

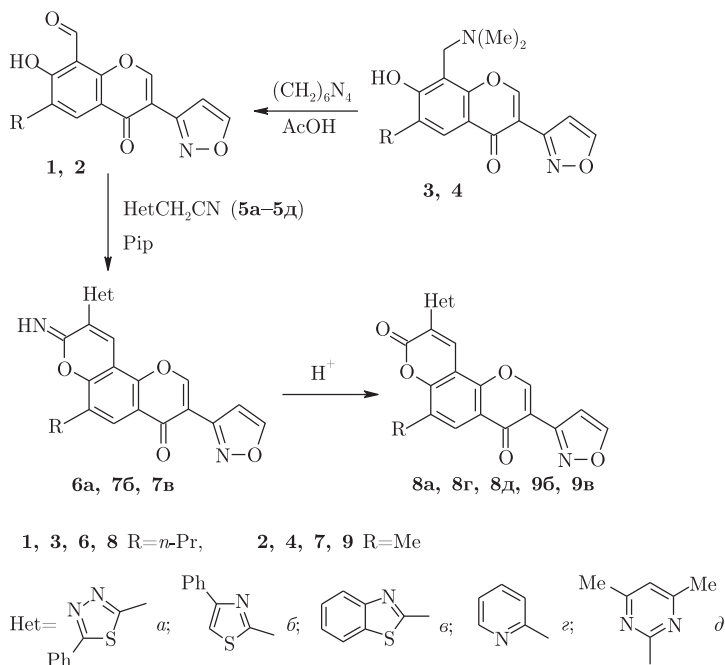
Т. В. Шокол, Н. В. Горбуленко,  
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

## 9-Азагетарил-3-(ізоксазол-3-іл)пірано[2,3-f]хромен-4,8-діони

9-Азагетарил-3-(ізоксазол-3-іл)пірано[2,3-f]хромен-4,8-діони синтезовано шляхом конденсації Кневенагеля 7-гідрокси-3-(ізоксазол-3-іл)-8-формілхромонів з 2-азагетарилациетонітрилами з подальшою циклізацією і кислотним гідролізом.

Гетероциклічні аналоги природних флавоноїдів (кумаринів й ізофлавонів) мають широкий спектр біологічної активності [1, 2]. Поєднання в одній молекулі фрагментів 3-гетарилхромену і 3-гетарилкумарину може привести до появи нових цінних властивостей. Система пірано[2,3-f]хромен-4,8-діону містить як кумаринову, так і хромонову частини. Відомо, що 2-гетарилзаміщені пірано[2,3-f]хромен-4,8-діони виявляють бактерицидну активність [3]. У цьому повідомленні описано синтез 3,9-дигетарилпохідних даної системи на основі ізоксазольних аналогів ізофлавонів, для яких вже знайдено анаболічну і цукрознижувальну дію [4, 5].

За вихідні сполуки було використано 7-гідрокси-3-(ізоксазол-3-іл)-8-формілхромони **1** і **2**, які отримували з відповідних основ Манніха **3**, **4** [5] в умовах реакції Даффа [6]. Будова формілпохідних **1**, **2** підтверджується зникненням у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  цих сполук, записаних в ДМСО- $d_6$ , синглетів протонів диметиламіно (2,45 м. ч.) і метиленової (4,06 м. ч.) груп, характерних для основ Манніха **3**, **4**, появою при 10,5 м. ч. синглету формільного протона та зміщенням синглету протона ОН-групи в слабке поле до 12,8 м. ч. через утворення зв'язку хелатного типу. Наявність хелатної структури продуктів **1**, **2** також підтверджується їх червоно-коричневим забарвленням спиртовим розчином хлориду заліза (III).



При взаємодії 6-пропілхромону **1** з 5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-ілацетонітрилом (**5а**) в пропанолі-2 у присутності каталітичної кількості піперидину утворюється 3-(ізоксазол-3-іл)-8-іміно-9-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4Н,8Н-пірано[2,3-*f*]хромен-4-он (**6а**). Оскільки 6-метильна похідна **2** практично нерозчинна у спиртах, її конденсацію з 2-азолілацетонітрилами **3б**, **3в** проводили в диметилформаміді, при цьому також виділяючи чисті імінопохідні з тіазольним і бензотіазольним замісниками в 9-му положенні молекули **7б**, **7в**. При кип'ятінні сполук **6а**, **7б**, **7в** у суміші оцтової та хлороводневої кислот отримано відповідні  $\alpha$ -піроно[2,3-*f*]хромони **8а**, **9б**, **9в**.

