

М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля

ХИМИЯ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ

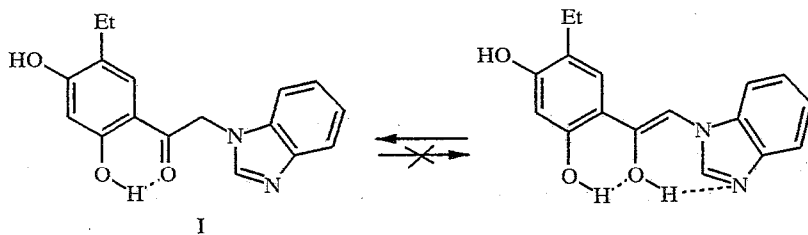
21*. 1-БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ИЗОФЛАВОНОВ

Взаимодействием α -(1-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенона с трифторуксусным ангидридом и уксусно-муравьиным ангидридом получены 3-(1-бензимидазолил)хромоны.

Продолжая исследования в ряду бензасольных аналогов изофлавонов и учитывая высокую физиологическую активность 3-гетарилхромонов, имеющих связь С—N между хромоновым ядром и азотсодержащим гетероциклом, мы осуществили синтез 3-(1-бензимидазолил)хромонов.

Из насыщенных гетероциклов, таких, как морфолин, пирролидин, пиперидин, 1-метилпиперазин, и 3-галогенхромонов были получены соответствующие 3-гетарилхромоны [2—4]. При взаимодействии 3-бромхромонов с имидазолом происходило присоединение имидазола к хромоновому ядру по Михаэлю с образованием 2-(1-имидазолил)-3-бром-2,3-дигидрохромона, который в результате последующего дегидробромирования был превращен в 2-(1-имидазолил)хромон [5]. 3-(1-Имидазолил)хромоны были синтезированы в результате циклизации замещенных α -(1-имидазолил)-2-гидроксиацетофенонов, полученных конденсацией α -бром-2-гидроксиацетофенонов с избытком имидазола в растворе ДМФА [5—10]. Исходя из 3-аминофлавона, триэтилортоформиата и азиды натрия был получен 3-(1-тетразолил)флавоны [11], а с фуранами — пиррольные производные флавоны [12].

В настоящей работе исходным соединением для синтеза 3-(1-бензимидазолил)хромонов был α -(1-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (I), полученный конденсацией 4-этилрезорцина и 1-бензимидазолилацетонитрила в модифицированных условиях реакции Геша. Кетон I представляет собой бесцветное высокоплавкое соединение, растворимое в растворах щелочей и кислот, дающее зеленую окраску со спиртовым раствором хлорного железа. Однако, в отличие от подобных соединений [1, 13], имеющих связь С—С между α -метиленовым звеном и бензасольным циклом, этот кетон существует исключительно в кетонной форме. В его спектре ПМР, измеренном в ДМСО- D_6 , были обнаружены однопротонные

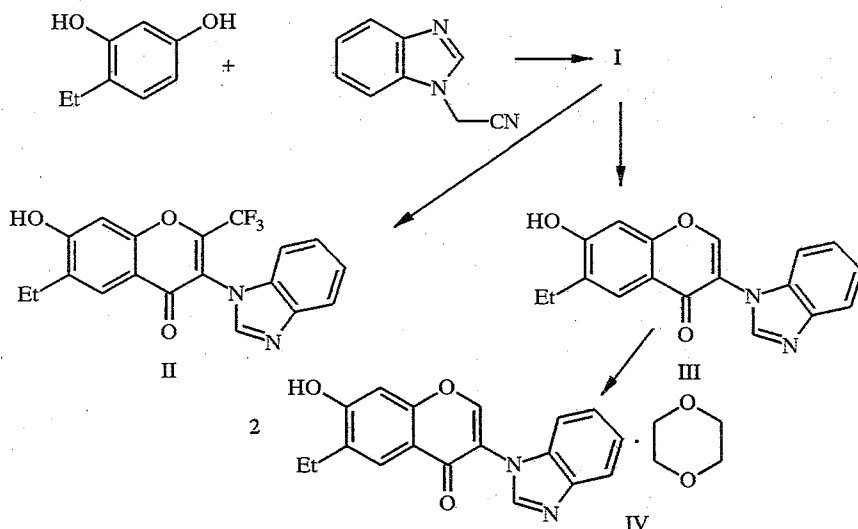


* Сообщение 20 см. [1].

