

В. В. Архипов, М. М. Гарзд, М. Н. Смирнов, В. П. Хиля

ХИМИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ

24*. СИНТЕЗ

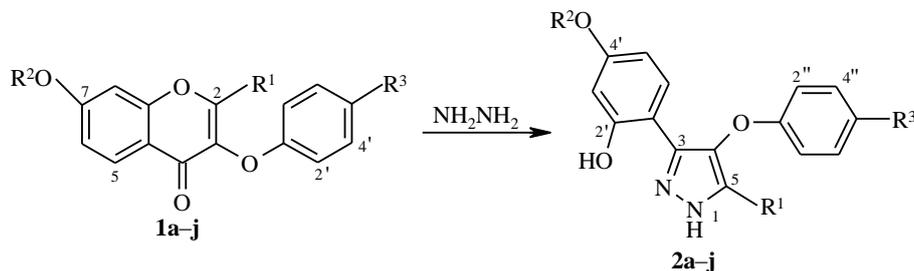
3-(2-ГИДРОКСИ-4-ГИДРОКСИ/АЛКОКСИФЕНИЛ)-4-АРИЛОКСИПИРАЗОЛОВ

3-Арилоксихромоны под влиянием гидразина рециклизуются в производные 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-арилоксипиразола.

Ключевые слова: 3-арилоксихромоны, 3-(2-гидрокси-4-гидрокси/алкоксифенил)-4-арилокси-пиразолы, рециклизация.

Взаимодействие гидразина и его производных с соединениями, содержащими хромоновую систему, может осуществляться по двум основным направлениям: с образованием гидразонов или по пути рециклизации хромонового фрагмента. Известно, что изофлавоны и 3-гетарилхромоны под воздействием гидразина легко рециклизуются исключительно в производные 4-арил- и 4-гетарилпиразола [2–5].

В настоящей работе мы изучили взаимодействие 7-гидрокси- и 7-алкокси-3-арилоксихромонов **1a–j**. Синтез 3-феноксихромонов **1a–d** гетероциклизацией соответствующих α -арилокси-2,4-дигидроксиацетофенонов в условиях кислого и основного катализа был описан ранее [6–7]. Аналогично получению хромона **1b** [7] использование модифицированного метода Костанецкого–Робинсона и последующий кислотный гидролиз образовавшегося ацетата привели к соединению **1e**. 7-Алкоксипроизводные **1f–j** получены алкилированием соответствующих 7-гидроксипроизводных алкилгалогенидами в ацетоне в присутствии поташа по известной методике [7]. Физико-химические свойства новых производных хромонов **1e–j** приведены в табл. 1 и 2.



1, 2 a $R^1 = R^2 = R^3 = H$, **b** $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$, **c** $R^1 = CF_3$, $R^2 = R^3 = H$, **d** $R^1 = COOH$, $R^2 = R^3 = H$, **e** $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = OEt$, **f** $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = H$, **g** $R^1 = Me$, $R^2 = Et$, $R^3 = H$, **h** $R^1 = Me$, $R^2 = Bu$, $R^3 = H$, **i** $R^1 = Me$, $R^2 = CH_2Ph$, $R^3 = H$, **j** $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = OEt$

* Сообщение 23 см. [1].

Физико-химические свойства соединений **1e–j** и **2a–j**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1e	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	<u>69.18</u>	<u>5.0</u>	–	184	87
		69.22	5.16			
1f	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	<u>72.28</u>	<u>4.92</u>	–	168	91
		72.33	5.00			
1g	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	<u>72.94</u>	<u>5.38</u>	–	160	88
		72.96	5.44			
1h	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	<u>74.0</u>	<u>6.18</u>	–	131	81
		74.06	6.21			
1i	C ₂₃ H ₁₈ O ₄	<u>76.99</u>	<u>5.0</u>	–	135	76
		77.08	5.06			
1j	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	<u>69.90</u>	<u>5.52</u>	–	126	87
		69.93	5.56			
2a	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>67.14</u>	<u>4.47</u>	<u>10.21</u>	179	89
		67.16	4.51	10.44		
2b	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>67.00</u>	<u>4.85</u>	<u>9.98</u>	171	90
		67.18	5.00	9.92		
2c	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃	<u>57.08</u>	<u>3.27</u>	<u>8.19</u>	169	48
		57.15	3.30	8.33		
2d	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅	<u>61.50</u>	<u>3.90</u>	<u>8.82</u>	185	60
		61.54	3.87	8.97		
2e	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>66.15</u>	<u>5.52</u>	<u>8.51</u>	163	94
		66.25	5.56	8.58		
2f	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>68.94</u>	<u>5.48</u>	<u>9.35</u>	155	93
		68.91	5.44	9.45		
2g	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>69.68</u>	<u>5.90</u>	<u>9.17</u>	142	94
		69.66	5.85	9.03		
2h	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>71.02</u>	<u>6.57</u>	<u>8.28</u>	105	96
		70.99	6.55	8.48		
2i	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>74.00</u>	<u>5.35</u>	<u>7.69</u>	135	95
		74.18	5.41	7.52		
2j	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>67.15</u>	<u>5.98</u>	<u>7.99</u>	116	96
		67.05	5.92	8.23		