На відміну від азольних похідних продукти конденсації хромону **1** з більш активними 2-ціанметильними похідними азинів: піридину (**5г**) і 4,6-диметилпіримідину (**5д**), містили деяку частку продуктів гідролізу **8г**, **8д**. Остаточний гідроліз цих продуктів в оцтовій кислоті приводив до хроматографічно чистих 9-азиніл-3-(ізоксазол-3-іл)-4Н,8Н-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діонів **8г**, **8д**.

Пірано[2,3-*f*]хромони **6**, **7** і **8**, **9** є високоплавкими кристалічними продуктами, які погано розчинні в органічних розчинниках. Наявність іміногрупи похідних **6**, **7** підтверджується смугою валентних коливань N–H в області 3290–3270  $\text{cm}^{-1}$  у ІЧ-спектрах та однопротонним синглетом N–H протона при 9,30 м.ч. у ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі (у ДМСО- $d_6$ ) сполуки **7в**, що зникає при додаванні до зразка  $\text{D}_2\text{O}$ .

В ІЧ-спектрах цих сполук також спостерігається сильна смуга C=O хромонового ядра при 1650–1645  $\text{cm}^{-1}$ , а у спектрах  $\alpha$ -піроно[2,3-*f*]хромонів **8**, **9** поряд з нею з'являється смуга лактонного карбонілу в області 1747–1722  $\text{cm}^{-1}$ .

Характерною ознакою спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  пірано[2,3-*f*]хромонів **6**, **7** і **8**, **9**, записаних у  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , є наявність найбільш слабкого синглету протона Н-10. Для імінопохідних **6**, **7** він спостерігається в області 9,43–9,61 м.ч., а у спектрах відповідних  $\alpha$ -піронохромонів **8**, **9** цей сигнал зміщується приблизно на 0,4 м.ч. у слабке поле (9,86–9,92 м.ч.) через вплив більш електронегативної карбонільної групи.

Таким чином, шляхом азелювання азагетарилвмісного  $\alpha$ -піронового кільця до ядра 3-гетарилхромону за реакцією Кневенагеля з подальшим кислотним гідролізом відповідних імінопохідних були отримані пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони, що містять азагетероциклічний замісник як в хромоновому, так і в  $\alpha$ -піроновому фрагментах системи.

**Експериментальна частина.** Контроль за перебігом реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом ТШХ на платівках Silufol UV-254. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  реєстрували на спектрометрі Varian Mercury 400, спектри ІЧ — на приладі Perkin Elmer ВХ в КВг.

**7-Гідрокси-3-(ізоксазол-3-іл)-8-формілхромони 1, 2.** 2 Ммоль відповідного 7-гідрокси-8-диметиламінометил-3-(ізоксазол-3-іл)хромону **3**, **4** [5] та 3,5 ммоль гексаметилентетраміну кип'ятили 1 год у 5 мл оцтової кислоти, виливали на суміш льоду з 4 мл HCl, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, перекристалізовували. Константи і виходи сполуки **1** наведені в табл. 1, спектральні характеристики — в табл. 2, характеристики сполуки **2** — у роботі [6].

**9-Азагетарил-3-(ізоксазол-3-іл)-8-іміно-4Н,8Н-пірано[2,3-*f*]хромен-4-они 6а, 7б, 7в.** 1 Ммоль 7-гідрокси-8-формілхромону **2** розчиняли при нагріванні в 5 мл ДМФА, а хромону **1** — у 20 мл пропанолу-2, додавали 1 ммоль відповідного азагетарилацетонітрилу і три краплі піперидину та залишали на добу. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали метанолом, етером, при необхідності перекристалізовували. Константи і виходи сполук **6а**, **7б**, **7в** наведені в табл. 1, спектральні характеристики — в табл. 2.

