

УДК 547.853

Т. Шокол, канд. хім. наук, shokol_tv@univ.kiev.ua,
І. Несторак, асп.,
Ю. Воловенко, д-р хім. наук,
В. Хиля, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

СИНТЕЗ НОВОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СИСТЕМИ 12Н-ХРОМЕНО[3',2':3,4]ПІРОЛО[1,2-а]ПІРИМІДИН-12-ОНУ

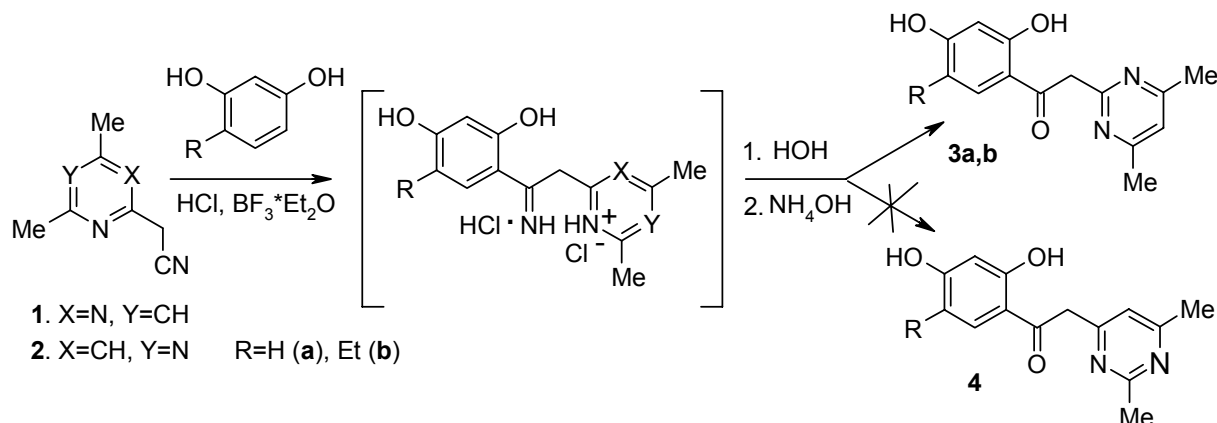
Досліджено поведінку 2-піримідилацетонітрилів у реакції Губена-Гьоша, встановлено, що результат реакції залежить від будови вихідного нітрилу. Досліджено взаємодію α -(4,6-диметил-2-піримідил)-2,4-дигідроксиацетофенонів з хлорацетилхлоридом. В результаті цієї реакції синтезовано похідну нової гетероциклічної системи 12Н-хромено[3',2':3,4]піроло[1,2-а]піримідин-12-ону.

Ключові слова: ацилювання, внутрішньомолекулярна циклізація, 7-гідрокси-3-(4,6-диметил-2-піримідил)-6-етил-2-хлорометил-4Н-4-хроменон, 2-піримідилацетонітрили, α -піримідил-2,4-дигідроксиацетофенони, 12Н-хромено[3',2':3,4]піроло[1,2-а]піримідин-12-он.

Вступ. Реакція Губена-Гьоша – це метод синтезу арилкетонів, який полягає у взаємодії багатоатомних фенолів, особливо фенолів з гідроксильними групами в мета-положенні, з нітрилами і сухим хлороводнем в присутності кислот Льюїса з утворенням хлоргідратів кетімінів, які при кип'ятінні з водою гідролізуються до гідроксикетонів. Зазвичай цю конденсацію проводять в ефірному розчині, а як каталізатор застосовують безводний хлорид цинку [1]. Цей метод був запропонований в 1915 році Куртом Гьошем [2] і узагальнений Йозефом Губеном [3]. Реакція Губена-Гьоша з арилацетонітрилами використовується для одержання α -арил-2-гідроксиацетофенонів – інтермедіатів в синтезі ізофлавононів [4]. Хиля В.П. розробив модифіковані умови цієї реакції для синтезу α -азаретарил-2-гідроксиацетофенонів, що полягають у взаємодії фенолів з 2-азаретарил-ацетонітрилами в етераті трифториду бору, який є і розчинником і каталізатором одночасно [4]. За цих умов було одержано широкий ряд α -азоліл-2-гідроксиацетофенонів, а серед α -азиніл-2-гідроксиацетофенонів відомі лише похідні піридину і хіноліну [4–6].

