

М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля<sup>а</sup>

ХИМИЯ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ  
26\*. СИНТЕЗ 2-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 3-(2-ТИАЗОЛИЛ)-  
И 3-(2-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ХРОМОНОВ

Взаимодействием замещенных 2-(2,4-дигидроксифенацил)тиазола и 2-(2,4-дигидроксифенацил)бензотиазола с пропионовым и изомасляным ангидридами синтезированы замещенные 2-этил- и 2-изопропил-7-ацилоксихромоны. Использование пивалоилхлорида приводит к образованию производных 1-пивалоилокси-2-гетарилстирола.

**Ключевые слова:** 2-алкилхромоны, (хлор)ангидриды, О-ациленолы, гетероаналоги изофлавонов.

Среди природных соединений растительного происхождения важное место по степени распространенности принадлежит классу флавоноидов, те или иные представители которых присутствуют практически во всех видах растений [2]. В последнее время уделяется большое внимание методам синтеза и модификации как природных изофлавоноидов, так и их синтетических аналогов и гетероаналогов.

В подавляющем большинстве случаев, для синтеза 2-алкилхромонов применяется взаимодействие 2-гидроксидезоксибензоинов с ацилирующими реагентами, при этом уксусный и трифторуксусный ангидриды являются наиболее часто употребляемыми реагентами. Известны единичные случаи использования производных пропионовой кислоты и ее гомологов для синтеза замещенных 2-алкилхромонов [3–6]. Другие пути синтеза используются крайне редко, как например, перегруппировка  $\alpha$ -метилзамещенных халконов под действием  $Tl(NO_3)_3$  в 2-метилизифлавоны [7, 8].

В последнее десятилетие повышенный интерес вызывает синтез 2-( $\omega$ -карбоксилалкил)изофлавонов, которые нашли применение в иммунологии благодаря наличию карбоксильной группы в 2-алкильной цепи, способной связываться с протеинами и изменять их стереохимию и электронные факторы [9–11].

Ранее мы показали, что взаимодействие производных 2-(2,4-дигидроксифенацил)-1-метилбензимидазола с (хлор)ангидридами алифатических кислот приводит к образованию исключительно 2-алкил-3-(1-метилбензимидазол-2-ил)хромонов [1].

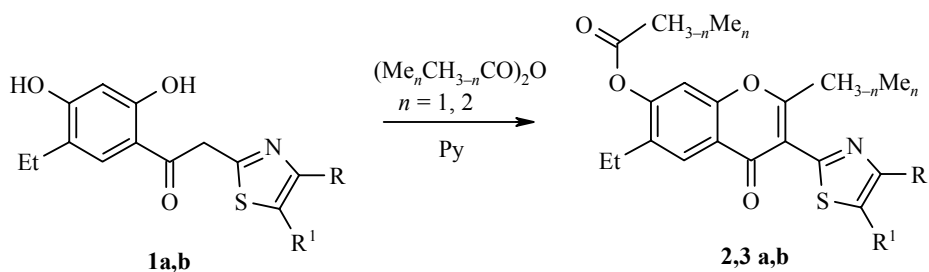
Учитывая тот факт, что строение продуктов взаимодействия дезоксибензоинов с производными карбоновых кислот в значительной степени зависит от активности метиленовой группы исходного дезоксибензоина

\* Сообщение 25 см. [1].

(количества свободных гидроксильных групп и заместителей [12]) и применяемого ацилирующего реагента, в настоящей работе мы исследовали взаимодействие 2-(2,4-дигидрокси-5-этилфенацил)-4-метилтиазола (**1a**) [13] и 2-(2,4-дигидрокси-5-этилфенацил)бензотиазола (**1b**) [14] с (хлор)ангидридами алифатических карбоновых кислот.

Длительное выдерживание соединений **1a,b** со значительным избытком ангидридов пропионовой или изомасляной кислот в пиридине приводит к образованию 7-ацилоксипроизводных 2-этил- или 2-изопропил-3-гетарилхромонов **2a,b** или **3a,b** соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2, 3** отсутствуют сигналы метиленовой группы, гидроксильных групп, в то же время появляются сигналы протонов двух остатков применяемых кислот. Сигналы метильных протонов 2-изопропильной группы соединений **3a,b** наблюдаются в виде дублета, что свидетельствует об их эквивалентности и отсутствии оси хиральности из-за затрудненного вращения, как это наблюдается в случае изофлавонов, имеющих объемные заместители в положениях 2 и 3 [15, 16].

