

М. С. Фрасинюк, Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля

ХИМИЯ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ

20*. БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ИЗОФЛАВОНОВ

Взаимодействием алкил- α -(2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-ацетофенонов с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот получены 3-(2-бензимидазолил)хромоны с электронодонорными и электроакцепторными заместителями, а также незамещенные по положению 2 хромоны. Проведены реакции с расщеплением и сохранением пиронового цикла.

Продолжая исследования в области химии и фармакологии хромонов с азотсодержащими гетероциклами, мы осуществили синтез и изучили некоторые свойства бензимидазольных аналогов изофлавонов (см. схему), первые сообщения о которых появились в работах [2—6].

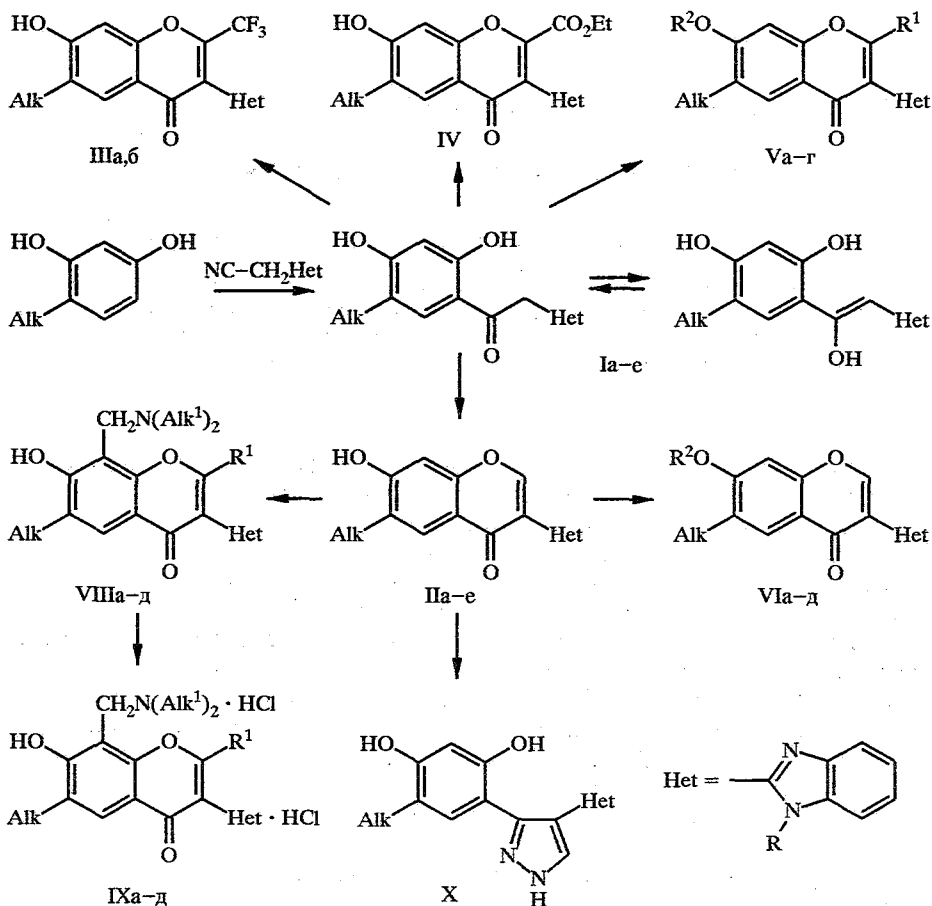
Исходными соединениями для синтеза новых 3-(2-бензимидазолил)хромонов послужили α -(1-метил-2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-метилацетофенон (Ia), α -(1-метил-2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (Iб), α -(1-метил-2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-пропилацетофенон (Iв), α -(1-метил-2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-гексилацетофенон (Iг), α -(2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (Iд), α -(2-бензимидазолил)-2,4-дигидрокси-5-гексилацетофенон (Iе), полученные конденсацией 2-бензимидазолилацетонитрила и 1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила с 4-алкилрезорцинами в модифицированных условиях реакции Геша.