В цій роботі досліджено поведінку 2-піримідилацетонітрилів в реакції Губена-Гьоша з метою одержання α -піримідил-2-гідроксиацетофенонів і наступного синтезу піримідинових аналогів ізофлавононів. В якості вихідних сполук були використані 2-(4,6-диметил-2-піримідил)ацетонітрил (**1**) і 2-(2,6-диметил-4-піримідил)ацетонітрил (**2**), синтезовані за методом [7]. Нітри-

ли **1** і **2** вводили в реакцію Губена-Гьоша з резорцином і 4-етилрезорцином в етераті трифториду бору. Реакційну суміш гідролізували у кислому середовищі і нейтралізували розчином амоніаку. У випадку нітрилу **1** були виділені α -(4,6-диметил-2-піримідил)-2-гідроксиацетофенони **3a** і **3b** з невисокими виходами (30 % і 22 %, відповідно), що підтверджується спектральними даними. У спектрах ЯМР ^1H цих сполук спостерігаються два слабкопольні синглети ОН груп, сигнали ароматичних протонів резорцинової частини молекули, двопротонний синглет метиленової групи (4,37–4,38 м.ч.), а також шестипротонний синглет еквівалентних метильних груп (2,39 м.д.) і синглет протону Н-5' піримідинового фрагменту молекули (7,03 м.ч.). У спектрі ЯМР ^1H продукту, що утворився з нітрилу **2** і 4-етилрезорцину присутні слабкопольні синглети ОН груп (9,05 і 7,79 м.ч.), які зникають при додаванні D_2O , тільки два синглети ароматичних протонів (6,88 і 6,15 м.ч.), в аліфатичній області спектру спостерігаються сигнали етильної групи: 1,08 м.ч. (3Н, т, $J = 7,2$ Гц, $5\text{-CH}_3\text{CH}_2$), 2,44 м.ч. (2Н, к, $J = 7,2$ Гц, $5\text{-CH}_3\text{CH}_2$), два трипротонні синглети нееквівалентних метильних груп (1,62 м.ч. та 1,68 м.ч.) та дві пари однопротонних дублетів 3,17 м.ч. (1Н, д, $J = 16,4$ Гц), 3,02 м.ч. (1Н, д, $J = 12,0$ Гц) та 1,58 м.ч. (1Н, д, $J = 12,0$ Гц). Спектральні дані свідчать, що в цьому випадку бажаний α -піримідил-2-гідроксиацетофенон **4** не утворився; відбулося розкриття піримідинового циклу.



α -Гетарил-2-гідроксиацетофенони є ключовими сполуками в синтезі 3-гетарилхроменів. При взаємодії з ацилюючими агентами, такими як оцтовий, пропіоновий, трифтороцтовий, бурштиновий ангідриди або етоксалилхлорид вони зазнають ацилювання, що супроводжується циклізацією у 2-заміщені 3-гетарилхромени [4–6]. Раніше було встановлено, що реакція α -азоліл-2-гідроксиацетофенонів з хлорацетилхлори-