В результате кратковременного нагревания спиртовых растворов соединений **1a–j** с избытком гидразина происходит раскрытие пиринового кольца с последующей циклизацией в 3-(2-гидрокси-4-гидрокси/алкокси-фенил)-4-арилокси-пиразолы **2a–j**. Их строение подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1), данными спектров ЯМР ¹H (табл. 2) и др. Полученные пиразолы растворяются в разбавленных щелочах, со спиртовым раствором хлорного железа они образуют сине-зеленые хелатные комплексы за счет фенольного гидроксильного и атома азота пиразольного цикла. В их спектрах ЯМР ¹H, измеренных в ДМСО-d₆, наблюдаются характерные для таких структур сигналы в области 9.4–13.2 м. д. При этом в наиболее слабом поле (12.9–13.2 м. д.) в виде сильно уширенных пиков проявляются протоны группы NH пиразольного цикла. Синглет протона группы 2'-ОН наблюдается в области 10.8–11.3, а протона группы 4'-ОН – в области 9.1–9.6 м. д. В случае соединений **2f–j** вместо синглета 4'-гидрокси-группы в спектре присутствуют сигналы соответствующего алкоксильного заместителя. Смещение сигнала протона б'-Н в спектрах пиразолов **2**

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H 3-арилорхромонов 1e–j

Соединение	Сигналы протонов, δ , м. д., КССВ (J , Гц)*							
	2-Me (3H, c)	5-H (1H, д, $J = 8.0$)	6-H (1H, д, д, $J = 2.0; 8.0$)	7-OR ²	8-H (1H, д, $J = 2.0$)	2'-H, 6'-H (2H, м)	3'-H, 5'-H (2H, м)	4'-R ³
1e**	2.36	7.97	7.10	10.65 (1H, с, H)	7.30	6.83 (с)	6.83 (с)	1.28 (3H, т, CH ₃); 3.93 (2H, к, CH ₂)
1f	2.39	8.00	7.10	3.97 (3H, с, CH ₃)	7.20	7.05	7.00	7.00 (1H, м, H)
1g	2.39	8.00	7.10	4.23 (2H, к, CH ₂); 1.44 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)	7.20	7.00	6.95	6.95 (1H, м, H)
1h	2.39	8.00	7.10	3.88 (2H, т, OCH ₂); 1.59 (2H, м, OCH ₂ CH ₂); 1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.89 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)	7.20	7.05	7.00	7.00 (1H, м, H)
1i	2.38	8.00	7.15	7.50 (5H, м, Ph); 5.33 (2H, с, CH ₂)	7.20	7.05	7.00	7.00 (1H, м, H)
1j	2.38	8.00	7.00	3.95 (3H, с, CH ₃)	7.20	6.90 (с)	6.90 (с)	3.95 (2H, к, CH ₂); 1.33 (3H, т, CH ₃)

* В (CD₃)₂CO.** В ДМСO-d₆.

Спектры ЯМР ^1H замещенных пиразолов 2а–j

Соединение	Растворитель	Сигналы протонов, δ , м. д., КССВ (J , Гц)									
		1-Н (1H, c)	5-R ¹ (c)	2'-ОН (1H, c)	3'-Н (1H, д, $J = 2.0$)	4'-OR ²	5'-Н (1H, д, д, $J = 2.0$; 8.0)	6'-Н (1H, д, $J = 8.0$)	2''-Н, 6''-Н, (2H, м)	3''-Н, 5''-Н, (2H, м)	4''-R ³
2a	DMCO-d ₆	12.90	7.78	10.76	6.36	9.15 (1H, c)	6.22	7.45	7.28	7.00	7.00 (1H, м)
2b	(CD ₃) ₂ CO	12.09	2.17 (3H, CH ₃)	11.11	6.38	8.40 (1H, c)	6.25	7.58	7.28	7.00	7.00 (1H, м)
2c	DMCO-d ₆	13.40	–	10.25	6.41	9.63 (1H, c)	6.17	7.28	7.20	6.90	6.90 (1H, м)
2d	(CD ₃) ₂ CO	13.00	13.00 (1H, COOH)	10.19	6.36	9.49 (1H, c)	6.18	7.28	7.28	6.84	6.84 (1H, м)
2e	DMCO-d ₆	12.75	2.07 (3H, CH ₃)	10.95	6.21	9.45 (1H, c)	6.18	7.38	6.84 (c)	6.84 (c)	1.29 (3H, т, CH ₃), 3.95 (2H, к, CH ₂)
2f	(CD ₃) ₂ CO	12.13	2.19 (3H, CH ₃)	11.18	6.48	3.74 (3H, c, CH ₃)	6.32	7.65	7.28	7.00	7.00 (1H, м)
2g	(CD ₃) ₂ CO	12.13	2.18 (3H, CH ₃)	11.15	6.43	1.31 (3H, т, $J = 7.0$); 3.98 (2H, к, $J = 7.0$, CH ₂)	6.32	7.65	7.28	7.00	7.00 (1H, м)
2h	(CD ₃) ₂ CO	12.17	2.17 (3H, CH ₃)	11.14	6.45	3.88 (2H, т, $J = 7.0$, OCH ₂); 1.59 (2H, м, OCH ₂ CH ₂); 1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.89 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)	6.31	7.65	7.28	7.00	7.00 (1H, м)
2i	DMCO-d ₆	12.70	2.08 (3H, CH ₃)	11.15	6.55	7.40 (5H, м, Ph); 5.05 (2H, c, CH ₂)	6.43	7.48	7.28	7.00	7.00 (1H, м)
2j	DMCO-d ₆	12.86	2.07 (3H, CH ₃)	11.08	6.41	3.69 (3H, c, CH ₃)	6.36	7.51	6.83 (c)	6.83 (c)	1.29 (3H, т, CH ₃), 3.95 (2H, к, CH ₂)

