

Л. Цао, Л. Чжан, Ц. Лю

**СИНТЕЗ
3-(5-АРИЛ-3-АЦЕТИЛ-2,3-ДИГИДРО-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)-
ХРОМОНОВ**

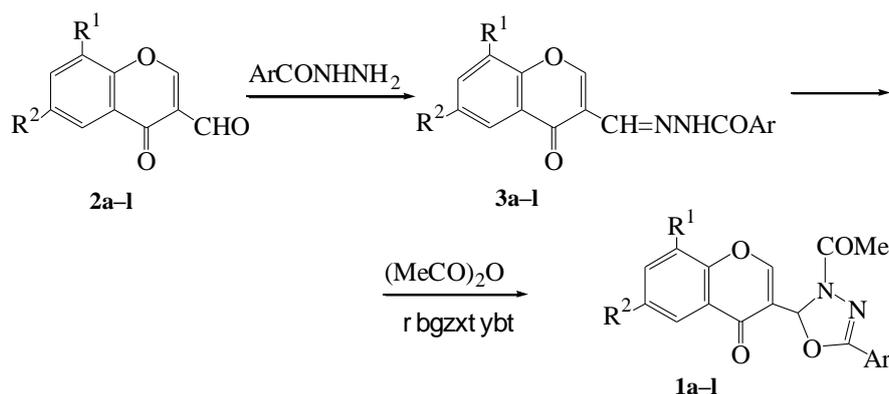
Предложен общий метод синтеза 3-(5-арил-3-ацетил-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромонов, заключающийся в превращении 3-формилхромонов в ацилгидразоны и под действием уксусного ангидрида гетероциклизации последних.

Ключевые слова: 3-гетероарилхромоны, 1,3,4-оксадиазолины.

3-Гетарилхромоны, обладающие широким спектром биологической активности, проявляют высокую антиаллергическую, антихолестерическую, гипополипидемическую, антимикробную, фунгицидную и антибластическую активность, являются стимуляторами центральной нервной системы [1]. В связи с этим в последнее время уделяется большое внимание синтезу новых соединений.

Методы синтеза 3-гетарилхромонов обобщены в обзоре [1]. Предложено выделить два основных подхода: первый – построение хромоновой системы из замещенных α -гетарил-2-гидроксиацетофенонов, второй – введение гетероцикла в готовую хромоновую систему.

В данной работе нами выбран второй подход к синтезу не известных ранее 3-(5-арил-3-ацетил-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромонов **1a-l**, основанный на использовании доступных 3-формилхромонов **2a-l** [2, 3].



1-3 a $R^1 = H, R^2 = Me, Ar = Ph$; **b** $Ar = o-C_6H_4$, **c** $Ar = p-MeOC_6H_4$, **d** $Ar = p-O_2NC_6H_4$,
e $R^1 = H, R^2 = Br, Ar = Ph$; **f** $Ar = o-C_6H_4$, **g** $Ar = p-MeOC_6H_4$, **h** $Ar = p-O_2NC_6H_4$,
i $R^1 = R^2 = Cl, Ar = Ph$; **j** $Ar = o-C_6H_4$, **k** $Ar = p-MeOC_6H_4$, **l** $Ar = p-O_2NC_6H_4$

При взаимодействии 3-формилхромонов и ароилгидразинов получены соответствующие ароилгидразоны **3a–l**. Затем под действием уксусного ангидрида в результате гетероциклизации возникают 3-(5-арил-3-ацетил-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромоны **3a–l**.

Для подтверждения строения соединений **1a–l** и **3a–l** кроме аналитических данных элементного анализа были использованы спектры ИК, ЯМР ^1H , и масс-спектры. Характеристики соединений **1a–l** и **3a–l** представлены в табл. 1, данные ЯМР ^1H и масс-спектры – в табл. 2, 3.

