

УДК 547.814.5

Т.В. Шокол, В.В. Семенюченко, В.П. Хиля

СИНТЕЗ 8-ДИАЛКИЛАМИНОМЕТИЛ-7-ГИДРОКСИ-3-(4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ХРОМОНОВ

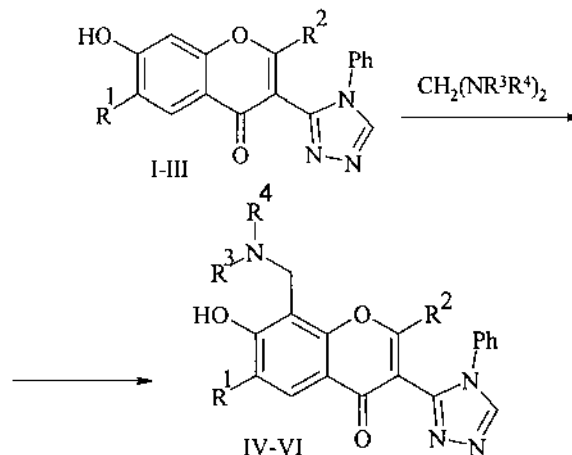
8-Диалкиламинометил-7-гидрокси-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромоны синтезированы при взаимодействии соответствующих хромонов с бис(диалкиламино)метанами.

N-Замещенные аминотильные производные флавоноидов проявили высокую аналептическую [1], гипертензивную [2] и антиспазмолитическую [3] активность и поэтому оказались эффективными стимуляторами центральной нервной системы и дыхательных путей [4–9]. Среди соединений этого класса найдены вещества, которые обладают бактерицидным [10, 11] и фунгицидным [11] действием, а также способствуют приросту массы животных [12]. Введение аминотильной функции в 3-гетарилхромоны, которые объединяют в себе потенциально биологически активные хромоновое и гетероциклическое ядра, может придать таким соединениям ценные биологические свойства.

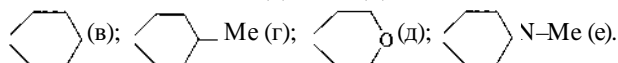
Аминотильные производные флавонов и изофлавонов синтезировали аминированием соответствующих хлорметильных производных [3, 9, 12]. Однако классическим методом введения аминотильной группы в орто-положение к гидроксильной группе в системе бензопирана является длительное кипячение амина, формальдегида и субстрата в спирте [2, 4, 5, 13–15]. При этом выходы целевых продуктов невысоки из-за протекания побочных процессов. Использование в качестве аминотилирующих агентов бис(диалкиламино)метанов позволило избежать этих трудностей и с высокими выходами получить искомые продукты [11, 16].

Мы применили аминалы для аминотилирования 7-гидрокси-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромонов I–III [17]. Взаимодействие соединений I–III с небольшим избытком аминалей диметиламина, диэтиламина, пиперидина, 4-метилпиперидина, морфолина и 4-метилпиперазина осуществляли в абсолютном диоксане. Во всех случаях аминотильная группа вступает в наиболее активное 8-е положение с образованием оснований Манни-

ха IV–VI. Реакция с бис(диметил- и диэтиламино)метанами заканчивается в течение 1 ч, с другими — протекает более длительное время.



I, IV: $R^1=R^2=H$; II, V: $R^1=Et$, $R^2=H$; III, VI: $R^1=Et$, $R^2=NH_2$; $R^3=R^4=Me$ (a), Et (б); $R^3, R^4=$



8-Диалкиламино-7-гидрокси-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромоны IV–VI являются бесцветными кристаллическими веществами. В спектрах ЯМР 1H этих соединений, записанных в $DMCO-d_6$, отсутствует синглет в области 6.67–6.89 м.д., принадлежащий протону в 8-м положении исходных хромонов. Вместо него появляется двухпротонный синглет в области 3.94–4.01 м.д. метиленовой группы и сигналы, характерные для диалкиламиногруппы. Для соединений IVa, Va — это шестипротонный синглет диметиламиногруппы при 2.40–2.45 м.д., а для диэтиламиногруппы продуктов IVб, Vб — триплет при 1.15–1.18 м.д. и квартет в области 2.73–2.74 м.д. В случае 6-этилхромонов Vб при 1.18 м.д. также резонируют про-