Кетоны Ia—в представляют собой бесцветные, а Iг—е — слегка желтоватые высокоплавкие кристаллические вещества, дающие окрашенные хелатные комплексы со спиртовым раствором хлорного железа. Темно-зеленая окраска этих комплексов свидетельствует о наличии кето-енольной таутомерии для соединений Ia—е в растворе. Очень низкая растворимость этих кетонов в органических растворителях не позволила исследовать соотношение между кетонной и енольной формами в неполярных или слабо полярных растворителях. В дейтерированном диметилсульфоксиде эти кетоны енолизированы на 80...85% (табл. 1, 2), о чем свидетельствуют удвоенное количество протонов гидроксильных групп и учет интегральной интенсивности необмениваемых ароматических протонов фенольной части.

Взаимодействием кетонов Ia—в, д, е с триэтилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина при нагревании получены хромоны (IIa—в, д, е), а взаимодействием кетона Iг с уксусно-муравьиным ангидридом в триэтилаmine — хромон IIг.

В результате взаимодействия кетонов Iб и Iг с трифторуксусным ангидридом, а кетона Iв с этоксалилхлоридом в пиридине на холоду, получены соответствующие хромоны (IIIa, б и IV), содержащие трифторметильную и этоксикарбонильную группы в положении 2 хромонового цикла соответственно. Аналогично кетон Iб обработкой уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре превращен в соответствующий

* Сообщение 19 см. [1].



Ia—r, IIa—r, IIIa,b, IV—VII, VIIa,b,g,d, IXa,b,g,d, X R = CH₃; Id,e, Pd,e, R = H; Va, Vb, VIIg, IXr R¹ = CH₃; Vb R¹ = C₆H₅; Vr R¹ = (CH₂)₂COOH; VIIa—b,d, IXa—b,d R¹ = H; Vb, Vr R² = H; Va, VIa R² = CH₃CO; VIb R² = CH₃SO₂; VIв R² = *n*-CH₃OC₆H₄CO; VIг R² = C₆H₅CO; VIд R² = 2-фурилл; Ia, IIa, X Alk = CH₃; Ib,d, IIb,d, IIIa, Va—VII, VIIa,b,g, IXa,b,g Alk = C₂H₅; Ib, IIb, IIIb, IV, VIIIb,e, IXb,d Alk = C₃H₇; Iг,e, IIг,e, IIIb Alk = C₆H₁₃; VIIa—г Alk¹ = CH₃; VIIIд, IXд Alk¹ = C₂H₅

2-метил-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этил-7-ацетоксихромон (Va), гидролиз последнего в щелочной среде приводит к образованию соответствующего 7-гидроксихромона Vб. В аналогичных условиях взаимодействием кетона Ib с бензоилхлоридом и последующим гидролизом был получен 7-гидрокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилфлавои (Vв). Этот же кетон при слабом нагревании в пиридине с янтарным ангидридом удалось превратить в 7-гидрокси-2-(β-карбоксиил)-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (Vг).

Легкость, с которой кетоны Ia—г превращаются в соответствующие хромоны, свидетельствует о повышенной активности α-метиленового звена, которая, в свою очередь, обусловлена электроакцепторными свойствами бензимидазольного цикла. При попытке кристаллизации 2-трифторметилхромона IIIб из растворителей, содержащих воду, было обнаружено, что он претерпевает распад до исходного кетона Ib. Этот хромон удалось очистить кристаллизацией из абсолютного изопропанола.

Характеристики 5-алкил- α -(2-бензимидазолил)-2,4-дигидроксиацетофенонов Ia—e*

Соединение	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %	T _{пл.} °C	Выход, %
Ia	9,40	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	9,45	>360	63
Iб	9,19	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	9,03	297...298	61
Iв	8,70	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	8,64	263...264	64
Iг	7,83	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃	7,64	231...232	61
Id	9,80	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	9,45	305...307	80
Ie	7,83	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	7,95	217...218	61

* Соединения Ia—e очищены переосаждением из щелочного раствора с последующей кристаллизацией кетонов Ia—в, д из ДМФА, Iг, e — из MeCN.