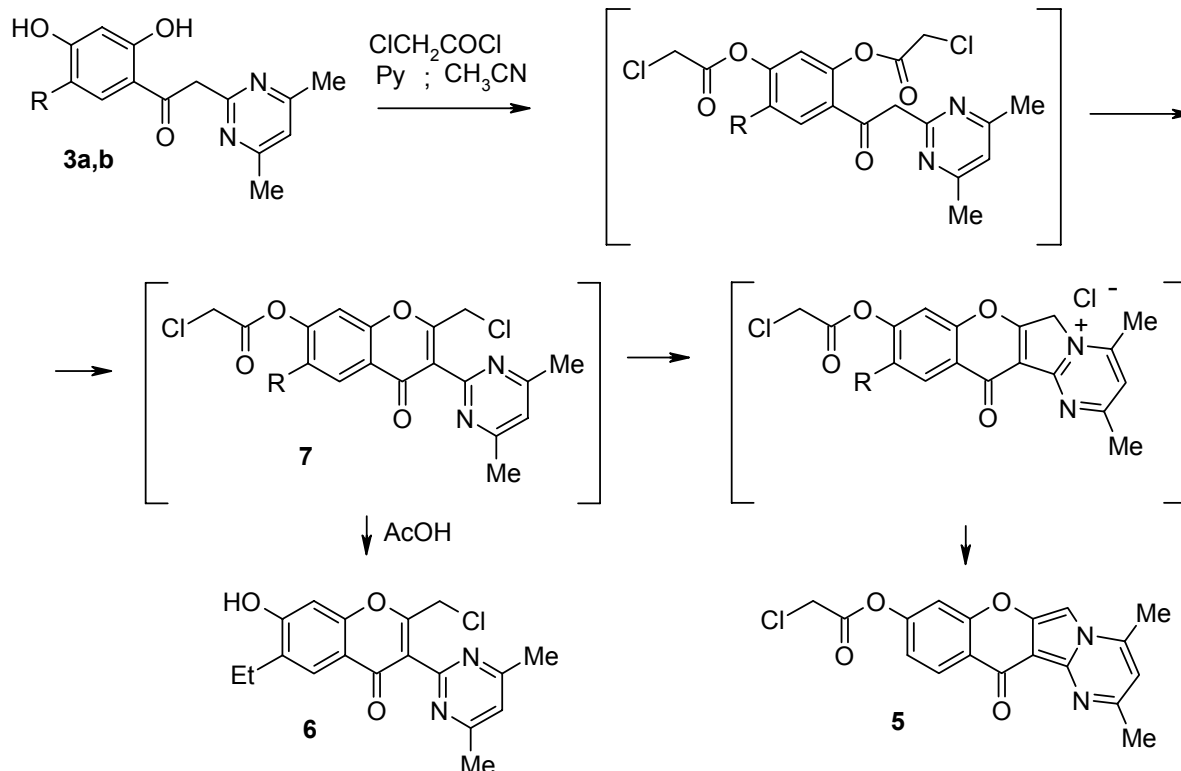
дом в ацетонітрилі в присутності піридину приводить до 2-хлоро-метил-3-азолілхроменів, тоді як для α -(2-піридил)- та α -(2-хіноліл)- похідних реакція іде далі і утворюються продукти внутрішньомолекулярної циклізації з анелюванням індолізинового або піролохінолінового циклу до хромонового ядра [8].

Ми дослідили взаємодію α -(4,6-диметил-2-піримідил)-2-гідроксиацетофенонів **3a** і **3b** з хлорацетилхлори-

лоридом. Реакцію проводили при нагріванні в ацетонітрилі в присутності піридину, як основи. У випадку сполуки **3a**, з реакційної суміші випав продукт **5**, який дає позитивну пробу Бейльштейна. В спектрі ЯМР ^1H цієї сполуки спостерігаються синглети двох нееквівалентних метильних груп (2,66 м.ч., 2,71 м.ч.), метиленової групи (4,62 м.ч.) і два дублети та три синглети в області ароматичних протонів, що відповідає структурі хлорацетату **5** - продукта внутрішньомолекулярної взаємодії стерично сприятливо розташованих 2-хлорометильної групи і атома нітрогену піримідинового ядра. Отже в результаті реакції відбулося послідовно ацилювання гідроксильних груп α -(4,6-диметил-2-піримідил)-2,4-дигідроксиацетофенону, конденсація у хромон і ацилювання піролопіримідинового циклу до ядра хромону з утворенням нової

гетероциклічної системи 12*H*-хромено[3',2':3,4]піроло[1,2-а]піримідин-12-ону (**5**).

