

Н. В. Горбуленко, Т. М. Ткачук, Т. В. Шокол, В. В. Семенюченко,
А. В. Туров, В. П. Хиля

2-[6-АЛКИЛ-3-ГЕТАРИЛ-4-ОКСО-9,10-ДИГИДРО-4Н,8Н-ХРОМЕНО[8,7-*e*]-
[1,3]-ОКСАЗИН-9-ИЛ]УКСУСНЫЕ КИСЛОТЫ

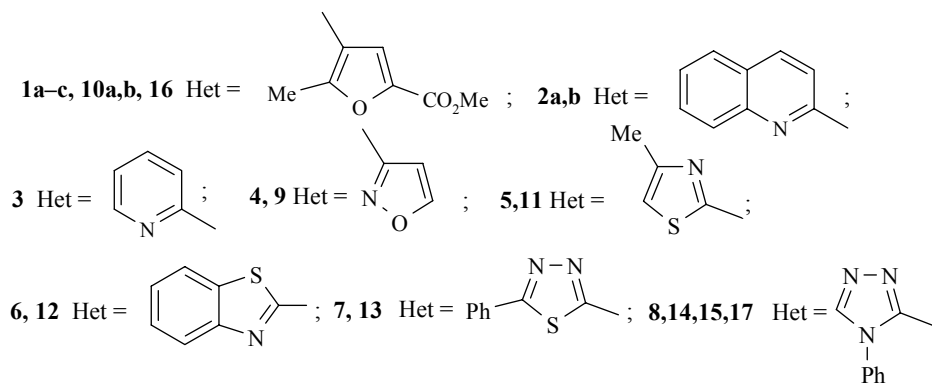
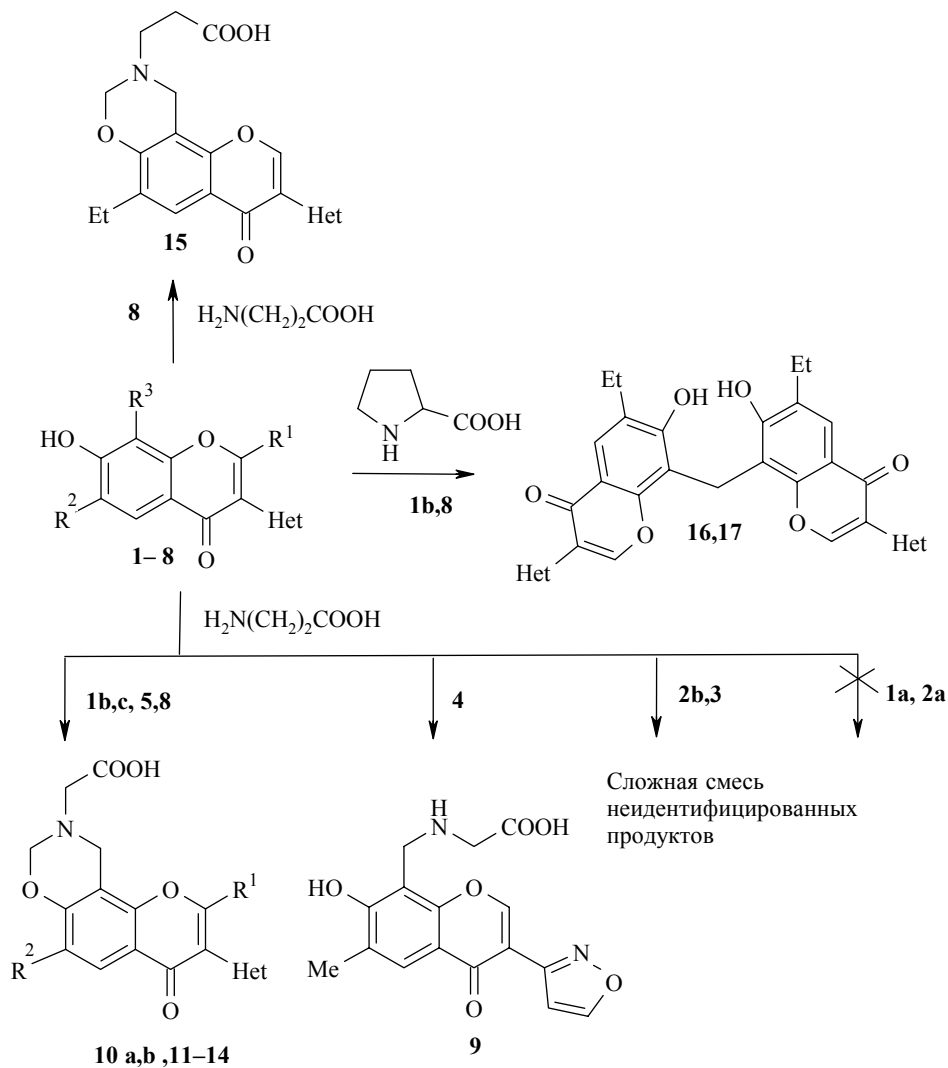
Изучено взаимодействие ряда замещенных 3-гетарил-7-гидроксихромонов с аминокислотами и формальдегидом (соотношение реагентов 1:1:2 соответственно). В случае глицина при $\text{Het} = \text{изоксазол-3-ил}$ получен продукт аминотетилирования по положению 8 хромона, а при других Het (в том числе $\text{Het} = 4\text{-фенил-1,2,4-триазол-3-ил}$) образуются 2-[6-алкил-3-гетарил-4-оксо-9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-9-ил]уксусные кислоты. С β -аланином при $\text{Het} = 4\text{-фенил-1,2,4-триазол-3-ил}$ синтезирована соответствующая β -замещенная пропионовая кислота, а пролин не участвует в реакции, приводящей к бис(3-гетарил-7-гидрокси-6-этилхромон-8-ил)метанам.