синглеты при 11,48 и 10,75 м. д. соответственно 2-ОН и 4-ОН групп, а при 5,89 м. д. двухпротонный синглет α -метиленового звена. Отсутствие кето-енольной таутомерии можно объяснить невозможностью образования внутримолекулярной водородной связи между енольным гидроксилом и бензимидазольным остатком кетона I, а также отсутствием сопряжения енольной части с гетероциклом.

Взаимодействием кетона I с трифторуксусным ангидридом в пиридине на холоду получен 2-трифторметилхромон II. Использование метода Венката-рамана для получения 3-(1-бензимидазолил)хромона III не привело к успеху. При нагревании реакционной среды в течение первых шести часов никаких изменений не происходило, при дальнейшем нагревании реакционная смесь осмолась. Для циклизации кетона I был использован уксусно-муравьиный ангидрид в триэтиламинe. Это обстоятельство свидетельствует о снижении активности α -метиленовой группы по сравнению с изомерными α -(2-бензазолил)ацетофенонами, синтезированными нами ранее [1, 13]. Однако после кристаллизации соединения III из диоксана было получено соединение IV, представляющее собой аддукт хромона III с диоксаном в соотношении 2 : 1, что подтвердилось данными элементного анализа. В спектре ПМР полученного хромона IV был обнаружен четырехпротонный синглет при 3,56 м. д., который не исчезал после длительного высушивания в вакууме.

Таким образом, циклизацией α -(1-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенона получены 3-(1-бензимидазолил)хромоны II—IV.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента использовали смеси хлороформа и метанола (9 : 1; 95 : 5). Спектры ЯМР на ядрах ¹H и ¹⁹F измерены на приборе Bruker WP 100SY с рабочей частотой 100 МГц в растворе ДМСО-*d*₆.

α -(1-Бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (I). В смесь 16 г (102 ммоль) 1-бензимидазолилацетонитрила и 15,5 г (112 ммоль) 4-этилрезорцина в 50 мл эфира трехфтористого бора при перемешивании и нагревании до 60 °С в течение 10...12 ч пропускают ток сухого HCl. Реакционную смесь оставляют на ночь, а затем выливают в 500 мл нагретой до 80 °С воды при перемешивании и кипятят 1,5...2 ч, подщелачивают аммиаком до pH 6...7 и фильтруют

выпавший осадок. После этого остаток переосаждают из щелочного раствора и кристаллизуют из диметилформамида. Выход 18,1 г (60%). $T_{пл}$ 311...313 °C. Найдено, %: N 9,50; $C_{17}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: N 9,45. Спектр ПМР, δ , м. д.: протоны фенольной части: 11,48 с, 2-ОН; 6,44 с, 3-Н; 10,75 с, 4-ОН; 1,17 т, 2,55 к, 5- CH_2CH_3 ; 7,74 с, 6-Н; 5,89 с, α - CH_2 ; протоны бензимидазола: 8,20 с, 2-Н; 7,65 м, 4-, 7-Н; 7,47 м, 5-, 6-Н.

2-Трифторметил-3-(1-бензимидазолил)-6-этил-7-гидроксихромон (II). В суспензию 1,8 г (6 ммоль) кетона I в 10 мл сухого пиридина при охлаждении льдом по каплям добавляют 3,4 мл (24 ммоль) трифторуксусного ангидрида, перемешивают при охлаждении 10 мин и оставляют на ночь. Реакционную смесь выливают на лед, отфильтровывают выпавшие кристаллы и перекристаллизовывают из абсолютного метанола. Выход 1,64 г (75%). $T_{пл}$ 284...286 °C. Найдено, %: N 7,40. $C_{19}H_{13}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: N 7,49. Спектр ПМР, δ , м. д.: протоны хромонового цикла: 7,84 с, 5-Н; 2,68 к, 1,18 т, 5- CH_2CH_3 ; 11,43 с, 7-ОН; 7,08 с, 8-Н; протоны бензимидазола: 8,23 с, 2-Н; 7,76, 7,49 м, 4-, 7-Н; 7,27 м, 5-, 6-Н. Спектр ЯМР ^{19}F 9,59 м. д. (2- CF_3) относительно CF_3COOH .