В спектрах ПМР хромонов IIa—г—Va—г, в отличие от соответствующих исходных кетонов Ia—e, отсутствуют сигналы протонов метиленового звена и группы 2-OH. Кроме того, наличие в спектрах ПМР этих соединений сигналов протонов 2-H, метильной и этоксикарбонильной, фенильной, β -карбоксииэтильной групп, а в спектре ЯМР на ядрах ¹⁹F соединений IIIa, б сигнала трифторметильной группы, а также отрицательная реакция со спиртовым раствором хлорного железа, свидетельствуют о полноте превращения кетонов Ia—e в соответствующие хромоны (табл. 3, 4).

Доказательством, что в результате циклизации кетона Iб с янтарным ангидридом получается 7-гидрокси-2-(β -карбоксииэтил)-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (VIг), является то, что это соединение

Таблица 2

Данные спектров ПМР 5-алкил- α -(2-бензимидазолил)-2,4-дигидроксиацетофенонов Ia—e в ДМСО-D₆, δ , м. д. (в скобках указаны химические сдвиги протонов для таутомерных енольных форм*)

Соединение	2-OH	3-H	4-OH	5-Алк	6-Н	α -CH ₂ (-C(OH)=CH-)	Протоны бензимидазольного фрагмента		
							1-R	4-, 7-H	5-, 6-H
Ia	12,10 (12,50)	6,32 (6,18)	10,47 (9,73)	2,10	7,83 (7,58)	4,72 (15,0, 5,81)	3,74 (3,69)	7,50	7,25
Iб	12,06 (12,59)	6,30 (6,19)	10,43 (9,72)	1,15, 2,50	7,80 (7,60)	4,74 (15,0, 5,81)	3,74 (3,69)	7,58	7,23
Iв	12,15 (12,56)	6,33 (6,20)	10,50 (9,63)	0,93, 1,61, 2,51	7,80 (7,53)	4,70 (14,9, 5,78)	3,75	7,47	7,16
Iг	11,94 (12,59)	6,37 (6,19)	10,62 (9,61)	0,87, 1,30, 2,50	7,77 (7,56)	4,74 (15,0, 5,74)	3,74 (3,67)	7,45	7,23
Id	— (12,20)	6,34 (6,18)	— (9,71)	1,12, 2,48	7,80 (7,30)	4,57 (15,0, 5,81)	—	7,42	7,15
Ie	— (12,16)	6,36 (6,22)	— (9,72)	0,86, 1,28, 2,48	7,76 (7,30)	4,59 (15,1, 5,72)	—	7,42	7,18

* Степень енолизации кетона Ia 83%, кетонов Iб, г—e 85%, кетона Iв — 80%.

Характеристики 3-(2-бензимидазол)хромонов II—VIII

Соединение	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %	T _{пл.} °C	Выход, %
IIa	9,18	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	9,15	>345	83
IIб	8,91	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	8,74	>360	93
IIв	8,33	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	8,38	>360	82
IIг	7,58	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃	7,44	282...284	97
IIд	9,15	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	9,15	>360	32
IIe	7,89	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃	7,73	298...300	15
IIa	7,46	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	7,21	325...326	83
IIб	6,50	C ₂₄ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃	6,30	208...210	67
IV	6,70	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅	6,89	266...267	80
Va	7,67	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄	7,44	173...175	70
Vб	8,61	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	8,38	>360	83
Vв	6,85	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	7,07	240...241	20
Vг	7,19	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	7,14	295...297	80
VIa	8,05	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄	7,73	205...207	76
VIб	6,48	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄	6,51		95
VIв	7,13	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	7,03	206...207	70
VIг	6,45	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₅	6,16	238...239	91
VIд	6,85	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	6,60	191...192	75
VII	6,51	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄	6,76	182...184	92
VIIIa	11,50	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	11,13	171...172	80
VIIIб	10,77	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	10,73	161...162	83
VIIIв	11,77	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	11,56	179...180	93
VIIIг	10,77	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	10,73	139...141	78
VIIIд	10,16	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃	10,02	137...139	76

растворяется в 4% растворе едкого натра на холоду, а также в насыщенном растворе гидрокарбоната натрия при нагревании. Оно также растворимо в концентрированной соляной кислоте. В спектре ПМР этого хромона, измеренного в дейтерированном диметилсульфоксиде, найдены пики при 12,56 и 11,02 м. д., которые соответствуют протонам карбоксильной и гидроксильной групп соответственно. Кроме того, в области поглощения алифатических протонов были найдены пики при 2,85 и 2,67 м. д., отвечающие поглощению протонов метиленовых групп заместителей в положениях 2 и 5 хромонового цикла. Учет интегральной кривой показывает, что при 2,85 м. д. поглощают два, а при 2,67 м. д. — четыре протона. Это обстоятельство позволило приписать соединению VIг структуру 7-гидроксихромона, а не сукцината по 7-ОН группе.