© Т.В. Шокол, В.В. Семенюченко, В.П. Хиля, 2007

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений IV—VI

Соединение	Брутто-формула	Найдено вычислено, % N	$T_{пл}$, °C	Выход, %	Соединение	Брутто-формула	Найдено вычислено, % N	$T_{пл}$, °C	Выход, %
IVa	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>15.38</u> 15.46	188	72	Vв	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃	<u>13.13</u> 13.02	192	55
б	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>14.64</u> 14.35	170	76	г	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃	<u>12.88</u> 12.60	197	53
в	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>13.90</u> 13.92	148	50	д	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄	<u>13.04</u> 12.96	197	76
д	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>13.88</u> 13.85	158	80	е	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃	<u>15.98</u> 15.72	187	72
Va	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>14.28</u> 14.35	199	72	VIб	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃	<u>15.84</u> 16.16	292	44
б	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	<u>13.23</u> 13.39	172	79					

Т а б л и ц а 2

ЯМР ¹H спектры соединений IV—VI

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆ , δ, м.д., J)
IVa	2.40 с (6H, 2CH ₃), 3.96 с (2H, CH ₂), 6.77 д (1H, 6-H, J _{6,5} =8.8 Гц), 7.40 с (5H, Ph), 7.67 д (1H, 5-H, J _{5,6} =8.8 Гц), 8.56 с (1H, 2-H), 8.77 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
IVб	1.15 т (6H, 2CH ₃ CH ₂ , J=7.2 Гц), 2.73 к (4H, 2CH ₃ CH ₂ , J=7.2 Гц), 4.10 с (2H, CH ₂), 6.71 д (1H, 6-H, J _{6,5} =8.8 Гц), 7.37 с (5H, Ph), 7.65 д (1H, 5-H, J _{5,6} =8.8 Гц), 8.55 с (1H, 2-H), 8.77 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
IVв	1.52 м (2H, (CH ₂) ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂), 1.65 м (4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)), 2.62 м (4H, CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂), 4.00 с (2H, CH ₂ N), 6.74 д (1H, 6-H, J _{6,5} =8.8 Гц), 7.41 с (5H, Ph), 7.67 д (1H, 5-H, J _{5,6} =8.8 Гц), 8.54 с (1H, 2-H), 8.76 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
IVд	2.64 м (4H, CH ₂ NCH ₂), 3.64 м (4H, CH ₂ OCH ₂), 3.94 с (2H, CH ₂), 6.84 д (1H, 6-H, J _{6,5} =8.8 Гц), 7.40 с (5H, Ph), 7.69 д (1H, 5-H, J _{5,6} =8.8 Гц), 8.58 с (1H, 2-H), 8.77 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
Va	1.18 т (3H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.45 с (6H, 2CH ₃), 2.59 к (2H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 4.03 с (2H, CH ₂ N), 7.41 с (5H, Ph), 7.55 с (1H, 5-H), 8.52 с (1H, 2-H), 8.74 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
Vб	1.18 т (9H, 3CH ₃ , J=7.6 Гц), 2.58 к (2H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.74 к (4H, 2CH ₃ CH ₂ N, J=7.6 Гц), 4.12 с (2H, CH ₂ N), 7.41 с (5H, Ph), 7.53 с (1H, 5-H), 8.51 с (1H, 2-H), 8.75 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
Vв	1.18 т (3H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 1.55 м (2H, (CH ₂) ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂), 1.68 м (4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)), 2.56 к (2H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.61 м (4H, CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂), 4.03 с (2H, CH ₂ N), 7.41 с (5H, Ph), 7.52 с (1H, 5-H), 8.51 с (1H, 2-H), 8.74 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
Vг	0.98 д (3H, 4-CH ₃ рip, J _{CH₃,CH} =6.4 Гц), 1.17 т (3H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 1.29 м (2H, 2C-Ha рip), 1.52 м (1H, C-H рip), 1.74 д (2H, 2C-He рip, J _{He,Ha} =12.8 Гц), 2.29 т (2H, 2 N-C-Ha рip, J _{Ha,He} =11.2 Гц), 2.58 к (2H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 3.02 д (2H, 2 N-C-He рip, J _{He,Ha} =11.2 Гц), 4.04 с (2H, CH ₂ N), 7.41 с (5H, Ph), 7.52 с (1H, 5-H), 8.50 с (1H, 2-H), 8.72 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
Vд	1.17 т (3H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.59 к (2H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.64 м (4H, CH ₂ NCH ₂), 3.57 м (4H, CH ₂ OCH ₂), 4.05 с (2H, CH ₂ N), 7.41 с (5H, Ph), 7.56 с (1H, 5-H), 8.56 с (1H, 2-H), 8.77 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
Ve	1.17 т (3H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.25 с (3H, N-CH ₃), 2.58 к (2H, CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.43 м (4H, CH ₂ N(CH ₃)CH ₂), 2.67 м (4H, CH ₂ NCH ₂), 4.04 с (2H, CH ₂ N), 7.41 с (5H, Ph), 7.54 с (1H, 5-H), 8.52 с (1H, 2-H), 8.73 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O
VIб	1.17 т (9H, 3CH ₃ , J=7.6 Гц), 2.57 к (2H, 6-CH ₃ CH ₂ , J=7.6 Гц), 2.69 к (4H, 2 CH ₃ CH ₂ N, J=7.6 Гц), 4.03 с (2H, CH ₂), 7.37 с (5H, Ph), 7.40 с (1H, 5-H), 7.42 уш. с (2H, NH ₂), 8.60 с (1H, 5-H _{триазол}), OH обменялся с D ₂ O

