

Л. Цао^{а,б}, В. Ван^а

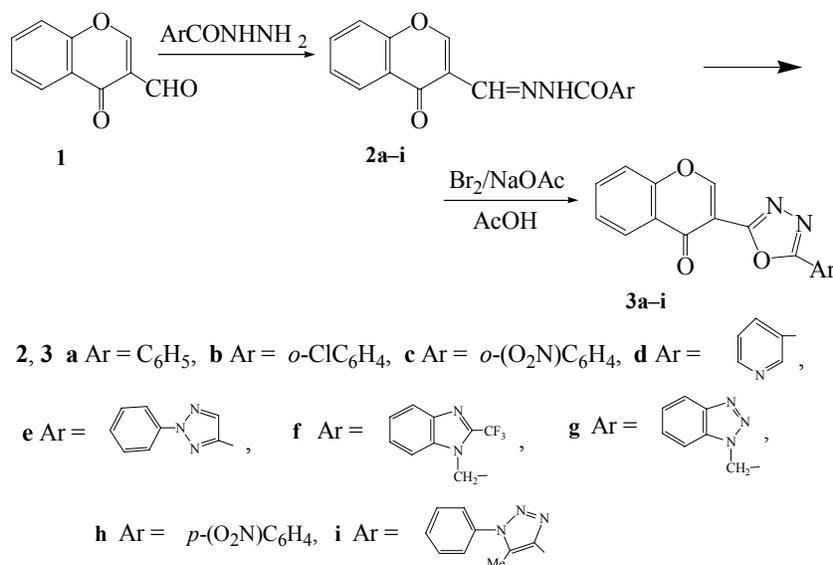
СИНТЕЗ
3-(5-АРИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ХРОМОНОВ

Предложен общий метод синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромонов на основе 3-формилхромона: из альдегида получают ацилгидразоны, из которых генерируют соответствующие нестабильные нитрилимины, претерпевающие внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Ключевые слова: 3-гетарилхромон, 1,3,4-оксадиазолин, 3-формилхромон, синтез.

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

В обзоре [1] обобщены методы синтеза 3-гетарилхромонов и выделены два основных подхода: построение хромоновой системы из замещенных α -гетарил-2-гидроксиацетофенонов с участием соответствующих реагентов и введение гетероцикла в готовую хромоновую систему. В данной работе нами выбран второй подход к синтезу не известных ранее 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромонов, основанный на использовании доступного 3-формилхромона (**1**) [2].



При взаимодействии соединения **1** и ароилгидразинов получены соответствующие ароилгидразоны **2a–i**. Затем под действием брома в присутствии ацетата натрия из них образуются промежуточные нитриламины [3], которые испытывают внутримолекулярное циклоприсоединение. В результате возникают 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромоны **3**.

ИК спектры ароилгидразонов **2a–i** содержат характеристические полосы поглощения при 3200–3300 (NH), 1630–1650 cm^{-1} (C=O). В спектрах ЯМР ^1H ароилгидразонов **2a–i** проявляются сигналы в области 8.2–8.9 (2-Н пиринового цикла) и в области 9.3–10.2 м. д. (NH). Вследствие неустойчивости ароилгидразонов в их масс-спектрах пик молекулярного иона малоинтенсивен. Появление пиков с массовым числом 187 и пиков AgCO^+ доказывает, что связь C(O)–N расщепляется легко, при этом основной пик обычно соответствует фрагменту AgCO^+ кроме соединения **2g**, для которого максимальную интенсивность имеет пик с массовым числом 77 (C_6H_5^+). Цикл пирина расщепляется путем обратной реакции Дильса–Альдера, что приводит к появлению фрагмента с m/z 120. Далее фиксируется постепенное отщепление по одной группе CO и образование фрагментов с m/z 92 и 64.