Оскільки в реакції сполуки **3b** з хлорацетилхлоридом випадіння осаду не спостерігалось, реакційну суміш розбавили водою і відфільтрували осад, який за даними ТШХ містив суміш продуктів. Після кип'ятіння цієї суміші в оцтовій кислоті, був виділений продукт **6** з позитивною пробю Бейльштейна. У спектрі ЯМР ^1H цієї сполуки спостерігались сигнали етильної групи, синглети двох нееквівалентних метильних груп (2,63 м.ч., 2,72 м.ч.), двопротонний синглет метиленової групи (4,90 м.ч.), три синглети в області ароматичних протонів (6,97 м.ч., 7,22 м.ч., 7,87 м.ч.) і слабкопольний сигнал 7-ОН групи, що обмінюється з D_2O (10,48 м.ч.). Ці дані відповідають структурі 2-хлорометил-7-гідроксихромону **6**, продукту гідролізу проміжного хлорацетату **7**.



Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт TMS. ІЧ спектри записані на спектрометрі Perkin Elmer BX II в таблетках KBr. Температури плавлення виміряні на малогабаритному столі типу Boetius з приладом для спостережень РНМК 0.5 фірми VEB Analytic. Сполуки **1** і **2** синтезовані за методом [7].

1-(2,4-Дигідроксифеніл)-2-(4,6-диметил-2-піримідил)-1-етанон (3a). В суміш 2,94 г (20 ммоль) 2-(4,6-диметил-2-піримідил)ацетонітрилу (**1**) і 2,42 г (22 ммоль) резорцину в 20 мл етерату трифториду бору пропускали сухий HCl при нагріванні на водяній бані (50–70°C) та інтенсивному перемішуванні протягом 8 годин. Залишили на ніч. Реакційну суміш вилили в 200 мл води і кип'ятили 1 год при рН 1, охолодили, нейтралізували 25 % розчином амоніаку, відфільтрували осад. Перекристалізували з етанолу. Вихід 1,53 г (30 %). Світло жовті кристали, т. пл. 188–189°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 2,39 (6H, с, 4'- CH_3 , 6'- CH_3), 4,38 (2H, с, CH_2CO), 6,20 (1H, д, $J = 2,0$, H-3), 6,30 (1H, д.д, $J = 2,0$, $J = 8,4$, H-5), 7,03 (1H, с, H-5'), 7,75 (1H, д, $J = 8,4$,

H-6), 10,39 (1H, с, 4-OH), 12,35 (1H, с, 2-OH). Знайдено %: C 64,95; H 5,33; N 10,67. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: C 65,11; H 5,46; N 10,85.

2-(4,6-Диметил-2-піримідил)-1-(5-етил-2,4-дигідроксифеніл)-1-етанон (3b). Одержували з нітрилу **1** та 4-етилрезорцину аналогічно сполуці **3a**. Масло, що утворилось після нейтралізації NH_4OH , відділили від розчину і кип'ятили 4 год в 50 мл толуену з насадкою Діна-Старка, розчинник випарили у вакуумі, залишок перекристалізували з пропанолу-2. Вихід 1,26 г (22 %). Жовті кристали, т. пл. 169°C (i-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1,12 (3H, т, $J = 7,6$, 5- CH_3CH_2), 2,39 (6H, с, 4'- CH_3 , 6'- CH_3), 2,47 (2H, к, $J = 7,6$, 5- CH_3CH_2), 4,37 (2H, с, CH_2CO), 6,25 (1H, с, H-3), 7,03 (1H, с, H-5'), 7,63 (1H, с, H-6), 10,40 (1H, с, 4-OH), 12,22 (1H, с, 2-OH). Знайдено, %: C 67,04; H 6,45; N 9,93. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: C 67,12; H 6,34; N 9,78.