Ключевые слова: аминокислоты, 3-гетарил-7-гидроксихромоны, 3-гетарил-4-оксо-9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазины, реакция Манниха, формальдегид.

Известно, что основания Манниха, полученные при взаимодействии эквимольных количеств хромона (реагирующего по положению 8 или 6), формальдегида и амина [1], обладают широким спектром биологической активности [2]. При наличии группы ОН в положении 7-изофлавона и использовании двукратного избытка формальдегида в случае эфиров α -аминокислот образуются производные 9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-она, содержащие в положении 9 группу CHRCOOR^1 [3]. Указанные продукты, в отличие от нециклических аминокислотных оснований Манниха, не проявили антимикробной активности [3]. Соответствующие им кислоты (9- CHRCOOH) синтезированы не были, так как при гидролизе эфиров происходит раскрытие оксазинового цикла (в кислой среде) или разрушение ядра хромона (в щелочной среде).

Следует отметить, что подобные рассмотренным соединениям 9,10-дигидро-2Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-оны, полученные аналогично на основе кумаринов [4–12], проявили антибактериальную [8–12], амебоцидную, антитрихомональную [8], антиспазмолитическую и антигистаминную активность [7]; запатентованы в качестве солнцезащитных, фунгицидных и противораковых агентов [6].

Задача настоящей работы заключалась в выяснении возможностей аминотетилирования аминокислотами гетарилзамещенных хромонов для последующего определения биологической активности полученных продуктов и выявления влияния на нее замены арильного заместителя на гетероциклический. С этой целью нами изучено взаимодействие 3-гетарил-7-гидроксихромонов **1a–c**, **2–7**, **8a,b** с аминокислотами (глицином, β -аланином, пролином) и формальдегидом при молярном соотношении реагентов



1a $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; **1b, 2b, 3, 5, 7, 8** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$;
1c $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{H}$; **2a** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; **4** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$;
6 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Pr}$; **9** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; **10a, 11, 13-17** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$;
10b $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Et}$; **12** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Pr}$

равном 1:1:2 соответственно (см. схему). Реакцию проводили при кипячении в водно-спиртовой среде в течение 8–10 ч.

Известно, что наиболее активным положением для электрофильной атаки в 7-гидроксихрононах является положение 8 [13]. Если оно занято, аминометилирование активными агентами происходит по положению 6 [14].