В ИК спектрах 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-хромонов **3a–i** полосы поглощения при 3200–3300 cm^{-1} , наблюдавшиеся для гидразона **2**, исчезли. В спектрах ЯМР ^1H отмечается отсутствие сигналов в области 9.3–10.2 м. д. Протон 2-Н пиринового цикла в спектре продуктов **3a–i** проявляется в виде узкого сигнала в области 5.8–6.1 м. д., поскольку он находится под влиянием неподеленной электронной пары гетероатома гетероциклического заместителя в положении 3 хромона.

Продукты **3a–i** имеют устойчивую сопряженную систему, и поэтому основным пиком в масс-спектрах является молекулярный ион. Вследствие того, что цикл оксадиазола легко расщепляется, возникает интенсивный пик m/z 173 ($[\text{M}-\text{ArCN}_2]^+$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для ТСХ использовали пластины GF-254. Т. пл. измеряли на нагревательном столике MP-S3 (Япония). Для элементного анализа использовали автоматический анализатор МТ-3. ИК спектры снимали на приборе Bruker FT-IR EQUINOX-55 в KBr, спектры ЯМР ^1H – на Bruker AX 200 (200 МГц) в CDCl_3 или DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе HP 5988 AMS.

Общая методика получения ароилгидразонов 2a–i. Соединение **1** и ароилгидразины, полученные с учетом данных [4], смешиваются в эквивалентных количествах, потом растворяют в 95% спирте, прибавляют несколько капель ледяной уксусной кислоты, смесь кипятят 5–6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизуют из абсолютного спирта, получают ароилгидразоны **2a–i**.

Соединение 2a. Выход 78%, т. пл. 176–178 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (–NH–), 3076 (Ar–H), 1679 (C=O), 1636 (C=N), 1070 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 10.21 (1H, уш. с, NH); 8.87 (1H, с, 2-H); 7.24–7.98 (10H, м, CH=N, Ar–H). Масс-спектр, m/z 292 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 70.31; H 4.19; N 9.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.86; H 4.14; N 9.58.

Соединение 2b. Выход 80%, т. пл. 193–195 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3230 (–NH–), 3059 (Ar–H), 1674 (C=O), 1633 (C=N), 1059 (C–O–C), 656 (C–Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 10.15 (1H, уш. с, NH); 8.77 (1H, с, 2-H); 7.23–7.92 (9H, м, CH=N, Ar–H). Масс-спектр, m/z 328, 326 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 61.89; H 3.41; N 8.67. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.49; H 3.39; N 8.57.

Соединение 2с. Выход 95%, т. пл. 206–207 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3267 (–NH–), 3079 (Ar–H), 1666 (C=O), 1633 (C=N), 1520, 1341 (–NO₂), 1071 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.74 (1H, уш. с, NH); 8.70 (1H, с, 2-H); 8.42 (1H, д, CH=N); 7.23–7.92 (8H, м, Ar–H). Масс-спектр, m/z 337 [M]⁺. Найдено, %: C 60.63; H 3.31; N 12.40. C₁₇H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: C 60.54; H 3.29; N 12.46.

Соединение 2d. Выход 90%, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260 (–NH–), 3071 (Ar–H), 1670 (C=O), 1636 (C=N), 1498, 1319 (–NO₂), 1518, 1338 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.72 (1H, уш. с, NH); 8.76 (1H, с, 2-H); 8.47 (1H, д, CH=N); 7.25–7.89 (8H, м, Ar–H). Масс-спектр, m/z 337 [M]⁺. Найдено, %: C 60.32; H 3.21; N 12.58. C₁₇H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: C 60.54; H 3.29; N 12.45.

Соединение 2е. Выход 54%, т. пл. 250–251.5 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3251 (–NH–), 3043 (Ar–H), 1636 (C=O), 1617 (C=N), 1097 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.83 (1H, уш. с, NH); 8.35 (1H, с, 2-H); 8.20 (1H, с, триазоле-H); 7.25–8.03 (10H, м, Ar–H). Масс-спектр, m/z 359 [M]⁺. Найдено, %: C 64.19; H 3.69; N 19.79. C₁₉H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: C 63.51; H 3.65; N 19.49.