Т а б л и ц а 1

Характеристика соединений **1a–l** и **3a–l**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1a	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>68.91</u>	<u>4.65</u>	<u>8.07</u>	173–174	80
		68.96	4.63	8.04		
1b	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$	<u>62.70</u>	<u>3.96</u>	<u>7.35</u>	187–188	52
		62.75	3.95	7.32		
1c	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	<u>66.60</u>	<u>4.81</u>	<u>7.36</u>	248–249	47
		66.66	4.79	7.40		
1d	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$	<u>61.06</u>	<u>3.86</u>	<u>10.71</u>	222–224	43
		61.07	3.84	10.68		
1e	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$	<u>55.20</u>	<u>3.19</u>	<u>6.81</u>	215–216	79
		55.23	3.17	6.78		
1f	$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClBrN}_2\text{O}_4$	<u>51.01</u>	<u>2.72</u>	<u>6.29</u>	206–207	51
		50.98	2.70	6.26		
1g	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5$	<u>54.23</u>	<u>3.43</u>	<u>6.35</u>	233–234	47
		54.19	3.41	6.32		
1h	$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_6$	<u>49.85</u>	<u>2.65</u>	<u>9.19</u>	228–229	42
		49.80	2.64	9.17		
1i	$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	<u>56.66</u>	<u>3.02</u>	<u>6.92</u>	136–137	83
		56.60	3.00	6.95		
1j	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$	<u>52.16</u>	<u>2.56</u>	<u>6.44</u>	204–205	52
		52.14	2.53	6.40		
1k	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$	<u>55.47</u>	<u>3.24</u>	<u>6.49</u>	239–241	44
		55.45	3.26	6.47		
1l	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$	<u>50.89</u>	<u>2.48</u>	<u>9.39</u>	212–214	54
		50.91	2.47	9.37		
3a	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>70.54</u>	<u>4.64</u>	<u>9.13</u>	209–210	85
		70.58	4.61	9.15		
3b	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$	<u>63.40</u>	<u>3.87</u>	<u>8.24</u>	234–235	75
		63.44	3.85	8.22		
3c	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>67.90</u>	<u>4.77</u>	<u>8.40</u>	214–216	60
		67.85	4.79	8.33		
3d	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$	<u>61.60</u>	<u>3.71</u>	<u>12.04</u>	235–236	57
		61.54	3.73	11.96		
3e	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$	<u>55.11</u>	<u>2.97</u>	<u>7.58</u>	217–218	88
		55.01	2.99	7.55		
3f	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClBrN}_2\text{O}_3$	<u>50.40</u>	<u>2.49</u>	<u>6.94</u>	197–198	72
		50.34	2.48	6.91		
3g	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$	<u>53.92</u>	<u>3.28</u>	<u>7.01</u>	207–208	62
		53.89	3.27	6.98		
3h	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_5$	<u>49.09</u>	<u>2.44</u>	<u>10.08</u>	195–196	70
		49.06	2.42	10.10		
3i	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$	<u>56.58</u>	<u>2.80</u>	<u>7.70</u>	211–213	82
		56.53	2.79	7.76		
3j	$\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$	<u>51.58</u>	<u>2.30</u>	<u>7.11</u>	176–177	60
		51.61	2.29	7.08		
3k	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	<u>55.30</u>	<u>3.07</u>	<u>7.18</u>	188–190	55
		55.26	3.09	7.16		
3l	$\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$	<u>50.24</u>	<u>2.24</u>	<u>10.39</u>	283–284	51
		50.27	2.23	10.35		