Использование пивалоилхлорида, как при комнатной температуре, так и при нагревании реакционной смеси, не привело к образованию 2-*трет*-бутил-3-гетарилхромонов, как показано нами в случае синтеза 2-*трет*-бутил-3-(2-бензимидазолил)хромонов [1]. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  выделенных соединений наблюдались однопротонный синглет при 6.78 и 6.90 м. д, а также сигналы трех остатков пивалевоы кислоты. С учетом предыдущих исследований ацилирования 2-гидроксидезоксибензоинов [17, 18], структуры исходных соединений **1a,b**, можно предположить, что ацилирование осуществляется с участием фенольных гидроксильных групп, а также метиленового звена (тип **A**) или енольного гидроксильного остатка (тип **B**). Мы не исключали, что наличие (бензо)тиазольного ядра может способствовать ацилированию с образованием N-ацил-2-метилен-2,3-дигидро(бензо)-тиазола (тип **C**).



**1–3 a** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **b** RR<sup>1</sup> = CH=CH–CH=CH; **2a,b** n = 1, **3a,b** n = 2

Вывод о пути протекания реакции в данном случае был сделан на основании данных спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений (**A–C**), а также соединений **2, 3** (таблица). Как оказалось, в данном случае имеет место ацилирование, приводящее к образованию ацильных производных по енольному гидроксильному остатку **4a,b** (тип **B**).

Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **2a,b–4a,b**

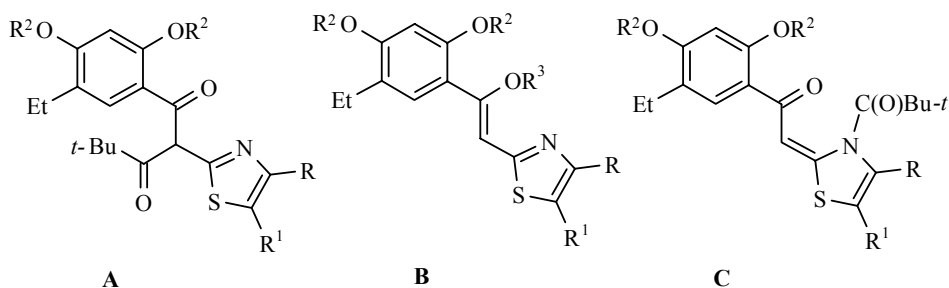
Со-единение	Химические сдвиги, $\delta$ м. д., в $\text{CDCl}_3$																	Примечание
	Фенольный фрагмент										Остаток (бензо)тиазола							
	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	Et-6	C-2	C-4a	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7a	
<b>2a</b>	171.8	115.4	175.1	120.5	126.2	134.2	153.0	111.1	153.9	13.8, 22.9	157.5		151.2	115.4				172.1 <sup>*</sup> , 27.7 <sup>**</sup> , 27.2 <sup>**</sup> , 11.5 <sup>***</sup> , 9.1 <sup>***</sup> , 17.2 <sup>*4</sup>
<b>2b</b>	172.1	115.5	175.3	120.6	126.4	134.6	153.3	111.3	154.1	13.9, 23.0	159.7	151.9	123.0	124.9	125.70	121.3	136.1	173.5 <sup>*</sup> , 27.8 <sup>**</sup> , 27.6 <sup>**</sup> , 11.7 <sup>***</sup> , 9.1 <sup>***</sup>
<b>3a</b>	174.2	114.8	174.8	120.6	126.3	134.3	153.1	111.1	154.1	14.0, 23.0	157.6		151.5	115.6				175.4 <sup>*</sup> , 34.3 <sup>**</sup> , 31.1 <sup>**</sup> , 20.0 <sup>***</sup> , 18.9 <sup>***</sup> , 17.3 <sup>*4</sup>
<b>3b</b>	175.4	114.8	174.6	120.5	126.3	134.6	153.3	111.1	154.1	13.9, 22.9	159.7	151.9	123.0	124.9	125.6	121.2	136.2	175.4 <sup>*</sup> , 34.4 <sup>**</sup> , 31.2 <sup>**</sup> , 20.0 <sup>***</sup> , 18.8 <sup>***</sup>
<b>4a</b>	–	117.4 (C-2)	145.8 (C-1)	126.3 (C-1')	129.6 (C-6')	133.3 (C-5')	149.5 (C-4')	114.3 (C-3')	146.6 (C-2')	15.0, 22.8	160.0		152.9	116.1				176.4 <sup>*</sup> , 175.3 <sup>*</sup> , 39.2 <sup>**</sup> , 27.2 <sup>***</sup> , 17.0 <sup>*4</sup>
<b>4b</b>	–	117.5 (C-2)	146.8 (C-1)	126.2 (C-1')	129.6 (C-6')	133.5 (C-5')	149.9 (C-4')	116.5 (C-3')	148.5 (C-2')	14.0, 22.9	160.7	152.9	123.3	125.4	126.3	121.4	135.2	176.3 <sup>*</sup> , 176.2 <sup>*</sup> , 39.3 <sup>**</sup> , 27.2 <sup>***</sup>

\* COO.