Синтезированные нами бензимидазолные аналоги изофлавонов легко ацилируются по фенольному гидроксилу. Так, действие уксусного ангидрида, метансульфохлорида, *n*-анизоилхлорида или хлористого бензоила в пиридиновом растворе при комнатной температуре на хромон IIб приводит к образованию соответствующих 7-ацетокси-, мезилокси-, *n*-анизоилокси- и бензоилоксихромонов (VIa—г). При действии 2-фууроилхлорида на хромон IIб в растворе диметилформамида в присутствии триэтиламина был получен 7-фууроилоксихромон (VIд).

Однако при попытке ацетилирования 2-трифторметилхромона IIIa уксусным ангидридом в пиридине целевой 7-ацетоксихромон получить не удалось. Учитывая лабильность хромона IIIa, мы провели его ацилирование

Данные спектров ПМР 3-(2-бензимидазолил)хромонов (II—VIII), δ , м. д.*

Соединение	2-R	5-H	6-R	7-R	8-R	Протоны бензимидазола		
						1-R	4-, 7-H	5-, 6-H
IIa	8,59	7,89	2,26	10,79	6,99	3,69	7,63	7,27
IIб	8,62	7,87	1,19, 2,74	11,00	7,00	3,69	7,58	7,23
IIв	8,62	7,87	0,92, 1,60, 2,64	11,00	7,00	3,69	7,63	7,29
IIг	8,59	7,85	0,85, 1,31, 1,58, 2,65	10,97	6,99	3,69	7,62	7,26
IIд	9,19	7,92	1,21, 2,67	12,52	6,96	12,52	7,65	7,17
IIе	9,17	7,89	0,84, 1,29, 1,58, 2,63	10,97	6,97	12,57	7,64	7,15
IIIa	— (8,88)* ²	7,86	1,21, 2,70	11,38	7,06	3,70	7,68	7,32
IIIб	— (8,90)* ²	7,83	0,86, 1,30, 1,57, 2,66	11,31	7,04	3,69	7,66	7,39
IV	0,68, 4,01	7,81	0,91, 1,63, 2,65	11,22	7,03	3,66	7,64	7,27
Va	2,40	8,12	1,27, 2,66	2,40	7,29	3,70	7,80	7,35
Vб	2,31	7,79	1,19, 2,65	10,99	6,95	3,62	7,63	7,28
Vв	7,83	7,57	1,20, 2,68	11,07	7,05	3,64	7,76	7,25
Vг	12,56, 2,85, 2,67	7,80	1,19, 2,67	11,02	6,96	3,63	7,64	7,26
VIa	8,44	8,21	1,29, 2,68	2,40	7,35	3,78	7,80	7,40
VIб	8,82	8,16	1,26, 2,84	3,66	7,87	3,72	7,64	7,30
VIв	8,45	7,49	1,30, 2,75	3,91, 8,23; 7,02	7,28	3,80	7,79	7,30...7,45
VIг	8,46	7,50	1,31, 2,70	7,3...8,3	7,28	3,81	7,63	7,35
VIд	8,76	8,15	1,23, 2,73	6,84	7,84	3,73	7,65	7,29
VII	—	8,07	1,19, 2,68	2,41	7,83	3,72	7,68	7,33
VIIa	8,59	7,81	1,20, 2,66	10,63	2,45, 4,11	3,69	7,63	7,27
VIIб	8,34	7,99	0,99, 1,69, 2,69	10,8	2,43, 4,01	3,79	7,77	7,35
VIIIв	9,17	8,03	1,30, 2,74	11,97	2,44, 4,02	8,92	7,62	7,26
VIIIг	2,33	7,73	1,18, 2,63	11,20	2,43, 4,10	3,62	7,63	7,25
VIIIд	8,33	7,97	1,00, 1,71, 2,68	10,97	1,18, 2,71, 4,12	3,79	7,76	7,35

*² Спектры соединений IIa—e, IIIa,б, IV, IVб—г, VIIa,в,г измерены в ДМСО-D₆, а соединений Va, VIa—д, VII, VIIIб,д — в CDCl₃.
Химические сдвиги для 2-CF₃ групп относительно CF₃COOD (спектры ЯМР на ядрах ¹⁹F).

