УДК 547.814.5

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ ИЗОФЛАВОНОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФЛОРОГЛЮЦИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

С. П. Бондаренко, А. В. Левенец, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля

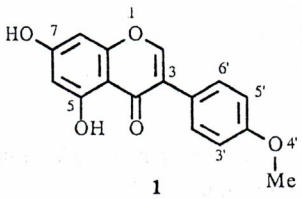
Киевский университет им. Тараса Шевченко, 252033, Киев, ул. Владимирская, 64, факс (380) 442351273, E-mail: mfras@i.kiev.ua

Синтезированы аналоги природных изофлавоноидов биоханина А и оробола. Изучены реакции алкилирования с участием фенольных гидроксильных групп, а также хромонового цикла.

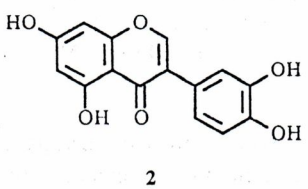
Ключевые слова: синтез Геша, изофлавоноиды, алкилирование, аминометилирование.

Природные изофлавоноиды встречаются в виде гидрокси-, метокси-, метилендиокси-, С-метил-, С-пренил производных, а также конденсированных с 2,2-диметилпирано- или фурано-фрагментами [1]. Общие методики синтеза, а также распространение в природе описаны в [2].

Наша цель – синтез и изучение реакционной способности аналогов природных изофлавоноидов – биоханина А (**1**) и оробола (**2**).



1



2

Учитывая результаты исследований [2], для синтеза аналогов природных изофлавонов использовали 2,4,6-тригидроксидезоксибензоины **3a–c** как наиболее доступные исходные соединения для построения хромоновой системы.

Исходные кетоны **3a–c** получили конденсацией флороглюцина с замещенными ацетонитрилами в эфире в присутствии в качестве катализатора хлористого водорода и хлористого цинка (реакция Губена–Геша) [3].

Для синтеза 2-(не)замещенных аналогов биоханина А (**1**) и оробола (**2**) мы использовали реакцию ацилирования с участием α-метиленовой группы под действием реагента Вильсмейера, а также (хлор)ангидридов кислот. Так, предложенный [4] модифицированный вариант с использованием метансульфохлорида с успехом применяется в синтезе изофлавоноидов с "флороглюциновым" размещением гидроксильных групп. Этим способом синтезированы различные изофлавоноиды [5]. Применение данного метода к кетонам **3 a–c** привело к 2-незамещенным изофлавоноидам **4 a–c**.