\*\* C(2)–C–C и C–COO-7.

\*\*\* C(2)–C–C и C–C–COO-7.

\*4 CH<sub>3</sub>-4 тиазола.



**4 a** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **b** RR<sup>1</sup> = CH=CH-CH=CH; **4a,b** R<sup>2</sup> = *t*-BuCO

Попытки превращения соединений **4a,b** в производные 2-*трет*-бутилхромена под действием оснований [17] не увенчались успехом, продуктом реакции оказался исходный дезоксибензоин **1a,b**.

Таким образом, мы исследовали взаимодействие 2-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)тиазола, а также его аннелированного аналога с (хлор)ангидридами алифатических кислот. Использование ангидридов пропионовой и изомасляной кислот дает возможность синтезировать замещенные 2-этил- и 2-изопропил-3-гетарилхромены. Введение в реакцию более объемного пивалоилхлорида приводит к образованию производных 1-пивалоилокси-2-(2-(бензо)тиазолил)стирола.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck. В качестве элюента использовали смеси хлороформ–метанол, 9:1; 95:5, а также гексан–этилацетат, 1:2. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C измерены на приборе Varian VXR 300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС.

**Синтез соединений 2–4a,b** (общая методика). Смесь 10 ммоль исходного кетона **1a,b**, 50–60 ммоль (хлор)ангидрида соответствующей кислоты в 25 мл абсолютного пиридина выдерживают 48–72 ч при комнатной температуре (конец реакции определяют методом ТСХ). Реакционную смесь выливают на лед, после затвердевания осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из гексана.

**3-(4-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-оксо-2,6-диэтил-4Н-хромен-7-илпропионат (2a)**. Выход 49%. Т. пл. 107–108 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.26, 1.32, 1.37 (9H, три т, *J* = 7.2, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 2.51 (3H, с, 4'-CH<sub>3</sub>); 2.63, 2.69 (4H, два к, *J* = 7.2, MeCH<sub>2</sub>CO и 6-CH<sub>2</sub>Me); 3.36 (2H, к, *J* = 7.2, 2-CH<sub>2</sub>Me); 7.02 (1H, с, Н-5'); 7.28 (1H, с, Н-8); 8.15 (1H, с, Н-5). Найдено, %: N 3.77; S 8.63. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 3.52; S 8.68.

**3-(1,3-Бензотиазол-2-ил)-4-оксо-2,6-диэтил-4Н-хромен-7-илпропионат (2b)**. Выход 54%. Т. пл. 151–153 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.28, 1.33, 1.43 (9H, три т, *J* = 7.2, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 2.68 (4H, м, MeCH<sub>2</sub>CO и 6-CH<sub>2</sub>Me); 3.44 (2H, к, *J* = 7.2, 2-CH<sub>2</sub>Me); 7.31 (1H, с, Н-8); 7.40, 7.49 (2H, два м, Н-4' и Н-7'); 7.98, 8.07 (2H, два м, Н-5',6'); 8.21 (1H, с, Н-6). Найдено, %: N 3.44; S 7.87. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 3.45; S 7.73.

**2-Изопропил-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-оксо-6-этил-4Н-хромен-7-ил-2-метилпропаноат (3a).** Выход 58%. Т. пл. 165–167 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.26 (2H, три т, J = 7.2, 6-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.35, 1.38 (12H, два д, J = 7.2, 2-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO); 2.51 (3H, с, 4'-Me); 2.65 (2H, к, J = 7.2, 6-CH<sub>2</sub>Me); 2.90 (1H, м, Me<sub>2</sub>CHCO); 4.26 (1H, м, 2-CHMe<sub>2</sub>); 7.04 (1H, с, Н-5'); 7.28 (1H, с, Н-8); 8.16 (1H, с, Н-5). Найдено, %: N 3.51; S 8.03. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 3.40; S 8.23.