3-(1-Бензимидазолил)-6-этил-7-гидроксихромон (III) и 3-(1-бензимидазолил)-6-этил-7-гидроксихромон, комплекс с диоксидом (IV). В смесь 7,4 г (25 ммоль) кетона I и 1,5 мл уксусно-муравьиного ангидрида при охлаждении смесью льда и соли добавляют 1,05 мл триэтиламина, а затем в течение 20 мин еще 10,5 мл триэтиламина так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 0 °C. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании и охлаждении 1 ч, затем добавляют еще 4 мл уксусно-муравьиного ангидрида и 6 мл триэтиламина. Смесь выдерживают еще 1 ч при 0 °C, 15 мин при 80...100 °C и выливают на лед. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом, высушивают. Выход 6,5 г (85%). После кристаллизации из диоксиана получают соединение IV. $T_{пл}$ 303...305 °C. Найдено, %: N 8,33. $C_{40}H_{36}N_4O_8$. Вычислено, %: N 8,38. Растворяют хромон IV в ДМФА, упаривают последний на ротационном испарителе на 2/3 объема и высаживают хромон III изопропиловым спиртом. $T_{пл}$ 274...275 °C. Найдено, %: N 9,16. $C_{18}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: N 9,15. Спектр ПМР, δ , м. д.: протоны хромонового цикла: 8,86 с, 2-Н; 7,86 с, 5-Н; 2,66 к, 1,18 т, 5- CH_2CH_3 ; 11,12 с, 7-ОН; 7,02 с, 8-Н; протоны бензимидазола: 8,29 с, 2-Н; 7,76 м, 4-, 7-Н; 7,31 м, 5-, 6-Н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фрасинюк М. С., Горбуленко Н. В., Хуля В. П. // ХГС. — 1997. — № 9. — С. 1237.
2. Rastogi M. K., Kapoor R. P., Garg C. P. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1978. — Vol. 16B (8). — P. 245.; C. A. — 1978. — Vol. 89. — 109301.
3. Rastogi M. K., Kamla C., Kapoor R. P., Garg C. P. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1979. — Vol. 17B(1). — P. 34.; C. A. — 1980. — Vol. 92. — 58544.
4. Kapoor R. P., Rastogi M. K., Garg C. P. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1984. — Vol. 23B(3). — P. 285.; C. A. — 1984. — Vol. 101. — 191440.
5. Cozzi P., Pillan A. // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 441.
6. Mongelli N., Cozzi P., Pillan A. // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 311.
7. Cozzi P., Branzoli U., Lovisolo P., Orsini G., Garginico G., Pillan A., Chiari A. // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29. — P. 404; C. A. — 1986. — Vol. 104. — 148798.
8. Pat. 2477545. Fr. / Cozzi P., Mongelli N., Pillan A., Bergamaschi M., Lovisolo P. // C. A. — 1982. — Vol. 96. — 122087.
9. Pat. 893917. Belg. / Cozzi P., Pillan A., Lovisolo P. // C. A. — 1983. — Vol. 99. — 5629.
10. Ger. Offen. 3324069 / Cozzi P., Garginico G., Pillan A., Branzoli U. // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 174829.
11. Litkei G., Patonay T., Patonay-Peli E., Khilya V. P. // Pharmazie. — 1989. — Vol. 44. — P. 791; C. A. — 1990. — Vol. 113. — 23615.
12. Litkei G., Patonay T., Peli E. // Org. Prep. Proc. Int. — 1987. — Vol. 19(1). — P. 44; C. A. — 1987. — Vol. 106. — 175982.
13. Горбуленко Н. В., Фрасинюк М. С., Хуля В. П. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 464.