

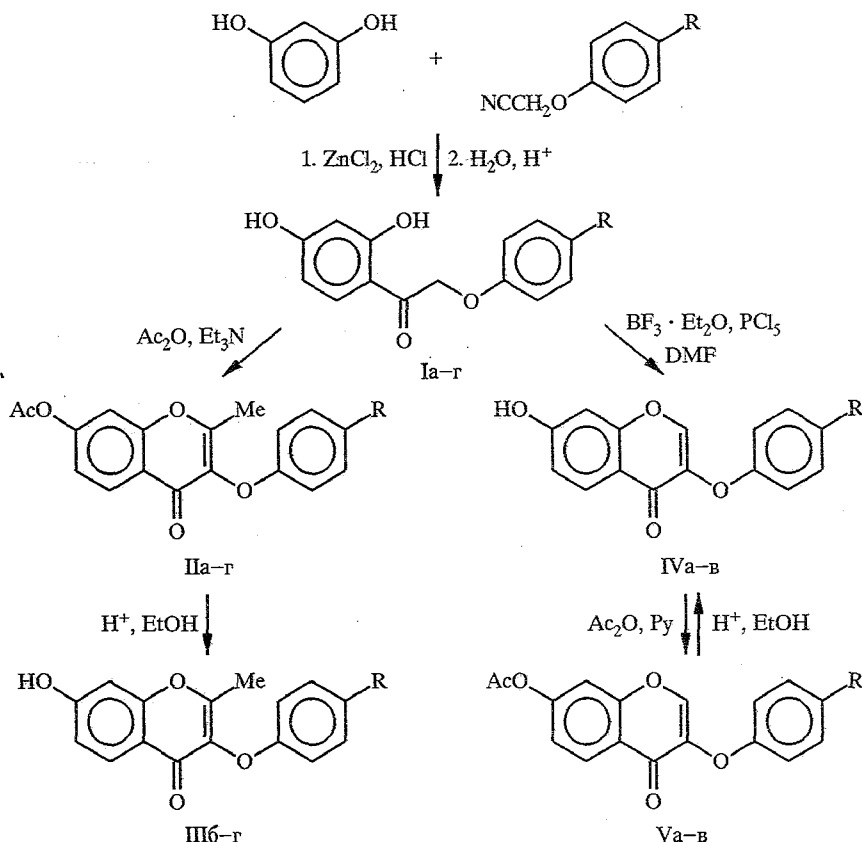
В. В. Архипов, М. Н. Смирнов, В. П. Хилия

ХИМИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ

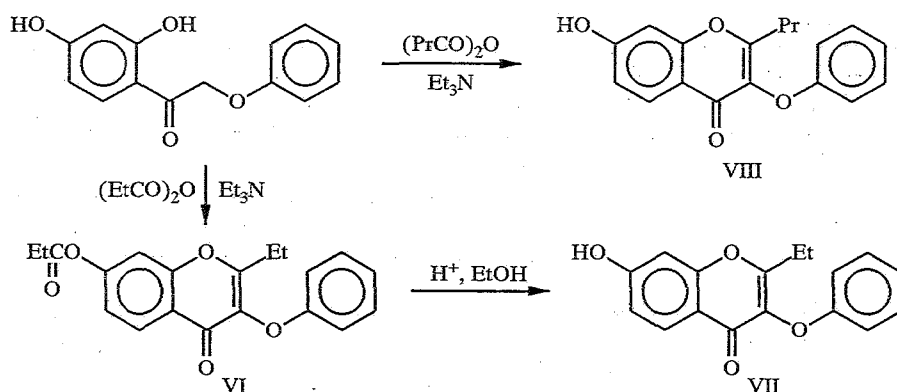
19*. СИНТЕЗ ФЕНОКСИЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНА

Взаимодействием резорцина с феноксиацетонитрилами в условиях реакции Губена—Геша получены 2,4-дигидроксифеноксиацетофеноны, циклизацией которых в условиях кислотного и щелочного катализа получены новые производные 3-феноксихромоны.