**3-(1,3-Бензотиазол-2-ил)-2-изопропил-4-оксо-6-этил-4Н-хромен-7-ил-2-метилпропаноат (3b).** Выход 47%. Т. пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.29 (2H, три т, J = 7.2, 6-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.39 (12H, д, J = 7.2, 2-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO); 2.67 (2H, к, J = 7.2, 6-CH<sub>2</sub>Me); 2.91 (1H, м, Me<sub>2</sub>CHCO); 4.27 (1H, м, 2-CHMe<sub>2</sub>); 7.32 (1H, с, Н-8); 7.41, 7.50 (2H, два м, Н-4',7'); 7.97, 8.08 (2H, два м, Н-5',6'); 8.18 (1H, с, Н-6). Найдено, %: N 3.22; S 7.36. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 3.05; S 7.39.

**1-{2,4-бис[(2,2-Диметилпропаноил)окси]-5-этилфенил}-2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)этилпивалат (4a).** Выход 65%. Т. пл. 96–97 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.18 (3H, т, J = 7.2, 5'-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.32 (9H, с, 1-CCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.38 (18H, с, 2'-CCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> и 4'-CCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.45 (3H, с, 4''-CH<sub>3</sub>); 2.55 (2H, к, J = 7.2, 5'-CH<sub>2</sub>Me); 6.78 (1H, с, Н-2); 6.86 (1H, с, Н-3'); 6.88 (1H, с, Н-5''); 7.35 (1H, с, Н-6'). Найдено, %: N 2.64; S 6.05. C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: N 2.50; S 6.15.

**2-(1,3-Бензотиазол-2-ил)-1-{2,4-бис[(2,2-диметилпропаноил)окси]-5-этилфенил}этилпивалат (4b).** Выход 72%. Т. пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.20 (3H, т, J = 7.2, 5'-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.33 (9H, с, 1-CCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.38, 1.42 (18H, два с, 2'-CCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> и 4'-CCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.54 (2H, к, J = 7.2, 5'-CH<sub>2</sub>Me); 6.90 (1H, с, Н-2); 6.92 (1H, с, Н-3'); 7.38 (1H, с, Н-6'); 7.40, 7.49 (2H, два м, Н-4'',7''); 8.01, 8.03 (2H, два м, Н-5'',6''). Найдено, %: N 2.48; S 5.67. C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: N 2.63; S 5.50.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *XTC*, 26 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 20 (2008)].
2. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Д. Литкеи, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во РГУ, Ростов-на-Дону, 1985, 184 с.
3. Рао D. Madhusudhan, Рао A. V. Subba, *Indian J. Chem.*, **31B**, 335 (1992).
4. Т. В. Шокол, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *XTC*, 781 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, (2005)].
5. В. П. Хиля, А. Айтмамбетов, Г. Бердимбетова, *Химия природ. соед.*, 365 (1997).
6. L. S. Narikrishnan, H. D. N. Showalter, *Tetrahedron*, **56**, 515 (2000).
7. А. С. Jain, R. Khazanchi, R. C. Gupta, *Bioorg. Chem.*, **7**, 493 (1978).
8. С. D. Gabbutt, J. D. Herpworth, В. M. Heron, J.-L. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 881 (1998).
9. A. Pelter, R. S. Ward, J. L. Whalley, *Synthesis*, **12**, 1793 (1998).
10. С. L. Houerou, С. Bennetau-Pelissero, V. Lamothe, F. Le Menn, P. Babin, В. Bennetau, *Tetrahedron*, **56**, 295 (2000).
11. N. Al-Maharik, I. Mutikainen, K. Wahala, *Synthesis*, 411 (2000).
12. С. П. Бондаренко, А. В. Левенец, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, 211 (2003).
13. Н. В. Горбуленко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 505 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 441 (1995)].
14. М. С. Фрасинюк, Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *XTC*, 1237 (1997). [*Chem.*

*Heterocycl. Comp.*, **33**, 1078 (1997)].

15. С. П. Бондаренко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 902 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 767 (1996)].
16. А. В. Туров, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *XTC*, 1682 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1456 (1997)].
17. V. Szabo, A. Levai, *Acta Univ. Debreceniensis*, 181 (1969/70).
18. A. Pelter, R. S. Ward, J. L. Whalley, *Synthesis*, 1793 (1998).

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

*Поступило 16.12.2007*

<sup>a</sup>*Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина  
e-mail: vkhilya@mail.univ.kiev.ua*

---