в ледяной уксусной кислоте. 7-Ацетоксихромон (VII) был получен после отгонки растворителя и избытка уксусного ангидрида.

7-О-Ацилоксихромоны VIa и VIг под действием 1 н. раствора NaOH превращаются в исходный 7-гидроксихромон IIб.

Нагревание хромонов IIб,в,д и Vб в абсолютном диоксане с бис(диметиламино)метаном приводит к образованию оснований Манниха VIIа—г соответственно. В аналогичных условиях хромон IIв вступает в реакцию с бис(диэтиламино)метаном с образованием соединения VIIд.

В спектрах ПМР полученных соединений отсутствует протон 8-Н хромонового цикла и, в отличие от исходных соединений, появляются пики метильной или этильной и метиленовой групп. В спектре ПМР соединения VIIв была обнаружена только одна (диметиламино)метильная группа, которая, судя по исчезновению пика протона 8-Н, вступает в положение 8 хромонового цикла даже в присутствии кислого 1-NH протона бензимидазола при значительном избытке алкилирующего реагента. В случае пиразольных аналогов изофлавонов [7] в аналогичных условиях получено соединение с двумя диметиламинометильными группами — в положениях 1 пиразольного и 8 пиринового циклов.

При пропускании газообразного HCl в бензольные или хлороформные растворы соединений VIIа—д были получены гидрохлориды соответствующих оснований Манниха (IXа—д), которые представляют собой гигроскопичные кристаллические соединения.

Под воздействием гидразингидрата хромон IIа рециклизуется в пиразол (X), строение которого было подтверждено химическими реакциями и спектральными данными. Пиразол растворяется в водном растворе щелочи, дает положительную реакцию со спиртовым раствором хлорного железа, что указывает на наличие в молекуле свободной гидроксильной группы, расположенной вблизи атома азота пиразольного цикла. В спектре ПМР пиразола X обнаружены уширенные синглеты при 13,18 и 10,80 м. д. и узкий синглет при 9,44 м. д., отвечающие поглощению протонов NH пиразола, 4-ОН и 2-ОН протонов фенольного фрагмента соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{19}F измерены на приборах Bruker WP 100SY и Varian VXR-300 с рабочей частотой 100 и 300 МГц соответственно. 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), а для оснований Манниха — этилацетат.

Характеристики кетонов I представлены в табл. 1, 2; хромонов II—VIII — табл. 3, 4; гидрохлоридов IX — табл. 5.

Т а б л и ц а 5

Характеристики гидрохлоридов (IXа—д)

Соединение	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		$T_{\text{пл.}} \text{ } ^\circ\text{C}$	Выход, %
	N	Cl		N	Cl		
IXа	9,50	15,95	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	9,33	15,74	223...225	96
IXб	9,12	15,20	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	9,05	15,27	208...210	98
IXв	9,61	16,61	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	9,63	16,25	245...247	95
IXг	9,30	15,98	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	9,05	15,27	130...132	95
IXд	8,63	14,57	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	8,57	14,46	162...164	98

2,4-Дигидрокси- α -(1-метил-2-бензимидазолил)-5-этилацетофенон (Iб). В смесь 8,45 г (50 ммоль) 2-бензимидазолил-1-метилацетонитрила и 7,04 г (51 ммоль) 4-этилрезорцина в 50 мл эфира трехфтористого бора при перемешивании и нагревании до 60 °С 10...12 ч пропускают сильный ток сухого HCl. После прекращения поглощения HCl, не прекращая перемешивания и нагревания, пропускают умеренный ток 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, фильтруют. Осадок снова переносят в 500 мл горячей воды, подщелачивают аммиаком до pH 7, фильтруют. После этого остаток пересаждают из щелочного раствора и кристаллизуют из диметилформамида.

Аналогично получают кетоны I а, в—е.