тоны метильной группы этого заместителя, тогда как ее метиленовые протоны находятся в более сильном поле (2.58 м.д.) по сравнению с метиленовыми протонами диэтиламиногруппы. Протоны пиперидинового ядра соединений IVв, Vв представлены тремя группами сигналов при 1.52—1.55 м.д. (2H), 1.65—1.68 м.д. (4H) и 2.61—2.62 м.д. (4H), а метиленовые протоны морфолинового (IVд, Vд) и пиперазинового ядер (Ve) — двумя группами сигналов — при 2.64 м.д. (CH₂NCH₂) и 3.57—3.64 м.д. (CH₂OCH₂) для соединений IVд, Vд и 2.43, 2.67 м.д. — для соединения Ve. N-Метильная группа пиперазина Ve находится в области 2.25 м.д. В спектре ЯМР ¹H 4-метилпиперидинового производного Vг аксиальные и экваториальные протоны метиленовых групп пиперидина наблюдаются отдельно — мультиплет при 1.29 м.д. (2H, 2Ha), дублет (2H, 2He) при 1.74 м.д. с КССВ 12.8 Гц, триплет (2H, 2N—CHa) при 2.29 м.д. и дублет (2H, 2N—CHe) при 3.02 м.д. с КССВ 11 Гц. Сигналы протонов в 4-ом положении пиперидинового ядра представлены трехпротонным дублетом метильной группы при 0.98 м.д. и однопротонным мультиплетом СН-группы в области 1.52 м.д. Сигналы протонов триазольного фрагмента молекул IV—VI наблюдаются в области 8.60—8.77 м.д. — однопротонный синглет ароматического протона в 5-ом положении и при 7.40—7.41 м.д. — пятипротонный синглет N-фенильной группы. Сигналы протонов хромонового ядра соединений IV, V представлены однопротонным синглетом 2-Н протона в области 8.50—8.56 м.д., однопротонным синглетом 5-Н протона при 7.52—7.55 м.д. у 6-этилхромонов V либо однопротонными дублетами с КССВ 8.8 Гц в области 7.52—7.69 м.д. и 6.71—6.84 м.д. 5-Н и 6-Н протонов у 5,6-незамещенных хромонов IV. Уширенный двухпротонный синглет аминогруппы в спектре ЯМР ¹H продукта VIб наблюдается в области 7.42 м.д. Сигнал ОН-группы не наблюдается из-за обмена с D₂O. Сигналы протонов хромонового и триазольного ядер находятся в тех же областях, что и у исходных соединений.