Таблиця 1. Характеристики сполук 1, 6а, 7б, 7в, 8а, 8г, 8д, 9б, 9в

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, % N Розраховано, % N	Т. пл, °С	Розчинник для перекристалізації	Вихід, %
1	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	$\frac{4,81}{4,68}$	173	Пропанол-2	84
6а	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{11,62}{11,61}$	232	Те саме	71
7б	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{9,38}{9,27}$	278	ДМФА	63
7в	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{9,73}{9,83}$	> 300	Те саме	57
8а	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	$\frac{8,80}{8,69}$	292	”	90
8г	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{7,21}{7,00}$	214	AcOH	55
8д	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{9,91}{9,79}$	215	Те саме	54
9б	C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	$\frac{5,99}{6,16}$	> 300	”	90
9в	C <sub>23</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	$\frac{6,59}{6,54}$	> 300	”	89

Таблиця 2. Спектральні характеристики сполук 1, 6а, 7б, 7в, 8а, 8г, 8д, 9б, 9в

Сполука	$\nu$ C=O, см <sup>-1</sup>	Хімічні зсуви, $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)
1	2	3
1	1637	*0,99 (3H, т, J = 7,2, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,68 (2H, к, J = 7,2, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,71 (2H, т, J = 7,2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 7,07 (1H, д, J = 1,6, H-4'), 8,14 (1H, с, H-5), 8,83 (1H, с, H-2), 8,89 (1H, д, J = 1,6, H-5'), 10,55 (1H, с, CHO-8), 12,83 (1H, с, OH-7)
6а	$\gamma$ 1646	1,19 (3H, т, J = 7,2, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,00 (2H, к, J = 7,2, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,18 (2H, т, J = 7,2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 7,22 (1H, с, H-4'), 7,74 (2H, т, J = 8,0, H-3'', H-5''), 7,84 (1H, т, J = 8,0, H-4''), 8,11 (2H, д, J = 8,0, H-2'', H-6''), 8,77 (1H, с, H-5'), 8,86 (1H, с, H-5), 9,12 (1H, с, H-2), 9,61 (1H, с, H-10)
7б	$\gamma$ 1645	2,81 (3H, с, CH <sub>3</sub> -6), 7,22 (1H, с, H-4'), 7,48–7,56 (3H, м, H-3''', H-4''', H-5'''), 7,91 (2H, д, J = 7,6, H-2''', H-6'''), 7,98 (1H, с, H-5''), 8,73 (1H, с, H-5'), 8,74 (1H, с, H-5), 9,07 (1H, с, H-2), 9,43 (1H, с, H-10)
7в	$\gamma$ 1650	2,82 (3H, с, CH <sub>3</sub> -6), 7,23 (1H, с, H-4'), 7,69–7,77 (2H, м, H-5'', H-6''), 8,11 (1H, д, J = 7,6, H-7''), 8,25 (1H, д, J = 7,6, H-4''), 8,73 (1H, с, H-5'), 8,77 (1H, с, H-5), 9,10 (1H, с, H-2), 9,49 (1H, с, H-10)
8а	$\alpha$ 1729 $\gamma$ 1657	*3,46 (3H, с, CH <sub>3</sub> -6), 7,08 (1H, с, H-4'), 7,42 (1H, т, J = 7,6, H-6''), 7,52 (1H, т, J = 7,6, H-5''), 8,06 (2H, м, H-7'', H-4''), 8,09 (1H, с, H-5), 8,93 (1H, с, H-2), 8,99 (2H, с, H-5', H-10), 9,30 (1H, с, NH)
8г	$\alpha$ 1724 $\gamma$ 1648	1,16 (3H, т, J = 7,2, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,94 (2H, к, J = 7,2, CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,14 (2H, т, J = 7,2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 7,25 (1H, с, H-4'), 8,23 (1H, т, J = 6,4, H-5''), 8,70 (1H, с, H-5), 8,73 (1H, с, H-5'), 8,85 (1H, т, J = 8,0, H-4''), 8,94 (1H, д, J = 8,0, H-3''), 9,04 (1H, д, J = 6,0, H-6''), 9,11 (1H, с, H-2), 9,76 (1H, с, H-10)