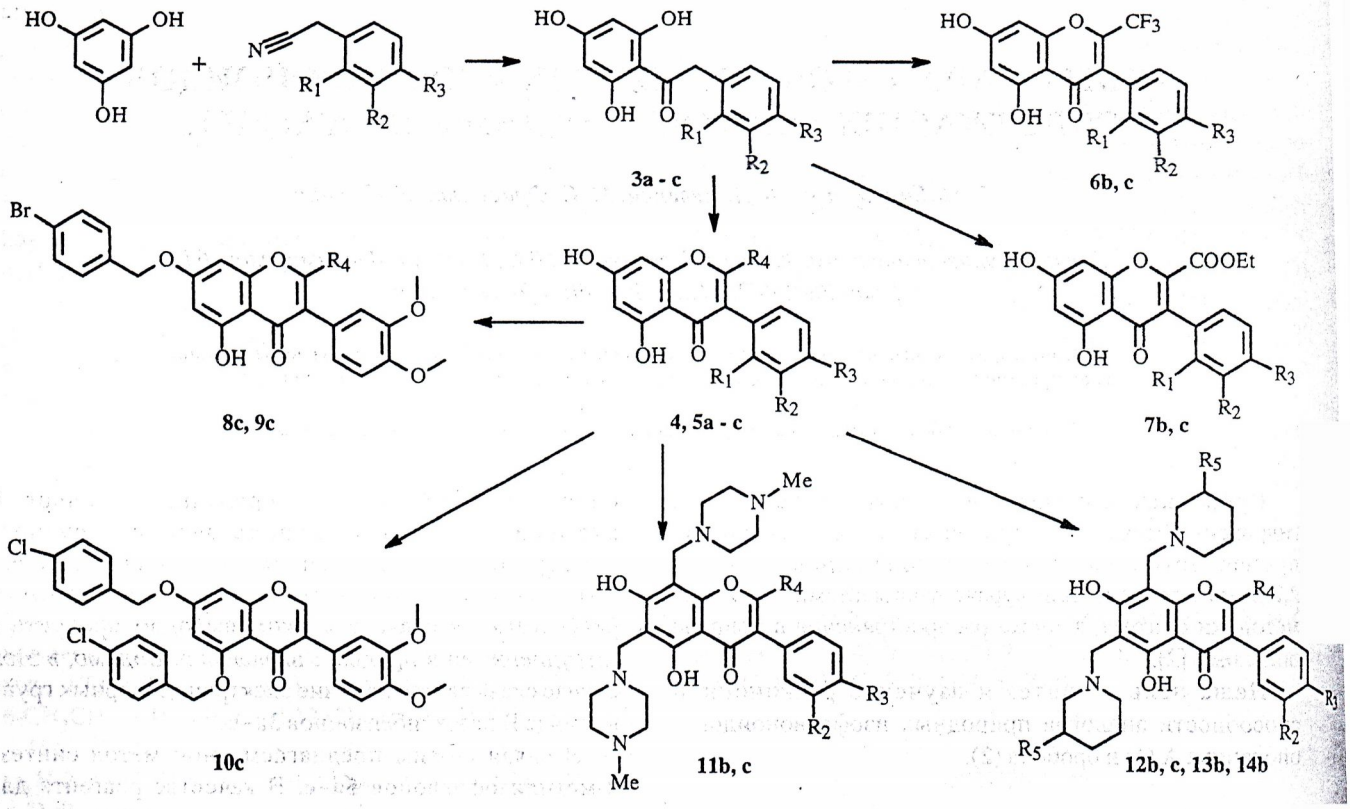
В противоположность синтезу 2-незамещенных изофлавонов применение традиционных методов построения хромонового цикла не всегда оправдано в случае изофлавонов, содержащих в кольце В метоксигруппы. Так, использование уксусного ангидрида и триэтиламина для синтеза 2-метилизофлавонов **5a–c** не привело к желаемым результатам в связи с низким выходом продукта и затруднениями в процессе выделения. Видимо, в этом случае сказывается наличие электронодонорных групп в кольце В дезоксибензоинов **3a–c**.

В связи с этим предлагаем иной метод синтеза 2-метилизофлавонов **5a–c**. В качестве реагента для циклизации применяли диметилацетамид и метансульфохлорид в присутствии эфирата трехфтористого бора. Использование этого метода, в отличие от реакции Костанецкого–Робинсона, позволило получить 7-гидрокси-2-метилизофлавоны **5 a–c** с высоким выходом в одну стадию[6–8].

Использование же трифторуксусного ангидрида или этоксалил хлорида в пиридине позволяет синтезировать 2-трифторметил- и 2-этоксикарбонил изофлавоны соответственно **6 a–c** и **7a–c** [9].

Мы изучили реакции алкилирования полученных аналогов изофлавонов **4,5 a–c**. При действии одного эквивалента бензилгалогенида в ацетоне в присутствии поташа получили 7-бензилокси-5-гидроксиизофлавоны **8 c** и **9 c**. Использование избытка алкилирующего реагента приводило к *бис*-алкилированному продукту **10 c**.

Изучали также реакционную способность изофлавонов с "флороглюциновым" размещением гидроксильных групп в реакциях электрофильного замещения. В качестве примера выбрали реакцию Манниха. С одной стороны, основания Манниха – биологически активные соединения с широким спектром действия, с другой, – перспективные исходные соединения для дальнейшей модификации [10]. Наличие третичного атома азота позволяет получать водорастворимые соли для биологических исследований. Кроме того, введение аминной функции, аналогично описанной карбоксильной [3, 11], дает возможность применять полученные соединения в иммунологических исследованиях ввиду их способности встраиваться в полипептидную цепь.



3 - 5a: R_1 = OMe, R_2 = R_3 = H; **3 - 7b, 11-14b:** R_1 = R_2 = H, R_3 = OMe;
3 - 7c, 11c, 12c: R_1 = H, R_2 = R_3 = OMe; **4a - c, 8c, 11b, 12b,c, 14b:** R_4 = H;
5a - c, 9c, 11c, 13b: R_4 = Me; **12b,c, 13b:** R_5 = H; **14b:** R_5 = Me

Следует отметить, что введение аминофункции в хромоновый фрагмент несколько затруднено: взаимодействие 3-галогенхромонов с первичними или вторичными аминами не всегда проходит однозначно, иногда образуется смесь нескольких продуктов [12], а синтез 5-аминофлавонов представляет собой многостадийный процесс [13].