В указанных условиях глицин не реагировал с формальдегидом и 8-метилзамещенными хрононами **1a** и **2a**. Последние были выделены из реакционной среды почти полностью. Вероятно, это связано с невысокой активностью свободного положения 6 исходных хрононов. В случае 7-гидрокси-3-хинолил-6-этил- (**2b**) и 3-пиридилхронона (**3**) были получены сложные смеси продуктов, которые далее не изучались. Из 7-гидрокси-3-(изоксазол-3-ил)-6-метилхронона (**4**) с выходом 49% был получен продукт его аминометилирования по положению 8: замещенная аминокусусная кислота **9** – аналог производных изофлавонов, образующихся в результате подобной реакции при эквимолярном соотношении реагентов [3]. Состав и строение кислоты **9** подтверждены результатами элементного анализа (табл. 1) и данными спектра ЯМР ¹H (табл. 2). В случае 2-R¹-6-алкил-7-гидроксихрононов, содержащих в положении 3 заместители: 2-карб-этоксиметил-5-метил-4-фурил **1b,c**, 4-метилтиазол-2-ил (**5**), бензотиазол-2-ил (**6**), 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (**7**) и 4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил (**8**),

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 9–17

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %		Т. пл., °С*	Выход, %
		Вычислено, %			
		N	S		
9	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆	<u>8.40</u> 8.48	–	207–208	49
10a	C ₂₂ H ₂₁ NO ₈	<u>3.44</u> 3.28	–	207	37
10b	C ₂₃ H ₂₀ F ₃ NO ₈	<u>2.64</u> 2.83	–	197	54
11	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	<u>7.08</u> 7.25	<u>8.16</u> 8.30	188–189	45
12	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	<u>6.38</u> 6.42	<u>7.30</u> 7.35	186–187	38
13	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	<u>9.45</u> 9.35	<u>7.27</u> 7.13	205	51
14	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>12.93</u> 12.96	–	186	50
15	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₅	<u>12.67</u> 12.55	–	217	32
16**	C ₃₇ H ₃₂ O ₁₂	–	–	176	36
17***	C ₃₉ H ₃₀ N ₆ O ₆	<u>12.41</u> 12.38	–	>300	35

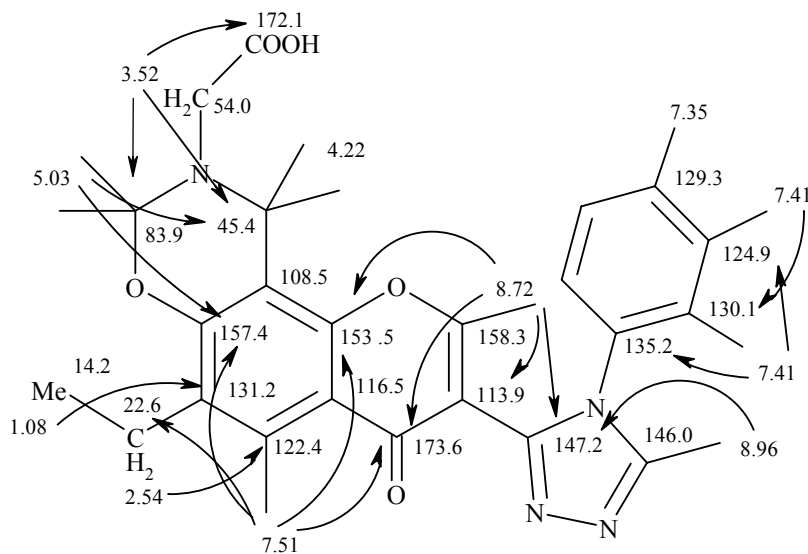
* Растворитель для перекристаллизации: этанол (соединения **9**, **11–14**), ацетонитрил (соединение **10a**), толуол–петролейный эфир (соединение **10b**), метанол (соединение **15**), 2-пропанол (соединение **16**), метанол–вода (соединение **17**).

** Найдено, %: С 66.43; Н 4.85. Вычислено, %: С 66.46; Н 4.82.

*** Найдено, %: С 69.04; Н 4.41. Вычислено, %: С 69.01; Н 4.46.

в результате их взаимодействия с глицином и двукратным количеством формальдегида с выходом 37–54% образовались соответствующие 2-[(6-алкил-3-гетарил-4-оксо)-9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-9-ил]уксусные кислоты **10a,b**, **11–14**. Характер заместителя R¹ на выход целевых продуктов не влияет.