Соединение 2f. Выход 85%, т. пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (–NH–), 2994 (Ar–H), 1698 (C=O), 1639 (C=N), 1119 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.32 (1H, уш. с, NH); 8.58 (1H, с, 2-H); 8.31 (1H, д, CH=N); 7.24–7.92 (8H, м, Ar–H); 5.94 (2H, с, CH₂). Масс-спектр, m/z 414 [M]⁺. Найдено, %: C 57.95; H 3.20; N 13.63. C₂₀H₁₃F₃N₄O₃. Вычислено, %: C 57.98; H 3.16; N 13.52.

Соединение 2g. Выход 61%, т. пл. 240–241 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3219 (–NH–), 2990 (Ar–H), 1698 (C=O), 1640 (C=N), 1109 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.63 (1H, уш. с, NH); 8.52 (1H, с, 2-H); 8.30 (1H, д, CH=N); 7.23–7.86 (8H, м, Ar–H); 5.52 (2H, с, CH₂). Масс-спектр, m/z 347 [M]⁺. Найдено, %: C 62.20; H 3.80; N 20.21. C₁₈H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: C 62.25; H 3.77; N 20.16.

Соединение 2h. Выход 90%, т. пл. 214–216 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3262 (–NH–), 3093 (Ar–H), 1682 (C=O), 1648 (C=N), 1046 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.96 (1H, уш. с, NH); 8.92, 8.81 (2H, Py–H); 8.2 (1H, с, 2-H); 7.33–7.74 (7H, м, CH=N, Ar–H, Py–H). Масс-спектр, m/z 293 [M]⁺. Найдено, %: C 66.04; H 3.83; N 14.53. C₁₆H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: C 65.53; H 3.78; N 14.33.

Соединение 2i. Выход 92%, т. пл. 223.5–225 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (–NH–), 3069 (Ar–H), 1677 (C=O), 1641 (C=N), 1059 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 9.56 (1H, уш. с, NH); 8.5 (1H, с, 2-H); 8.25 (1H, д, CH=N); 7.56–7.26 (9H, м, Ar–H); 2.69 (3H, с, CH₃). Масс-спектр, m/z 373 [M]⁺. Найдено, %: C 64.56; H 3.98; N 18.82. C₂₀H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: C 64.34; H 4.05; N 18.76.

Общая методика получения 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромонов 3а–i. К раствору 2 ммоль ароилгидразонов **2а–i** и 10 ммоль расплавленного безводного NaOAc в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям 5 мл ледяной AcOH, содержащей 2.2 ммоль Br₂. Затем интенсивно перемешивают 2–3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в колотый лед. Выпавший осадок перекристаллизовывают из абсолютного спирта, получают продукты **3а–i**.

3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хромон (3а). Выход 62%, т. пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3044 (Ar–H), 1683 (C=O), 1629 (C=N), 1029 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.24–7.99 (9H, м, Ar–H); 5.93 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, m/z 290 [M]⁺. Найдено, %: C 70.66; H 3.51; N 9.73. C₁₇H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: C 70.34; H 3.47; N 9.65.

3-[5-(*o*-Хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3b). Выход 71%, т. пл. 202–205 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3025 (Ar–H), 1690 (C=O), 1635 (C=N), 1044 (C–O–C), 654 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.25–7.83 (8H, м, Ar–H); 6.01 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, m/z 326 [M]⁺, 324 [M]⁺. Найдено, %: C 62.62; H 2.83; N 8.77. C₁₇H₉ClN₂O₃. Вычислено, %: C 62.88; H 2.79; N 8.63.

3-[5-(*o*-Нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3с). Выход 68%, т. пл. 222–224 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3058 (Ar–H), 1672 (C=O), 1627 (C=N), 1520, 1341 (–NO₂), 1088 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.34–8.12 (8H, м, Ar–H); 5.82 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, m/z 335 [M]⁺. Найдено, %: C 60.20; H 2.79; N 12.70. C₁₇H₉N₃O₅. Вычислено, %: C 60.90; H 2.71; N 12.53.