7-Гидрокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (Iб). Смесь 3,1 г (10 ммоль) кетона Iб, 10 мл (60 ммоль) триэтилортоформиата и 10 мл сухого пиридина нагревают 8...10 ч при 120...130 °С до тех пор, пока реакционная смесь не перестанет давать положительную реакцию с спиртовым раствором хлорного железа. Раствор охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают изопропиловым спиртом и кристаллизуют из диметилформамида. Маточный раствор выливают на лед и после затвердевания реакционной смеси фильтруют выпавшие кристаллы. Общий выход 2,97 г.

Аналогично получают хромоны II а, в, г, е.

6-Гексил-7-гидрокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)хромон (IIд). В смесь 2 г (5,5 ммоль) кетона Iд и 1,32 мл уксусно-муравьиного ангидрида при охлаждении льдом с солью добавляют 2 капли, а затем еще 2,6 мл Et₃N так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 0 °С. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании и охлаждении 1 ч, а затем последовательно добавляют 0,8 мл уксусно-муравьиного ангидрида и 1,1 мл Et₃N. Смесь выдерживают еще 1 ч при 0 °С, 15 мин при 80...100 °С, охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 2,0 г.

7-Гидрокси-2-трифторметил-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (IIIа). В суспензию 4,8 г (15,5 ммоль) кетона Iб в 20 мл сухого пиридина при охлаждении льдом по каплям добавляют 8,8 мл (62 ммоль) трифторуксусного ангидрида, перемешивают при охлаждении 10 мин и оставляют на ночь. Реакционную смесь выливают на лед, отфильтровывают выпавшие кристаллы и перекристаллизовывают из абсолютного изопропанола. Выход 5 г (83%).

Аналогично получают соединение IIIб.

7-Гидрокси-2-карбэтокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-пропилхромон (IV). В смесь 3,2 г (10 ммоль) кетона I в минимальном количестве сухого пиридина при перемешивании по каплям добавляют 2,23 мл (20 ммоль) этоксалилхлорида и оставляют реакционную смесь на 48 ч. Реакционную смесь выливают на лед, отфильтровывают выпавшие кристаллы и перекристаллизовывают из спирта. Выход 3,2 г (80%).

7-Ацетокси-2-метил-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (Va). При перемешивании и слабом нагревании растворяют 3,1 г (10 ммоль) кетона Iб в 10 мл пиридина и 5 мл (53 ммоль) уксусного ангидрида и оставляют на 24 ч. Реакционную смесь выливают на лед и выдерживают не менее 24 ч для кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из петroleйного эфира. Выход 2,6 г (70%).

7-Гидрокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилфлаво-н (Vв). В суспензию 1,55 г (5 ммоль) кетона Iб в 10 мл пиридина по каплям добавляют 3 мл (25 ммоль) хлористого бензоила и оставляют на ночь. Раствор выливают на лед и оставляют на сутки для гидролиза избыточного хлористого бензоила. Маслянистый остаток промывают водой, растворяют в 50 мл хлороформа, промывают (2×10 мл) 2% раствором NaOH, 50 мл воды, 20 мл 1 н. соляной кислоты, 50 мл воды. Хлороформный раствор высушивают над Na₂SO₄, упаривают досуха. Оставшееся масло растворяют в 50 мл спирта, добавляют 1 мл конц. HCl и кипятят 4 ч для гидролиза 7-О-бензойлоксифлаво-на. Раствор охлаждают, разбавляют 30 мл воды, нейтрализуют 2% раствором NaOH до pH 7 и оставляют для кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного изопропилового спирта. Выход 0,4 г (20% на исходный кетон).

7-Гидрокси-2-(β -карбокситил)-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (Vб). Суспензию 1,55 г (5 ммоль) кетона Iб, 3 г (30 ммоль) янтарного ангидрида и 10 мл сухого пиридина нагревают до 40 °С и оставляют на 72 ч. Реакционную смесь выливают на лед и подкисляют конц. HCl до pH 2...3. После того как лед растает, раствор подщелачивают до pH 6...7 5% раствором NaOH, отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают холодной водой и пересаждают из

щелочного раствора разбавленной соляной кислотой. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА и воды. Выход 1,58 г (80%).