Принимая во внимание результаты предыдущих исследований реакции аминометилирования в ряду бензопиронов [14], основания Манниха мы получали с использованием аминалей.

При введении в реакцию эквивалента аминометилирующего реагента, по данным ТСХ, образуется смесь нескольких продуктов. Использование избытка *бис*(диалкиламино)метана привело к аминометилированию положений 6 и 8 хромонового цикла с образованием соединений **11–14b–c**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 (Россия) и Merck (Германия). В качестве элюента использовали смесь $CHCl_3$ и MeOH (95:5 и 9:1). Спектры ПМР измеряли на приборе VXR-300 и Mercury 400 (Varian, соответственно 300 и 400 МГц) в DMSO-d_6, а оснований Манниха **11–14b–c** – в $CDCl_3$ относительно ТМС (внутренний стандарт); δ шкала. Данные анал... соединений отвечали вычисленным.

Исходные кетоны **3 a–c** получены по [3].

Общая методика получения соединений 4a–c. В раствор 10 ммоль соответствующего соединения **3 a–c** в 10 мл ДМФА прибавляли 40 ммоль эфирата трехфтористого бора, затем 30 ммоль метансульфохлорида с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 50°C. Смесь выдерживали при 100°C, перемешивали 3–4 ч, затем выливали в 100 мл холодной воды. После гидролиза фильтровали выпавшие соединения **4 a–c** и кристаллизовали из MeOH.

5,7-Дигидрокси-3-(2-метоксифенил)хромен-4-он (4a). Т. пл. 200–201°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 3.74 (3H, с, OMe-2′), 6.24 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.41 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 6.98, 7.09, 7.25, 7.40 (4H, м, 3′,4′,5′,6′), 8.24 (1H, с, H-2), 10.92 (1H, с, OH-7), 12.86 (1H, с, OH-5).

Общая методика получения 2-метилизофлавонов 5a–c. Синтез проводили аналогично соединениям **4a–c**, используя в качестве растворителя и реагента диметилацетамид. После прибавления метансульфохлорида рекционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 16–24 ч. Выпавшие кристаллы фильтровали и кристаллизовали из MeOH.

5,7-Дигидрокси-3-(2-метоксифенил)-2-метилхромен-4-он (5a). Т. пл. 150–151°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.13 (3H, с, Me-2) 3.73 (3H, с, OMe-2′), 6.20 (1H, д, H-6,

$J_{6,8}$ = 2), 6.36 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 7.01, 7.10, 7.15, 7.39 (4H, м, 3′,4′,5′,6′), 10.83 (1H, с, OH-7), 12.91 (1H, с, OH-5).

5,7-Дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-метилхромен-4-он (5b). Т. пл. 175–176°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.24 (3H, с, Me-2) 3.80 (3H, с, OMe-4′), 6.20 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.35 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 6.99 (2H, д, $J_{3',2'}$ = 7, H-3, H-5), 7.22, (2H, д, $J_{2',3'}$ = 7, H-2, H-6), 10.87 (1H, с, OH-7), 12.95 (1H, с, OH-5).

3-(3,4-Диметоксифенил)-5,7-дигидрокси-2-метилхромен-4-он (5c). Т. пл. 185–186°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.26 (3H, с, Me-2) 3.74, 3.79 (6H, 2с, OMe-3′, OMe-4′), 6.19 (1H, д, $J_{6,8}$ = 2, H-6), 6.36 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 6.81 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 6.88 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 7.02 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 10.80 (1H, с, OH-7), 12.97 (1H, с, OH-5).

Общая методика получения соединений 6,7a–c. К охлаждаемому раствору 10 ммоль кетона **3 a–c** в минимальном количестве пиридина прибавляли 40 ммоль этоксалилхлорида или трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 2 ч и оставляли при комнатной температуре на 48–72 ч. Затем выливали в 100 мл воды, фильтровали выпавший осадок и кристаллизовали из MeOH.

5,7-Дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-трифторметилхромен-4-он (6b). Т. пл. 215–216°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 3.80 (3H, с, OMe-4′), 6.31 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.49 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 7.02 (2H, д, $J_{3',2'}$ = 2, H-3, H-5), 7.22 (2H, д, $J_{2',3'}$ = 7, H-7, H-6), 11.24 (1H, с, OH-7), 12.25 (1H, с, OH-5).