3-[5-(Пиридин-3-илкарбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3d). Выход 61%, т. пл. 258–260 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3079 (Ar–H), 1681 (C=O), 1632 (C=N), 1498, 1319 (–NO₂), 1060 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.5–7.8 (8H, м, Ar–H), 5.84 (1H, с, 2-H). Масс-

спектр, m/z 335 $[M]^+$. Найдено, %: С 61.08; Н 2.74; N 12.57. $C_{17}H_9N_3O_5$. Вычислено, %: С 60.90; Н 2.71; N 12.53.

3-[5-(2-Фенил-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3e). Выход 50%, т. пл. >280 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2980 (Аг-Н), 1697 (С=О), 1653 (С=N), 1013 (С-О-С). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.40–8.14 (10H, м, триазоле-Н, Аг-Н); 5.95 (1H, с, 2-Н). Масс-спектр, m/z 357 $[M]^+$. Найдено, %: С 63.71; Н 3.16; N 19.76. $C_{19}H_{11}N_5O_3$. Вычислено, %: С 63.87; Н 3.10; N 19.60.

3-[5-(2-Трифторметилбензимидазолметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3f). Выход 80%, т. пл. 236–238 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3020 (Аг-Н), 2994 (–CH₂), 1688 (С=О), 1638 (С=N), 1114 (С–О–С). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.22–7.94 (8H, м, Аг-Н); 5.80 (1H, с, 2-Н); 5.52 (2H, с, CH₂). Масс-спектр, m/z 412 $[M]^+$. Найдено, %: С 58.23; Н 2.71; N 13.63. $C_{20}H_{11}F_3N_4O_3$. Вычислено, %: С 58.26; Н 2.69; N 13.59.

3-[5-(Бензотриазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3g). Выход 52%, т. пл. 254–256 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3089 (Аг-Н), 2958 (–CH₂), 1694 (С=О), 1646 (С=N), 1100 (С–О–С). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.24–7.76 (8H, м, Аг-Н); 5.84 (1H, с, 2-Н); 5.33 (2H, с, CH₂). Масс-спектр, m/z 345 $[M]^+$. Найдено, %: С 62.78; Н 3.26; N 20.38. $C_{18}H_{11}N_5O_3$. Вычислено, %: С 62.61; Н 3.21; N 20.28.

3-[5-(*o*-Нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3h). Выход 55%, т. пл. 199–201 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3046 (Аг-Н), 1677 (С=О), 1620 (С=N), 1081 (С–О–С). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 9.33, 8.90, 8.71, 8.12 (4H, Py-Н); 7.59–7.94 (4H, м, Аг-Н); 5.90 (1H, с, 2-Н). Масс-спектр, m/z 291 $[M]^+$. Найдено, %: С 65.90; Н 3.01; N 14.48. $C_{16}H_9N_3O_3$. Вычислено, %: С 65.98; Н 3.11; N 14.43.

3-[5-(5-Метил-1-фенил-1,2,3-триазол-4)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]хромон (3i). Выход 75%, т. пл. 218–220 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3067 (Аг-Н), 1669 (С=О), 1633 (С=N), 1056 (С–О–С). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.24–7.55 (9-Н, м, Аг-Н); 6.05 (1H, с, 2-Н); 7.24–7.55 (9H, м, Аг-Н); 2.65 (3H, с, CH₃). Масс-спектр, m/z 371 $[M]^+$. Найдено, %: С 64.71; Н 3.57; N 18.91. $C_{20}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 64.69; Н 3.53; N 18.86.

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, *XTC*, 3 (1999).
2. А. Nohara, Т. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1995 (1973).
3. М. S. Gibson, *Tetrahedron*, **18**, 1377 (1962).
4. L. M. Chen, Z. Y. Zhang, X. Zhang et al., *Chem. J. Chin. Univ.*, **9**, 283 (1988).

^aХимический факультет
Синьцзянского университета,
Урумчи 830046, КНР
e-mail: clh@xju.edu.cn

Поступило в редакцию 21.10.2002

^bГосударственная центральная лаборатория
Нанкайского университета,
Тяньцзин 300070, КНР