Чистоту синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент — смесь хлороформ : метанол =9:1. Спектры ЯМР ¹H записаны в ДМСО-*d*₆ на ЯМР-спектрометре Mercury 400 (Varian) с рабочей частотой 400 МГц с внутренним стандартом ТМС. Температуры плавления измерены на малогабаритном нагревательном столе типа Бозциус с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

6-*R*¹-2-*R*²-8-диалкиламинометил-7-гидрокси-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромоны (IV—VI). К суспензии 2 ммоль хромона I—III в 10 мл абсолютного диоксана добавляли 2.2 ммоль соответствующего 1,1-диаминометана для соединений I и 3 ммоль — для соединений II, III и кипятили 1—7 ч (контроль по ТСХ). Выпавший осадок соединения IVд отфильтровывали. В остальных случаях упаривали растворитель и образовавшийся маслообразный продукт перекристаллизовывали из этилацетата.

Выходы и константы соединений IV—VI приведены в табл. 1, данные спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

РЕЗЮМЕ. 8-Діалкіламінометил-7-гідрокси-3-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)хромони синтезовані за взаємодії відповідних хромонів з біс(діалкіламіно)метанами.

SUMMARY. 8-Dialkylaminomethyl-7-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)chromones were synthesised by reaction of the corresponding chromones with bis(dialkylamino)methanes.

1. Пат. M2472 (Франция), Cl. A61k, C07d. -Publ. 19.05.1964.
2. Пат. 1333714 (Франция), Cl. A61k, C07d. -Publ. 2.08.1963.
3. Da Re P., Verlicchi L., Setnikar I. // Boll. chim. farm. -1960. -99. -P. 3—7.
4. Da Re P., Verlicchi L., Setnikar I. // J. Org. Chem. -1960. -25, № 7. -P. 1097—1100.
5. Ibrahim M.A., Omar N.M. // J. Pharm. Sci. U.A.R. -1965. -№ 6. -P. 211—215.
6. Setnikar I., Murmann W., Magistretti M.J. et al. // J. Med. Pharm. Chem. -1961. -3. -P. 471—488.
7. Da Re P., Verlicchi L., Setnikar I. et al. // Nature. -1959. -184, № 6. -P. 362, 363.
8. Пат. 2536170 (ФРГ), Cl. C07D, A61K. -Publ. 26.02.1976.
9. Пат. 867031 (Бельгия), Cl. C07D. -Publ. 13.11.1978.
10. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Огороднійчук А.С. и др. // Химия природ. соединений. -1998. -№ 5. -С. 632—637.
11. Ward F.E., Garling D.L., Buckler R.T. et al. // J. Med Chem. -1981. -24, № 9. -P. 1073—1077.
12. Пат. 2518986 (ФРГ), Cl. C07D, A23K, A61K. -Publ. 20.11.1975.
13. Tramontini M. // Synthesis. -1973. -№ 12. -P. 703—775.
14. Akin J., Molho D. // Bull. Soc. chim. Fr. -1963. -№ 3. -P. 604—607.
15. Кухарева Т.С., Краснова В.А., Коромеев М.П. и др. // Журн. орган. химии. -2004. -40, № 8. -С. 1237—1240.
16. Фрасинюк М.С., Хиля В.П. // Химия гетероцикл. соединений. -1999. -№ 1. -С. 3—23.
17. Хиля В.П., Білашова І.Г., Голубушина Г.М. // Доп. АН УРСР. Сер. Б. -1978. -№ 3. -С. 255—259.

Поступила 14.11.2005