Таблиця 2. Продовження

1	2	3
<b>8д</b>	$\alpha$ 1747 $\gamma$ 1661	1,17 (3H, т, $J = 7,2$ , $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 1,94 (2H, к, $J = 7,2$ , $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 3,03 (6H, с, $\text{CH}_3\text{-}4''$ , $\text{CH}_3\text{-}6''$ ), 3,17 (2H, т, $J = 7,2$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$ ), 7,22 (1H, с, H-4'), 7,84 (1H, с, H-5''), 8,73 (1H, с, H-5'), 8,74 (1H, с, H-5), 9,05 (1H, с, H-2), 10,34 (1H, с, H-10) *1,06 (3H, т, $J = 7,2$ , $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 1,80 (2H, к, $J = 7,2$ , $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 2,56 (6H, с, $\text{CH}_3\text{-}4''$ , $\text{CH}_3\text{-}6''$ ), 2,95 (2H, т, $J = 7,2$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$ ), 7,11 (1H, с, H-4'), 7,25 (1H, с, H-5''), 8,19 (1H, с, H-5), 8,84 (1H, с, H-2), 8,92 (1H, с, H-5'), 8,96 (1H, с, H-10)
<b>9б</b>	$\alpha$ 1727 $\gamma$ 1646	2,74 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-}6$ ), 7,21 (1H, с, H-4'), 7,64–7,70 (3H, м, H-3''', H-4''', H-5'''), 7,82 (2H, д, $J = 7,2$ , H-2''', H-6'''), 8,19 (1H, с, H-5''), 8,70 (1H, с, H-5), 8,72 (1H, с, H-5'), 8,99 (1H, с, H-2), 9,89 (1H, с, H-10)
<b>9в</b>	$\alpha$ 1722 $\gamma$ 1653	2,75 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-}6$ ), 7,21 (1H, с, H-4'), 7,42 (1H, т, $J = 8,0$ , H-6''), 8,03 (1H, т, $J = 8,0$ , H-5''), 8,30 (2H, д, $J = 8,0$ , H-7''), 8,40 (1H, д, $J = 8,0$ , H-4''), 8,73 (2H, с, H-5', H-5), 9,04 (1H, с, H-2), 9,86 (1H, с, H-10)

\*Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записані в DMSO- $d_6$ , інші — у  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ .

**9-Азагетарил-3-(ізоксазол-3-іл)-4Н,8Н-пірано[2,3-*f*]хромен-4,8-діони 8а, 8г, 8д, 9б, 9в.** Суспензію 0,2 ммоль сполук **7б**, **7в** у суміші 2 мл  $\text{AcOH}$  і 0,5 мл  $\text{HCl}$  або розчин сполуки **6а**, або продуктів конденсації сполук **1** та **5г**, **5д**, отриманих за наведеною вище методикою, в 1 мл  $\text{AcOH}$  кип'ятили 5 хв, залишали на добу. Осад, що випав, відфільтровували, промивали метанолом, етером. Константи і виходи сполук **8а**, **8г**, **8д**, **9б**, **9в** наведені в табл. 1, спектральні характеристики — в табл. 2.

1. Chiarino D., Grancini G. C., Frigeni V., Carezzi A. Preparation and formulation of 4 - (3-coumarinyl)thiazole derivatives with antiallergic, antianaphylactic and antiarthritic activity // Pat. Appl. EP 284017 (Cl. C 07 D 417/04), 28.09.1988.
2. Казаков А. Л., Хилія В. П., Межерський В. В., Литкей Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. – Ростов на Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1985. – 184 с.
3. Thakar K. A., Manjaramkar N. R. Synthesis of 2-heterocyclic substituted coumarino -  $\gamma$ -pyrones // Indian J. Chem. – 1971. – № 9. – P. 892–893.
4. Горбуленко Н. В., Хилія В. П., Кирпа С. А. Изоксазольные аналоги изофлавонов // Докл. АН УССР. – 1990. – № 12. – С. 22–26.
5. Горбуленко Н. В., Кирпа С. А., Хилія В. П. Химия гетероаналогов изофлавонов 14. Изоксазольные аналоги изофлавонов // Химия гетероцикл. соединений. – 1993. – № 1. – С. 29–39.
6. Шокол Т. В., Горбуленко Н. В., Качук Т. М., Хилія В. П. Удобный метод синтеза 3-(гет)арил-7-гидроксид-8-формилхромонов // Там само. – 2009. – № 3. – С. 455–456.

Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 23.11.2009

**T. V. Shokol, N. V. Gorbulyenko,**  
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **V. P. Khilya**

### 9-Azahetaryl-3-(isoxazol-3-yl)pyrano[2,3-*f*]chromen-4,8-diones

*9-Azahetaryl-3-(isoxazol-3-yl)pyrano[2,3-*f*]chromen-4,8-diones are synthesized by the Knoevenagel condensation of 7-hydroxy-3-(isoxazol-3-yl)-8-formylchromones with 2-azahetarylacetonitriles followed by cyclization and acid hydrolysis.*