3-(3,4-Диметоксифенил)-5,7-дигидрокси-2-трифторметилхромен-4-он (6c). Т. пл. 243–244°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 3.72, 3.80 (6H, 2с, OMe-3′, OMe-4′), 6.31 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.47 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 6.83 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 6.93 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 7.01 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 11.23 (1H, с, OH-7), 12.26 (1H, с, OH-5).

3-(3,4-Диметоксифенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-2-карбоновой кислоты этиловый эфир (7c). Т. пл. 230–231°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 0.97, 4.12 (3H, т, 2H, к, J = 7, CH_3CH_2OOC-2), 3.72, 3.79 (6H, 2с, OMe-3′, OMe-4′), 6.28 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.42 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 6.80 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 6.89 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 6.98 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 11.13 (1H, с, OH-7), 12.52 (1H, с, OH-5).

7-(4-Бромбензилокси)-5-гидроксиизофлавоны 8 c и 9 c. В горячий раствор 10 ммоль соответствующего 5,7-дигидроксихромона **4c**, **5c** в 15 мл абсолютного ацетона вносили 2.1 г (15 ммоль) свежепрокаленного K_2CO_3. Затем при перемешивании и нагревании до 50–56°C прибавляли 10.5 ммоль 4-бромбензилбромида. Реакционную смесь выдерживали 4 ч (конец реакции определяли методом ТСХ). После охлаждения реакционную смесь выливали в 100 мл ледяной подкисленной воды, осадок отфильтровывали и кристаллизовали из MeOH.

7-(4-Бромбензилокси)-3-(3,4-диметоксифенил)-5-гидроксихромен-4-он (8c). Т. пл. 171–172°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 3.79 (6H, с, OMe-3′, OMe-4′), 5.23 (2H, с, OCH_2-7), 6.50 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.76 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 7.03 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 7.12 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 7.18 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 7.45, 7.61 (4H, 2д, $J_{2,3}$ = 8, протоны бензильной группы), 8.49 (1H, с H-2), 12.95 (1H, с, OH-5).

7-(4-Бромбензилокси)-3-(3,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-2-метилхромен-4-он (9c). Т. пл. 169–170°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.28 (3H, с, Me-2), 3.74, 3.79 (6H, 2с, OMe-3′, OMe-4′), 5.23 (2H, с, OCH_2-7), 6.47 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.70 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 6.83 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 6.90 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 7.00 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 7.44, 7.61 (4H, 2д, $J_{2,3}$ = 8, протоны бензильной группы), 12.98 (1H, с, OH-5).

5,7-*Бис*-(4-хлорбензилокси)-3-(3,4-диметоксифенил)хромен-4-он (10c). Синтезировали аналогично соединениям **8c**, **9c**, используя 25 ммоль 4-хлорбензилхлорида. Т. пл. 182–183°C (из MeOH). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 3.77 (6H, с, OMe-3′, OMe-4′), 5.23 (4H, 2с, OCH_2-7, OCH_2-5), 6.71 (1H, д, H-6, $J_{6,8}$ = 2), 6.80 (1H, д, H-8, $J_{8,6}$ = 2), 7.00 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 7.05(1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 7.10 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 7.50, 7.61 (6H, 2H, 2м, протоны бензильных групп), 8.23 (1H, с H-2).

Общая методика получения 6,8-*бис*(диалкиламино)метилизофлавонов XI–XV. К кипящему раствору 10 ммоль соответствующего изофлавона **4,5a-c** в 20 мл абсолютного диоксана прибавляли 25 ммоль аминаля. Реакционную смесь кипятили 3–4 ч (конец реакции определяли методом ТСХ), охлаждали, упаривали в вакууме диоксан, выделившийся амин и непрореагировавший аминаль. Остаток кристаллизовали из смеси толуол-гексан.

5,7-Дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-6,8-*бис*-(4-метилпиперазин-1-илметил)хромен-4-он (11в). Т. пл. 183–184°C. Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.29 (6H, с, 2N-Me), 2.35–2.80 (16H, м, протоны пиперазина), 3.79 (2H, с, N-CH_2), 3.84 (5H, с, N-CH_2 и OMe-4′), 6.99 (2H, д, $J_{3',2'}$ = 8, H-3, H-5), 7.44, (2H, д, $J_{2',3'}$ = 8, H-2, H-6), 7.87 (1H, с, H-2).

3-(3,4-Диметоксифенил)-5,7-дигидрокси-2-метил-6,8-*бис*-(4-метилпиперазин-1-илметил)хромен-4-он (11c). Т. пл. 165–166°C. Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.30 (9H, с, 2N-Me и Me-2), 2.35–2.80 (16H, м, протоны пиперазина), 3.80, 3.83 (4H, 2с, 2N-CH_2), 3.88, 3.91 (6H, 2с, OMe-3′ и OMe-4′), 6.78 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 6.83 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 6.93 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′).