в сильное поле на 1.0–1.2 м. д. по сравнению с положением пика того же протона в спектрах исходных хромонов **1** (находящегося в них в положении 5) объясняется образованием хелатной структуры [8].

Таким образом, под действием гидразина 3-феноксихромоны, как и другие изофлавоны, легко и с высокими выходами рециклизуются в соответствующие пиразолы, что позволяет использовать указанную реакцию в препаративных целях для синтеза производных 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-арилоксипиразола, недоступных при применении других методов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufof UV-254 в системах хлороформ–метанол, 9:1, 19:1. Спектры ЯМР ^1H измеряли на приборах Bruker WP 100SY и Varian VXR-300 (100 и 300 МГц соответственно) в DMSO-d_6 и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ относительно ТМС (внутренний стандарт).

2-Метил-7-гидрокси-3-(4-этоксифенокс)хромон (1e). Смесь 2.58 г (10 ммоль) α -(4-этоксифенокс)-2,4-дигидроксиацетофенона, 4.7 мл (50 ммоль) уксусного ангидрида и 5.6 мл (40 ммоль) триэтиламина выдерживают при 125–130 °С 4 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в 200 мл холодной воды, выпавший осадок 7-ацетоксипроизводного отфильтровывают, тщательно промывают на фильтре водой и кристаллизуют из этанола. Полученные кристаллы растворяют в минимальном количестве этанола, к раствору прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят смесь до исчезновения исходного соединения (ТСХ). Выпавшие после охлаждения кристаллы продукта **1e** отделяют и кристаллизуют из этанола.

7-Алкокси-3-арилокси-2-метилхромоны (1f–j) (общая методика). К раствору 5 ммоль хромона **1b,e** в 50 мл абсолютного ацетона, содержащему 2.07 г (15 ммоль) растертого свежепрокаленного поташа, при интенсивном перемешивании и нагревании прибавляют 5.5 ммоль соответствующего алкилгалогенида. Реакционную смесь выдерживают при 50–60 °С в течение 1–3 ч (конец реакции определяют с помощью ТСХ). После охлаждения смесь переносят в 100 мл 1 н. раствора серной кислоты, осадок продукта отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола.

3-(2-Гидрокси-4-гидрокси/алкоксифенил)-4-арилоксипиразолы (2a–j) (общая методика). К горячему раствору или суспензии 4 ммоль соответствующего 3-арилосихромона **1a–j** в 20 мл этанола прибавляют раствор 0.5 мл 85% гидразингидрата в 5 мл этанола. Реакционную смесь кипятят 5–30 мин (конец реакции определяют с помощью ТСХ) и переносят в 200 мл ледяной воды (в случае кислоты **2d** образовавшуюся смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6). Выпавший осадок продукта **2** отфильтровывают и кристаллизуют из 50% этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. М. Гаразд, В. В. Архипов, Н. К. Проскурка, В. П. Хиля, *ХГС*, 744 (1999).
2. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1474 (1976).
3. В. П. Хиля, Т. М. Ткачук, И. П. Купчевская, Г. М. Голубушина, *ДАН УССР, сер. Б*, № 5, 61 (1980).
4. Н. В. Горбуленко, Г. М. Голубушина, И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, № 7, 623 (1978).
5. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, № 2, 119 (1979).
6. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, С. А. Васильев, *Химия природ. соедин.*, 639 (1989).
7. С. А. Васильев, М. С. Лукьянчиков, Г. И. Молчанов, В. Д. Турубаров, В. П. Хиля, *Хим.-фарм. журн.*, № 7, 34 (1991).
8. В. П. Хиля, В. В. Ищенко, *ХГС*, 1019 (2002).

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 02033, Украина
e-mail: ishchenko@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 27.11.2001
После доработки 10.01.2003