7-Гидрокси-2-метил-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (VIг). Растворяют в 30 мл спирта 1,9 г (5 ммоль) хромона IV, нагревают до кипения и добавляют 5 мл 1 н. раствора NaOH и кипятят 3...4 мин, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до pH 7, разбавляют 200 мл воды и оставляют для кристаллизации. Выпавший осадок фильтруют и кристаллизуют из водного спирта. Выход 1,37 г (83%).

7-Ацетокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромон (VIa). Кипятят 1,6 г (5 ммоль) хромона IIб, 2 мл (21 ммоль) уксусного ангидрида и 10 мл пиридина в течение 0,5...1 ч. Раствор охлаждают, фильтруют выпавшие кристаллы, промывают охлажденным изопропанолом и кристаллизуют из изопропанола. Выход 1,38 г (76%).

7-Ацилокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-6-этилхромоны (VIв—д). Смешивают 5 ммоль хромона IIб, 10 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты, 10 мл пиридина и оставляют на 2...3 ч. Раствор выливают на лед, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют из изопропанола.

7-Ацетокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)-2-трифторметил-6-этилхромон (VII). В смесь 1 г хромона IIIа в 20 мл уксусной кислоты добавляют 1 мл уксусного ангидрида и нагревают до полного растворения. После охлаждения растворитель и избыток ангидрида упаривают досуха на ротаторном испарителе, остаток растирают с петролейным эфиром. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и перекристаллизовывают из смеси петролейного эфира и толуола.

3-(2-Бензимидазолил)-7-гидрокси-8-диалкиламинометил-6-этилхромоны (VIIIа—д). Кипятят 2...3 ч суспензию 5 ммоль хромона, 10 ммоль бис(диалкиламино)метана в 10 мл абсолютно го диоксана до полного растворения. Избыток реагента и растворитель упаривают в вакууме досуха, растирают маслообразный продукт с петролейным эфиром, отфильтровывают выпавший осадок и кристаллизуют из гексана, петролейного эфира или смеси петролейного эфира и толуола.

Гидрохлориды 3-(2-бензимидазолил)-7-гидрокси-8-диалкиламинометил-6-этилхромонов (IXа—д). Растворяют соответствующее основание Манниха в сухом хлороформе, петролейном эфире или бензоле и пропускают ток сухого HCl до прекращения образования осадка, отфильтровывают выпавший осадок и кристаллизуют из подходящего растворителя (табл. 5).

3-(2,4-Дигидрокси-5-метилфенил)-4-(1-метил-2-бензимидазолил)пиразол (X). К суспензии 1 г (3,2 ммоль) хромона IIа в 20 мл пропилового спирта при нагревании добавляют 1,5 мл (40 ммоль) 85% гидразингидрата, кипятят 1...2 мин и выливают в воду. Осадок отфильтровывают, высушивают и кристаллизуют из водного спирта. Выход 1 г (почти количественный). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 221...223 °C. Найдено, % N 17,49. $C_{18}H_{16}N_4O_2$. Вычислено, % N 17,75. Спектр ПМР (ДМСО- D_6 , δ , м. д.), протоны пиразола: 13,18 с 1-NH; 8,03 с 5-N; протоны фенольной части: 9,44 с 2-OH; 6,41 с 3-N; 10,80 с 4-OH; 1,93 с 5-CH₃; 6,89 с 6-N; протоны бензимидазола: 3,58 с 1-CH₃; 7,56 м 4-, 7-N, 7,25 м 5-, 6-N.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов В. В., Смирнов М. Н., Хиля В. П. // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 598.
2. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Соколова Т. Н. // ХГС. — 1975. — № 12. — С. 1593.
3. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Жирова Т. И., Горчакова Н. А., Купчевская И. П., Голубушина Г. М. // Хим.-фарм. журн. — 1980. — Т. 14, № 1. — С. 24.
4. Горбуленко Н. В., Гайдук О. В., Огородничук А. С., Хиля В. П., Шилин В. В. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1991. — N 9. — С. 144.
5. Rihls G., Sigg I., Haas G., Winkler T. // Helv. Chim. Acta. — 1985. — Vol. 68. — P. 1935; С. А. — 1986. — Vol. 105. — 199656.
6. Литенко В. А., Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С. // Укр. хим. журн. — 1983. — Т. 49. — С. 1202.
7. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Жуль Т. И. // ХГС. — 1976. — № 8. — С. 1108.