Спектры ЯМР ^1H соединений **1a–l** и **3a–l**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м. д.
1a	8.83 (1H, c, 2-H); 8.39–7.28 (8H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.01 (1H, c, 2'-H); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.37 (3H, c, COCH ₃)
1b	8.89 (1H, c, 2-H); 8.29–7.25 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.07 (1H, c, 2'-H); 2.30 (3H, c, CH ₃); 2.35 (3H, c, COCH ₃)
1c	8.92 (1H, c, 2-H); 8.23–7.16 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.09 (1H, c, 2'-H); 2.28 (3H, c, CH ₃); 2.37 (3H, c, COCH ₃); 3.59 (3H, c, OCH ₃)
1d	8.81 (1H, c, 2-H); 8.39–7.28 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.12 (1H, c, 2'-H); 2.28 (3H, c, COCH ₃)
1e	8.87 (1H, c, 2-H); 8.31–7.22 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.07 (1H, c, 2'-H); 2.37 (3H, c, COCH ₃)
1f	8.79 (1H, c, 2-H); 8.35–7.18 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.12 (1H, c, 2'-H); 2.28 (3H, c, COCH ₃)
1g	8.95 (1H, c, 2-H); 8.28–7.12 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.09 (1H, c, 2'-H); 2.28 (3H, c, COCH ₃); 3.62 (3H, c, OCH ₃)
1h	8.91 (1H, c, 2-H); 8.25–7.10 (7H, м, 5, 7, 8-H, Ar-H); 7.03 (1H, c, 2'-H); 2.39 (3H, c, COCH ₃)
1i	8.88 (1H, c, 2-H); 8.13–7.22 (7H, м, 5, 7-H, Ar-H); 7.15 (1H, c, 2'-H); 2.37 (3H, c, COCH ₃)
1j	8.91 (1H, c, 2-H); 8.28–7.23 (6H, м, 5, 7-H, Ar-H); 7.09 (1H, c, 2'-H); 2.28 (3H, c, COCH ₃)
1k	8.91 (1H, c, 2-H); 8.19–7.18 (6H, м, 5, 7-H, Ar-H); 7.03 (1H, c, 2'-H); 2.38 (3H, c, COCH ₃); 3.65 (3H, c, OCH ₃)
1l	8.94 (1H, c, 2-H); 8.25–7.13 (6H, м, 5, 7-H, Ar-H); 7.00 (1H, c, 2'-H); 2.31 (3H, c, COCH ₃)
3a	12.21 (1H, уш., NH); 8.87 (1H, c, 2-H); 7.24–7.98 (9H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H); 2.31 (3H, c, CH ₃)
3b	12.15 (1H, уш., NH); 8.77 (1H, c, 2-H); 7.23–7.92 (8H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H); 2.31 (3H, c, CH ₃)
3c	12.08 (1H, уш., NH); 8.70 (1H, c, 2-H); 7.28–8.10 (8H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H); 2.31 (3H, c, CH ₃); 3.56 (3H, c, OCH ₃)
3d	11.89 (1H, уш., NH); 8.76 (1H, c, 2-H); 7.12–8.21 (8H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H)
3e	11.98 (1H, уш., NH); 8.79 (1H, c, 2-H); 7.22–8.19 (9H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H)
3f	11.89 (1H, уш., NH); 8.76 (1H, c, 2-H); 7.12–8.21 (8H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H)
3g	12.00 (1H, уш., NH); 8.52 (1H, c, 2-H); 7.23–8.25 (8H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H); 3.66 (3H, c, OCH ₃)
3h	11.95 (1H, уш., NH); 8.92 (1H, c, 2-H); 7.23–8.25 (8H, м, CH=N, 5, 7, 8-H, Ar-H)
3i	12.02 (1H, уш., NH); 8.58 (1H, c, 2-H); 7.23–8.33 (8H, м, CH=N, 5, 7-H, Ar-H)
3j	11.83 (1H, уш., N-H); 8.97 (1H, c, 2-H); 7.21–8.17 (7H, м, CH=N, 5, 7-H, Ar-H)
3k	11.98 (1H, уш., N-H); 8.97 (1H, c, 2-H); 7.13–8.32 (7H, м, CH=N, 5, 7-H, Ar-H); 3.66 (3H, c, OCH ₃)
3l	12.10 (1H, уш., N-H); 8.95 (1H, c, 2-H); 7.22–8.38 (7H, м, CH=N, 5, 7-H, Ar-H)