Соединения **10–14** – бесцветные кристаллические вещества, состав и строение которых подтверждены результатами элементного анализа и данными спектров ЯМР ¹H (табл. 1, 2). Дополнительное подтверждение структуры соединения **14** было получено на основании результатов анализа спектров ЯМР ¹³C DEPT, а также спектров гетероядерных корреляций НМРС и НМВС для корреляций ¹³C и ¹H. В спектре DEPT с полным редактированием по мультиплетности, как и ожидалось, имеются сигналы четырех метиленовых групп, одной метильной и шести неэквивалентных сигналов ароматических фрагментов СН (два из них удвоенной интенсивности). Поскольку отнесения сигналов в протонных спектрах сомнений не вызывают, с помощью спектров НМРС была установлена связность протонов с атомами углерода, отстоящими от них на одну связь. Атомы углерода, отстоящие от протонов на 2–3 химических связи, были идентифицированы по корреляциям в спектре НМВС. Важнейшие из них, послужившие основанием для отнесения сигналов атомов углерода, ниже на формуле соединения **14** показаны стрелками. Найденные значения химических сдвигов протонов и атомов углерода приведены около соответствующих атомов:



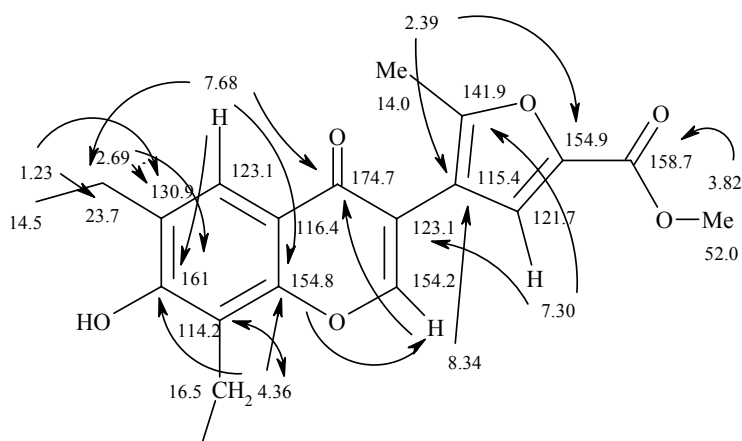
Соединение **14**

Использование β-аланина для аминотилирования хромона **8** привело с невысоким выходом (30%) к гомологу продукта **14** – пропионовой кислоте **15**, содержащей в β-положении аналогичный трициклический заместитель. В спектре ЯМР ¹H соединения **15**, в отличие от спектра

кислоты **14**, в области 4–5 м. д. наблюдаются только два двухпротонных

синглета метиленовых групп дигидрооксазинового фрагмента, а протоны β-аланинового фрагмента представлены двумя характерными триплетами при 2.58 и 2.98 м. д.

Известно, что реакция Манниха с участием аминокислот и изофлавонов или их 3-феноксизамещенных аналогов наиболее успешно проходит со вторичной аминокислотой – пролином, а в случае первичных аминов образуется ряд побочных продуктов [3, 15]. Однако нам не удалось ввести пролин в реакцию с формальдегидом и гетарилхромоном **1b**, **8**, для которых, как было показано выше, при использовании глицина и β-аланина в тех же условиях соответствующие продукты аминотетирования **10a**, **14** и **15** были получены с умеренными выходами. В спектрах ЯМР ¹H выделенных из реакционных смесей соединений нет сигналов пролина и синглета протона Н-8 исходных хромонов, но остальные сигналы последних имеются, а также присутствует двухпротонный синглет, характерный для группы СН₂, связывающей остатки некоторых ди- и тригидрооксхромонов [15]. Приведенные данные, а также сопоставление интегральной интенсивности сигналов протонов и результаты элементного анализа указывают на то, что в рассмотренных примерах образуются продукты взаимодействия двух молекул хромона **1b** или **8** с молекулой формальдегида – замещенные бис(хромон-8-ил)метаны **16** или **17** соответственно. Для подтверждения строения соединения **16** мы, как в случае продукта **14**, провели анализ спектра ЯМР ¹³C, DEPT и гетероядерных корреляционных спектров НМРС и НМВС. В спектре DEPT с полным редактированием по мультиплетности, как и ожидалось, имеются сигналы трех метильных групп, двух метиленовых и трех ароматических сигналов СН. Важнейшие из найденных в спектре НМВС корреляций показаны ниже на фрагменте соединения **16** (второй остаток хромона, идентичный приведенному, не указан) стрелками. Таким образом, удалось сделать полные отнесения сигналов атомов углерода в спектре молекулы соединения **16**. Найденные значения химических сдвигов протонов и атомов углерода показаны ниже около соответствующих атомов:



Фрагмент молекулы соединения **16**

Спектры ЯМР ¹H соединений 9–17

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)*
9	2.25 (3H, с, CH ₃), 3.40 (2H, с, CH ₂ COOH), 4.26 (2H, с, CH ₂ N), 7.05 (1H, с, H-4'), 7.78 (1H, с, H-5), 8.66 (1H, с, H-2), 8.83 (1H, с, H-5')
10a	1.23 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.40 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.65 (2H, к, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 3.50 (2H, с, CH ₂ COOH), 3.82 (3H, с, COOCH ₃), 4.24 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.03 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.29 (1H, с, H-4'), 7.72 (1H, с, H-5), 8.26 (1H, с, H-2)
10в	1.24 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.23 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.67 (2H, к, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 3.63 (2H, с, CH ₂ COOH), 3.83 (3H, с, COOCH ₃), 4.25 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.08 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.01 (1H, с, H-4'), 7.71 (1H, с, H-5), 8.26 (1H, с, H-2), 12.36 (1H, уш. с, COOH)
11	1.25 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.46 (3H, с, 4'-CH ₃), 2.68 (2H, к, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 3.52 (2H, с, CH ₂ COOH), 4.29 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.06 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.14 (1H, с, H-5'), 7.82 (1H, с, H-5), 9.04 (1H, с, H-2)
12	0.99 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.66 (2H, м, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.65 (2H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 3.52 (2H, с, CH ₂ COOH), 4.32 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.06 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.39 (1H, т, J = 8.0, H-6'), 7.48 (1H, т, J = 8.0, H-5'), 7.84 (1H, с, H-5), 7.97 (1H, д, J = 8.0, H-7'), 8.04 (1H, д, J = 8.0, H-4'), 9.27 (1H, с, H-2)
13	1.25 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.67 (2H, к, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 3.52 (2H, с, CH ₂ COOH), 4.30 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.07 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.53 (3H, м, H-3',4',5' Ph), 7.83 (1H, с, H-5), 8.02 (2H, м, H-2',6' Ph), 9.33 (1H, с, H-2), 12.39 (1H, уш. с, COOH)
14	1.17 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.59 (2H, к, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 3.51 (2H, с, CH ₂ COOH), 4.25 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.03 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.41 (5H, с, C ₆ H ₅), 7.52 (1H, с, H-5), 8.62 (1H, с, H-5'), 8.79 (1H, с, H-2), 12.43 (1H, уш. с, COOH)
15	1.18 (3H, т, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.58 (2H, т, J = 6.8, CH ₂ COOH), 2.63 (2H, к, J = 7.6, CH ₃ CH ₂), 2.98 (2H, т, J = 6.8, NCH ₂ CH ₂), 4.20 (2H, с, C ₍₁₀₎ H ₂), 5.00 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 7.40 (5H, с, C ₆ H ₅), 7.52 (1H, с, H-5), 8.60 (1H, с, H-5'), 8.76 (1H, с, H-2), 12.08 (1H, уш. с, COOH)
16	1.23 (6H, т, J = 7.6, 2CH ₃ CH ₂), 2.39 (6H, с, 2·2'-CH ₃), 2.69 (4H, к, J = 7.6, 2CH ₃ CH ₂), 3.82 (6H, с, 2COOCH ₃), 4.36 (2H, с, 8-CH ₂), 7.30 (2H, с, 2H-4'), 7.68 (2H, с, 2H-5), 8.34 (2H, с, 2H-2)
17	1.18 (6H, т, J = 7.6, 2CH ₃ CH ₂), 2.64 (4H, к, J = 7.6, 2CH ₃ CH ₂), 4.36 (2H, с, 8-CH ₂), 7.39 (10H, с, 2C ₆ H ₅), 7.49 (2H, с, 2H-5), 8.73 (2H, с, 2H-5'), 8.76 (1H, с, 2H-2)

* Отсутствие в спектрах некоторых соединений сигнала протона групп OH (**9**, **16**, **17**), NH (**9**) и COOH (**9–12**) объясняется дейтерообменом с D₂O (примесь к ДМСО-d₆).