2,4-Диметил-12-оксо-12*H*-хромено[3',2':3,4]піроло[1,2-а]піримідин-9-іл 2-хлорацетат (5). До розчину 0,13 г (0,5 ммоль) сполуки **3a** в 3 мл ацетонітрилу додали 0,12 мл (1,5 ммоль) піридину і 0,12 мл (1,5 ммоль) хлорацетилхлориду і кип'ятили 15 хв. Відфільтрували

осад, що випав, перекристалізували з ацетонітрилу. Вихід 0,02 г (11 %). Світло коричневі кристали, т. пл. 295–296°C (CH₃CN) Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 2,66 (3H, с, CH₃), 2,71 (3H, с, CH₃), 4,62 (2H, с, 9-ОСОСН₂Cl), 7,06 (1H, с, Н-8), 7,18 (1H, д, J = 8,8, Н-10), 7,37 (1H, с, Н-3), 7,52 (1H, с, Н-6), 8,30 (1H, д, J = 8,8, Н-11). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1768 (C=O), 1656 (C=O_{цикл.}). Знайдено, %: С 60,83; Н 3,56; N 7,89; Cl 9,85. C₁₈H₁₃ClN₂O₄. Розраховано, %: С 60,60; Н 3,67; N 7,85; Cl 9,94.

7-Гідрокси-3-(4,6-диметил-2-піримідил)-6-етил-2-хлорометил-4Н-4-хроменон (6). До розчину 0,13 г (0,5 ммоль) сполуки **3b** в 3 мл ацетонітрилу додали 0,12 мл (1,5 ммоль) піридину і 0,12 мл (1,5 ммоль) хлорацетилхлориду і кип'ятили 20 хв. Реакційну суміш охолодили, додали 50 мл води, відфільтрували осад, що утворився, прокип'ятили в оцтовій кислоті. Вихід 0,04 г (24 %). Світло коричневі кристали, т. пл. вище 300°C (AcOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 1,28 (3H, т, J = 7,6, 6-CH₃CH₂), 2,63 (3H, с, CH₃), 2,68 (2H, к, J = 7,6, 6-CH₃CH₂), 2,72 (3H, с, CH₃), 4,90 (2H, с, 2-CH₂Cl), 6,97 (1H, с, Н-8), 7,22 (1H, с, Н-5'), 7,87 (1H, с, Н-6), 10,48 (1H, с, 7-ОН). Знайдено, %: С 62,51; Н 4,81; N 7,91; Cl 10,13. C₁₈H₁₇ClN₂O₃. Розраховано, %: С 62,70; Н 4,97; N 8,12; Cl 10,28.

Висновки. Таким чином досліджено поведінку 2-піримідилацетонітрилів у реакції Губена-Гьоша,

встановлено, що результат реакції залежить від будови вихідного нітрилу. Досліджено взаємодію α-(4,6-диметил-2-піримідил)-2,4-дигідроксиацетофенонів з хлорацетилхлоридом. В результаті цієї реакції синтезовано похідну нової гетероциклічної системи 12Н-хромено[3',2':3,4]пірроло[1,2-а]піримидин-12-ону.

Список використаних джерел

1. Surrey A.R. Name reactions in organic chemistry. 2nd Ed. Academic press New York and London, 1961, 278 p.
2. Hoesch K. Ber., 1915, 48 (1), 1122–1133.
3. Li J.J., Corey E.J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II. John Wiley Sons, 2011, 704 p.
4. Казаков А.Л., Хиля В.П., Межеріцкий В.В., Литкей Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. Изд. Ростовского ун-та, Ростов на Дону, 1985, 184 с.
5. Kazakov A.L., Khilya V.P., Mezheritskii V.V., Litkei G. Natural and modified isoflavonoids. Izd. Rostovsk. Univ., Rostov-on-the-Don, 1985, 184 p (in Russian).
6. Горбуленко Н.В., Хиля В.П. Укр. хим. журн., 1994, 60 (1), 79–91.
7. Gorbulyenko N.V., Khilya V.P., Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal, 1994, 60 (1), 79–91 (in Russian).
8. Frasinuk M.S., Khilya V.P. Chem. Heterocycl. Comp., 1999, 35 (1), 3–22.
9. Nestorak I.Yu., Tverdokhlebov A.V., Tolmachov A.A., Volovenko Yu.V. Heterocycles, 2010, 81 (3), 611–623.
10. Shokol T.V., Gorbulyenko N.V., Khilya V.P. Fr.-Ukr. J. Chem., 2013, 1 (1), 10–14.