ИК спектры ароилгидразонов **3a–l** содержат характеристические полосы поглощения при 3100–3200 (NH), 1660–1670 (C=O), 1620–1640 (C=N), 1590–1610 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H ароилгидразонов **3a–l** проявляются сигналы в области 8.5–9.0 м. д. 2-H пиринового цикла, протон групп NH проявляется в области 11.8–12.2 м. д. Вследствие неустойчивости ароилгидразонов в их масс-спектрах пик молекулярного иона малоинтенсивен. Появление пиков $[\text{M} - \text{ArCO}]^+$ показывает, что амидная связь C–N расщепляется легко. Цикл хромона расщепляется путем ретро-реакции Дильса–Альдера и далее фиксируется постепенное отщепление по одной группе CO.

В ИК спектрах 3-(5-арил-3-ацетил-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-хромонов **1a–I** полосы поглощения при 3100–3200 см⁻¹ отсутствуют. Вместо этого наблюдаются полосы, характерные для хромонов (1592–1620 и 1475–1510 см⁻¹) и ацетильной группы (1750–1760 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H отсутствуют сигналы NH в области 11.8–12.2 м. д.

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры соединений **1a–I** и **3a–I**

Соединение	Масс-спектры, <i>m/z</i> (%)
1a	348 (M ⁺ , 3), 305(100), 187, 160, 135, 91, 77, 51, 43(48)
1b	384 ([M+2] ⁺ , 1), 382 (M ⁺ , 3), 341(33), 339(100), 187, 160, 135, 91, 77, 51, 43(52)
1c	378 (M ⁺ , 4), 335(100), 187, 160, 135, 91, 77, 51, 43(60)
1d	393 (M ⁺ , 6), 350(100), 187, 173, 160, 135, 91, 77, 65, 43(50)
1e	414 ([M+2] ⁺ , 2), 412 (M ⁺ , 2), 371, 369(100), 266, 264, 252, 250, 240, 238, 224, 215, 213, 121, 119, 43(62)
1f	450 ([M+4] ⁺ , 1), 448 ([M+2] ⁺ , 4), 446 (M ⁺ , 3), 407, 405, 403(100), 253, 251, 226, 224, 201, 199, 121, 119, 43(38)
1g	444 ([M+2] ⁺ , 2), 442 (M ⁺ , 2), 401(98), 399(100), 253, 251, 226, 224, 201, 199, 43(49)
1h	459 ([M+2] ⁺ , 3), 457 (M ⁺ , 4), 416(97), 414(100), 253, 251, 226, 224, 201, 199, 43(60)
1i	402 (M ⁺ , 1), 363(12), 361(67), 359(100), 245, 243, 241, 218, 216, 214, 189, 43(49)
1j	436 (M ⁺ , 2), 397(10), 395(66), 393(100), 245, 243, 241, 218, 216, 214, 189, 43(51)
1k	432 (M ⁺ , 1), 393(11), 391(67), 389(100), 245, 243, 241, 218, 216, 214, 189, 43(46)
1l	451 ([M+4] ⁺ , 1), 449 ([M+2] ⁺ , 5), 447 (M ⁺ , 8), 408, 406, 404(100), 245, 243, 241, 218, 216, 214, 189, 43(53)
3a	306 (M ⁺ , 10), 278, 262, 260, 201, 173, 172, 160, 135, 105(100), 91, 77, 65
3b	342 ([M+2] ⁺ , 6), 340 (M ⁺ , 19), 298, 296, 173, 172, 160, 141(30), 139(100), 135, 91, 77, 65
3c	336 (M ⁺ , 5), 292, 173, 172, 160, 135(100), 91, 77, 65
3d	351 (M ⁺ , 7), 323, 307, 305, 173, 172, 150(100), 135, 91, 77, 65
3e	372 ([M+2] ⁺ , 9), 370 (M ⁺ , 10), 344, 342, 326, 324, 239, 237, 173, 172, 135(100), 77, 65
3f	408 ([M+6] ⁺ , 1), 406 ([M+4] ⁺ , 4), 404 ([M+2] ⁺ , 3), 360, 239, 237, 141(32), 139(100)
3g	402 ([M+2] ⁺ , 5), 400 (M ⁺ , 6), 374, 372, 358, 356, 239, 237, 202, 135(100)
3h	417 ([M+2] ⁺ , 4), 415 (M ⁺ , 5), 389, 387, 373, 371, 239, 237, 201, 199, 150(100)
3i	364 ([M+4] ⁺ , 0.7), 362 ([M+2] ⁺ , 4), 360 (M ⁺ , 6), 336, 334, 332, 227, 172, 135, 105(100)
3j	400 ([M+6] ⁺ , 0.1), 398 ([M+4] ⁺ , 1), 396 ([M+2] ⁺ , 3), 394(M ⁺ , 3), 350, 229, 141(32), 139(100)
3k	394 ([M+4] ⁺ , 0.5), 392 ([M+2] ⁺ , 3), 390 (M ⁺ , 4), 348, 231, 229, 227, 202, 135(100)
3l	409 ([M+4] ⁺ , 0.4), 407 ([M+2] ⁺ , 3), 405 (M ⁺ , 4), 381, 379, 377, 229, 227, 150(100)