5,7-Дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-6,8-*бис*-пиперидин-1-илметил-хромен-4-он (12в). Т. пл. 139–140°C. Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 1.27–1.82 и 2.34–2.83 (12H, м и 8H, м, протоны пиперидина), 3.73, 3.80 (4H, 2с, 2 N-CH_2), 3.84 (3H, с, OMe-4′), 6.99 (2H, д, $J_{3',2'}$ = 8, H-3, H-5), 7.45 (2H, д, $J_{2',3'}$ = 8, H-2, H-6), 7.88 (1H, с, H-2).

3-(3,4-Диметоксифенил)-5,7-дигидрокси-6,8-*бис*-пиперидин-1-илметилхромен-4-он (12c). Т. пл. 137–138°C. Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 1.30–1.74 и 2.36–2.79 (12H, м и 8H, м, протоны пиперидина), 3.73, 3.80 (4H, 2с, 2 N-CH_2), 3.92, 3.93 (6H, 2с, OMe-3′ и OMe-4′), 6.93 (1H, д, $J_{5',6'}$ = 8, H-5′), 7.04 (1H, дд, $J_{6',2'}$ = 2, $J_{6',5'}$ = 8, H-6′), 7.10 (1H, д, $J_{2',6'}$ = 2, H-2′), 7.90 (1H, с, H-2).

5,7-Дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-2-метил-6,8-*бис*-пиперидин-1-илметилхромен-4-он (13в). Т. пл. 113–114°C. Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 1.32–1.78 и 2.39–2.75 (12H, м и

8H, м, протоны пиперидина), 2.29 (3H, с, Me-2), 3.75, 3.78 (4H, 2с, 2 N-CH_2), 3.84 (3H, с, OMe-4′), 6.99 (2H, д, $J_{3',2'}$ = 8, H-3, H-5), 7.19 (2H, д, $J_{2',3'}$ = 8, H-2, H-6).

5,7-Дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-6,8-*бис*-(3-метил-пиперидин-1-илметил)хромен-4-он (14в). Т. пл. 142–143°C. Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 0.86 (6H, 2Me), 1.47–2.22 и 2.83–3.04 (14H, м и 4H, м, протоны пиперидина), 3.74, 3.80 (4H, 2с, 2 N-CH_2), 3.84 (3H, с, OMe-4′), 6.99 (2H, д, $J_{3',2'}$ = 8, H-3, H-5), 7.44 (2H, д, $J_{2',3'}$ = 8, H-2, H-6), 7.87 (1H, с, H-2).

ЛИТЕРАТУРА

1. P. M. Dewich, In *The flavonoids: Advances in Research*, Ed. J. B. Harbone and T. J. Mabry, Chapman and Hall, London, New York, 1982, 635 p.
2. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межерецкий, Д. Литкеи, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд РГУ, Ростов-на-Дону, 1985, 181 с.
3. A. Pelter, R. S. Ward, J. L. Whalley, *Synthesis*, **12**, 1973 (1998)
4. R. J. Bass, *J. Chem. Soc. Commun.*, **2**, 78 (1976)
5. S. Sepulveda-Boza, G. H. Walizei at al., *Synth. Commun.*, **31**, 12, 1993 (2001)
6. A. C. Jain, P. K. Tuli, *Indian J. Chem.*, **B16**, 12, 1124 (1978)
7. A. C. Jain, D. K. Tuli, R. Khazanchi, *Indian J. Chem.*, **B17**, 2, 123 (1979)
8. A. Pelter, S. Foot, *Synthesis*, **5**, 326 (1976)
9. V. Szabo, S. Borbely, M. Darbai, *Maqy. Kem. Foly.*, **81**, 7, 311 (1975)
10. M. Tramontini, *Synthesis*, 12, 703 (1973)
11. N. Al-Maharic, I. Mutikainen, K. Wahala, *Synthesis*, 3, 411 (2000)
12. Y. Sugita, T. Iwaki, M. Okamoto, I. Yokoe, *Heterocycles*, **55**, 5, 881 (2001)
13. T. Akama, H. Ishida, U. Kimura, K. Gomi, H. Saito, *J. Med. Chem.*, 41, 2056 (1998)
14. М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1072 (1998)

Поступило в редакцию 16.06.03