Надійшла до редколегії 20.01.17

Т. Шокол, канд. хим. наук, shokol_tv@univ.kiev.ua,
И. Несторак, асп.,
Ю. Воловенко, д-р хим. наук,
В. Хиля, д-р хим. наук, чл.-корр. НАН Украины,
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев

СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ 12Н-ХРОМЕНО[3',2':3,4]ПИРРОЛО[1,2-а]ПИРИМИДИН-12-ОНА

Исследовано поведение 2-пиридилацетонитрилов в реакции Губена-Геша, установлено, что результат реакции зависит от строения исходного нитрила. Исследовано взаимодействие α-(4,6-диметил-2-пиридил)-2,4-дигидроксиацетофенонов с хлорацетилхлоридом. В результате данной реакции синтезировано производное новой гетероциклической системы 12Н-хромено[3',2':3,4]пирроло[1,2-а]пиридин-12-она.

Ключевые слова: ацилирование, внутримолекулярная циклизация, 7-гидрокси-3-(4,6-диметил-2-пиридил)-2-хлорометил-6-этил-4Н-4-хроменон, 2-пиридилацетонитрилы, α-пиридил-2,4-дигидроксиацетофеноны, 12Н-хромено[3',2':3,4]пирроло[1,2-а]пиридин-12-он.

T. Shokol, PhD, shokol_tv@univ.kiev.ua,
I. Nestorak, PhD student,
Yu. Volovenko, Dr. Sci.,
V. Khilya, Dr. Sci., Corresponding Member of the NAS of Ukraine
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

SYNTHESIS OF THE NOVEL HETEROCYCLIC SYSTEM 12H-CHROMENO[3',2':3,4]PYRROLO[1,2-a]PYRIMIDIN-12-ONE

The behavior of 2-pyrimidinylacetonitriles, such as 2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)acetonitrile and 2-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)acetonitrile in Houben-Hoesch reaction was investigated. It was found that the result of the reaction depends on the structure of the starting nitrile. The reaction of 2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)acetonitrile and resorcinol or 4-ethylresorcinol in BF₃·Et₂O with hydrogen chloride, followed by hydrolysis resulted in α-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-2,4-dihydroxyacetophenones, while 2-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)acetonitrile in this reaction failed to give α-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-2,4-dihydroxyacetophenone because of the pyrimidine ring-opening. The interaction of α-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-2,4-dihydroxyacetophenones with chloroacetyl chloride in acetonitrile in the presence of pyridine was investigated. α-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)-2,4-dihydroxyacetophenones underwent acylation with chloroacetyl chloride, followed by cyclization to give 2-chloromethyl-7-chloroacetoxy-3-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-4Н-4-хроменоны, which can undergo subsequent intramolecular cyclization with annelation of pyrrolopyrimidine ring to chromone core. A result of this reaction starting from α-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-2,4-dihydroxyacetophenone is 2,4-dimethyl-12-oxo-12H-хромено[3',2':3,4]пирроло[1,2-а]пиридин-9-yl 2-chloroacetate, which is the derivative of the new heterocyclic system 12H-хромено[3',2':3,4]пирроло[1,2-а]пиридин-12-он.

Key words: acylation, 2-chloromethyl-3-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-6-ethyl-7-hydroxy-4Н-4-хроменон, intramolecular cyclization, 2-pyrimidinylacetonitriles, α-pyrimidinyl-2,4-dihydroxyacetophenones, 12H-хромено[3',2':3,4]пирроло[1,2-а]пиридин-12-он.