Протон 2-Н пиринового цикла в спектре продуктов **1a–I** проявляется в виде узкого сигнала в области 8.8–8.9 м. д.[4]. В масс-спектрах продуктов **3a–I** пик молекулярного иона мало интенсивен, обычно менее 10%, основным пиком является $[M - COCH_3]^+$. Дальнейшая фрагментация сходна с описанной выше для арилгидразонов **2a–I**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для тонкослойной хроматографии использовали пластины GF-254. Т. пл. измеряли на нагревательном столике MP-S3 (Япония). Элементный анализ проводили с помощью автоматического анализатора МТ-3. Спектры записывали на приборах: ИК – Bruker FT-IR EQUINOX-55, КВг, ЯМР 1H – Bruker AX 80 (80 МГц), растворители $CDCl_3$ или $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе HP 5988 AMS.

Общая методика получения ароилгидразонов (3a–I) Соединения **2a–I** и ароилгидразины, полученные с учетом данных [2, 5], смешивают в эквивалентных количествах, растворяют в 95% спирте. Прибавляют несколько капель ледяной уксусной кислоты, смесь кипятят 5–6 ч с обратным холодильником. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного спирта, получают ароилгидразоны **3a–I**.

Общая методика получения 3-(5-арил-3-ацетил-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-хромонов (1a–I). К 2 ммоль ароилгидразонов **3a–I** добавляют уксусный ангитрид и кипятят 2 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают, перекристаллизовывают из ДМФА/EtOH/ H_2O , получают продукты **1a–I**.

Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку Государственному фонду естественных наук КНР (29962002) и Государственной центральной элементоорганической лаборатории Нанкайского университета КНР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 3 (1999).
2. A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1995 (1973).
3. Л. Цао, В. Ван, *ХГС*, 1227 (2003).
4. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Ю. Литкеи, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Ростов, Изд-во Ростовского ун-та, 1985, 129.
5. L. M. Chen, Z. Y. Zhang, X. Zhang, D. X. Cai, D. Yan, *Chem. J. Chinese Univ.*, **9**, 283 (1988).

*Химический факультет
Синьцзянского университета,
Урумчи 830046, КНР
e-mail: clhx@xju.edu.cn*

Поступило в редакцию 21.10.2002

*Государственная центральная
лаборатория Нанкайского университета,
Тяньцзинь 300070, КНР*