Связывание каждого остатка гетарилхромона с группой CH₂ по положению 8 подтверждается корреляциями в спектре НМВС для атомов C₍₈₎, C₍₇₎ и C_(8').

Полученные результаты свидетельствуют о том, что возможность аминометилирования 3-гетарилхромонов формальдегидом и аминокислотами определяется, главным образом, строением заместителя 3-Нет, а также исходной аминокислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках

Silufol UV-254, элюент смесь хлороформ–метанол, 9:1. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPT, HMQC и HMBC записаны в ДМСO-d₆ на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

[(7-Гидрокси-3-изоксазол-3-ил-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-илметил)амино]уксусная кислота (9) и 2-(2-R¹-6-алкил-3-гетарил-4-оксо-9,10-дигидро-4H,8H-хромено[8,7-e]-[1,3]оксазин-9-ил)уксусные кислоты (10a,b, 11–14). К раствору 2 ммоль 2-R¹-6-алкил-3-гетарил-7-гидроксихромена (1b,c, 4–8) в 20 мл этанола добавляют раствор 0.3 г (4 ммоль) глицина в 5 мл воды и 3 мл 37% раствора формалина и кипятят 8–10 ч (контроль ТСХ). Отгоняют спирт, остаток растирают в воде, отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-[(4-Оксо-3-(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-этил-9,10-дигидро-4H,8H-хромено[8,7-e]][1,3]оксазин-9-ил]пропионовая кислота (15). Получают по описанной выше методике из хромена 8 и β-аланина.

Бис(3-гетарил-7-гидрокси-6-этилхромен-8-ил)метаны (16, 17) по приведенной выше методике при использовании 3-гетарил-7-гидрокси-6-этилхроменов 1b, 8, формальдегида и пролина получают продукты 16, 17 соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Tramontini, *Synthesis*, 703 (1973).
2. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Ю. Литкей, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Рост. ун-та, 1985.
3. М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, А. С. Огороднийчук, В. В. Шилин, А. М. Живолуп, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Химия природ. соедин.*, 632 (1998).
4. R. V. Desai, *J. Org. Chem.*, **26**, 5251 (1961).
5. M. G. Patel, S. Sethna, *J. Indian Chem. Soc.*, **39**, 595 (1962).
6. M. E. Kuehne, US Pat. 314676; *Chem. Abstr.*, **61**, 8319 (1964).
7. N. Mahanty, K. K. Patnaik, M. K. Rout, *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 969 (1968); *Chem. Abstr.*, **70**, 47223 (1969).
8. D. R. Shridhar, C. V. Reddy Sastry, D. Lal, G. S. Raddi, K. Bhopale, R. S. Khokar, K. Tripathi, *Indian J. Chem.*, **19B**, 1065 (1980).
9. P. Eswaraiiah, M. Nagesam, M. S. Raju, *Chem. Acta Turc.*, **19**, No. 3, 239 (1991); *Chem. Abstr.*, **118**, 147518 (1993).
10. J. N. Gadre, P. S. Raote, *Indian J. Chem.*, **32B**, 1285 (1993).
11. J. N. Gadre, V. B. Dubhashi, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 181 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 9108 (1994).
12. J. N. Gadre, V. M. Khare, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 225 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 10414 (1996).
13. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 3 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 3 (1999)].
14. Н. В. Горбуленко, С. А. Кирпа, В. П. Хиля, *ХГС*, 29 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 23 (1993)].
15. М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, А. С. Огороднийчук, В. В. Шилин, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Химия природ. соедин.*, 475 (1998).
16. Н. В. Горбуленко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 505 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 441 (1995)].
17. Н. В. Горбуленко, Н. Н. Шимко, В. П. Хиля, *ДАН УССР, Сер. Б, № 5*, 117 (1991).
18. Т. В. Шokol, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1840 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1588 (2004)].
19. Т. В. Шokol, В. А. Туров, А. В. Туров, Н. В. Кривохижа, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1676 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1411 (2005)].

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

Поступило 19.01.2006
После доработки 24.07.2006