00 | 7.00 (1H, м) |
| 2c | DMCO-d ₆ | 13.40 | – | 10.25 | 6.41 | 9.63 (1H, c) | 6.17 | 7.28 | 7.20 | 6.90 | 6.90 (1H, м) |
| 2d | (CD ₃) ₂ CO | 13.00 | 13.00 (1H, COOH) | 10.19 | 6.36 | 9.49 (1H, c) | 6.18 | 7.28 | 7.28 | 6.84 | 6.84 (1H, м) |
| 2e | DMCO-d ₆ | 12.75 | 2.07 (3H, CH ₃) | 10.95 | 6.21 | 9.45 (1H, c) | 6.18 | 7.38 | 6.84 (c) | 6.84 (c) | 1.29 (3H, τ, CH ₃), 3.95 (2H, κ, CH ₂) |
| 2f | (CD ₃) ₂ CO | 12.13 | 2.19 (3H, CH ₃) | 11.18 | 6.48 | 3.74 (3H, c, CH ₃) | 6.32 | 7.65 | 7.28 | 7.00 | 7.00 (1H, м) |
| 2g | (CD ₃) ₂ CO | 12.13 | 2.18 (3H, CH ₃) | 11.15 | 6.43 | 1.31 (3H, τ, $J = 7.0$); 3.98 (2H, κ, $J = 7.0$, CH ₂) | 6.32 | 7.65 | 7.28 | 7.00 | 7.00 (1H, м) |
| 2h | (CD ₃) ₂ CO | 12.17 | 2.17 (3H, CH ₃) | 11.14 | 6.45 | 3.88 (2H, τ, $J = 7.0$, OCH ₂); 1.59 (2H, м, OCH ₂ CH ₂); 1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.89 (3H, τ, $J = 7.0$, CH ₃) | 6.31 | 7.65 | 7.28 | 7.00 | 7.00 (1H, м) |
| 2i | DMCO-d ₆ | 12.70 | 2.08 (3H, CH ₃) | 11.15 | 6.55 | 7.40 (5H, м, Ph); 5.05 (2H, c, CH ₂) | 6.43 | 7.48 | 7.28 | 7.00 | 7.00 (1H, м) |
| 2j | DMCO-d ₆ | 12.86 | 2.07 (3H, CH ₃) | 11.08 | 6.41 | 3.69 (3H, c, CH ₃) | 6.36 | 7.51 | 6.83 (c) | 6.83 (c) | 1.29 (3H, τ, CH ₃), 3.95 (2H, κ, CH ₂) |

в сильное поле на 1.0–1.2 м. д. по сравнению с положением пика того же протона в спектрах исходных хромонов **1** (находящегося в них в положении 5) объясняется образованием хелатной структуры [8].

Таким образом, под действием гидразина 3-феноксихромоны, как и другие изофлавоны, легко и с высокими выходами рециклизуются в соответствующие пиразолы, что позволяет использовать указанную реакцию в препаративных целях для синтеза производных 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-арилоксипиразола, недоступных при применении других методов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufof UV-254 в системах хлороформ–метанол, 9:1, 19:1. Спектры ЯМР ^1H измеряли на приборах Bruker WP 100SY и Varian VXR-300 (100 и 300 МГц соответственно) в DMSO-d_6 и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ относительно ТМС (внутренний стандарт).

2-Метил-7-гидрокси-3-(4-этоксифенокс)хромон (1e). Смесь 2.58 г (10 ммоль) α -(4-этоксифенокс)-2,4-дигидроксиацетофенона, 4.7 мл (50 ммоль) уксусного ангидрида и 5.6 мл (40 ммоль) триэтиламина выдерживают при 125–130 °С 4 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в 200 мл холодной воды, выпавший осадок 7-ацетоксипроизводного отфильтровывают, тщательно промывают на фильтре водой и кристаллизуют из этанола. Полученные кристаллы растворяют в минимальном количестве этанола, к раствору прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят смесь до исчезновения исходного соединения (ТСХ). Выпавшие после охлаждения кристаллы продукта **1e** отделяют и кристаллизуют из этанола.

7-Алкокси-3-арилокси-2-метилхромоны (1f–j) (общая методика). К раствору 5 ммоль хромона **1b,e** в 50 мл абсолютного ацетона, содержащему 2.07 г (15 ммоль) растертого свежепрокаленного поташа, при интенсивном перемешивании и нагревании прибавляют 5.5 ммоль соответствующего алкилгалогенида. Реакционную смесь выдерживают при 50–60 °С в течение 1–3 ч (конец реакции определяют с помощью ТСХ). После охлаждения смесь переносят в 100 мл 1 н. раствора серной кислоты, осадок продукта отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола.

3-(2-Гидрокси-4-гидрокси/алкоксифенил)-4-арилоксипиразолы (2a–j) (общая методика). К горячему раствору или суспензии 4 ммоль соответствующего 3-арилосихромона **1a–j** в 20 мл этанола прибавляют раствор 0.5 мл 85% гидразингидрата в 5 мл этанола. Реакционную смесь кипятят 5–30 мин (конец реакции определяют с помощью ТСХ) и переносят в 200 мл ледяной воды (в случае кислоты **2d** образовавшуюся смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6). Выпавший осадок продукта **2** отфильтровывают и кристаллизуют из 50% этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. М. Гаразд, В. В. Архипов, Н. К. Проскурка, В. П. Хиля, *ХГС*, 744 (1999).
2. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1474 (1976).
3. В. П. Хиля, Т. М. Ткачук, И. П. Купчевская, Г. М. Голубушина, *ДАН УССР, сер. Б*, № 5, 61 (1980).
4. Н. В. Горбуленко, Г. М. Голубушина, И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, № 7, 623 (1978).
5. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, № 2, 119 (1979).
6. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, С. А. Васильев, *Химия природ. соедин.*, 639 (1989).
7. С. А. Васильев, М. С. Лукьянчиков, Г. И. Молчанов, В. Д. Турубаров, В. П. Хиля, *Хим.-фарм. журн.*, № 7, 34 (1991).
8. В. П. Хиля, В. В. Ищенко, *ХГС*, 1019 (2002).

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 02033, Украина
e-mail: ishchenko@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 27.11.2001
После доработки 10.01.2003