Поиск новых высокоэффективных лекарственных средств в ряду модифицированных изофлавоноидов весьма перспективен. Широкий спектр химико-терапевтического действия при низкой токсичности ряда природных представителей изофлавонов, наряду с достаточной изученностью продуктов их метаболизма, создают реальную перспективу всестороннего использования данных веществ в медицинской практике. Кроме препаратов, выделенных из природного сырья [2], все большее значение приобретают синтетические продукты. Среди последних несомненный интерес представляют 3-феноксильные производные хромоны, обладающие желчегонной [3], антиоксидантной [3], гепатозащитной [3], гиполипидемической



* Сообщение 18 см. [1].



I—V а R = CH₃, б R = C₂H₅, в R = C₃H₇, г R = CH(CH₃)₂

[3, 4], аналептической [3,4], анаболической [5] активностью. Из анализа этих данных становится очевидной необходимость получения и исследования свойств новых, модифицированных аналогов 3-феноксихромона.

Ключевыми соединениями для синтеза 3-арилоксипроизводных хромона послужили α-фенокси-2,4-дигидроксиацетофеноны Ia—г, полученные конденсацией соответствующих арилоксиацетонитрилов с резорцином в условиях реакции Губена—Геша в среде эфир—бензол в присутствии хлористого цинка. Кетоны Ia—г представляют собой высокоплавкие, бесцветные, кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Все они дают со спиртовым раствором хлорного железа интенсивное коричневое или черно-коричневое окрашивание, обусловленное образованием внутримолекулярного комплекса. Строение указанных кетонов установлено на основании данных элементного анализа и спектроскопии ПМР. Так, в спектрах ПМР кетонов Ia—г в дейтероацетоне наблюдаются сигналы протонов гидроксильных групп 2-ОН и 4-ОН. Протон гидроксильной группы 2-ОН, принимающий участие в образовании внутримолекулярной водородной связи с карбонильной группой, проявляется в виде синглета при 12,19...12,23 м. д., а протон 4-ОН резонирует в области 9,5...9,6 м. д. Ароматические фенольные протоны 3-Н, 5-Н, 6-Н резонируют соответственно при 6,31...6,35 м. д., 6,42...6,43, 7,81...7,85 м. д., образуя спиновую систему АВХ с КССВ $J(\text{H}_5, \text{H}_3) = 2,4$ Гц, $J(\text{H}_6, \text{H}_5) = 8,8$ Гц, $J(\text{H}_3, \text{H}_6) < 1$ Гц (табл. 1).

Таблица 1

Параметры спектров ПМР кетонов Ia—г

Соединение	Химические сдвиги (CD ₃ COCD ₃), δ, м. д.						Протоны феноксильного фрагмента
	Протоны фенольной части						
	2-ОН	3-Н	4-ОН	5-Н	6-Н	α-CH ₂	
Ia	12,23	6,35	9,54	6,43	7,85	2,37	7,15 (3'-Н, 5'-Н), 6,81 (2'-Н, 6'-Н), 2,20 (4'-CH ₃)
Iб	12,22	6,34	9,50	6,42	7,83	2,36	7,20 (3'-Н, 5'-Н), 6,80 (2'-Н, 6'-Н), 2,43, 1,10 (4'-C ₂ H ₅)
Iв	12,19	6,31	9,58	6,42	7,82	2,36	7,05 (3'-Н, 5'-Н), 6,81 (2'-Н, 6'-Н), 2,44, 1,52, 0,82 (4'-C ₃ H ₇)
Iг	12,19	6,32	9,56	6,42	7,81	2,36	7,10 (3'-Н, 5'-Н), 6,82 (2'-Н, 6'-Н), 2,78, 1,11 (4'-CH(CH ₃) ₂)

Взаимодействие кетонов Ia—г с уксусным ангидридом и α -фенокси-2,4-дигидроксиацетофенона [6] с пропионовым и масляным ангидридами в триэтиламинe при нагревании реакционной смеси до 125...150 °C в течение 4...5 ч приводит к образованию карбаниона по метиленовой группе с последующим замыканием пиранового цикла 2-метил-, 2-этил-, 2-пропилхромон^{ов} Па—г, VI, VIII соответственно. Снятие ацетильной группы, приводящее к 7-гидроксипроизводным, осуществляли кипячением спиртовых растворов хромонов Пб—г и VI с соляной кислотой. В случае хромона VIII снятие остатка карбоновой кислоты происходило сразу при выливании реакционной смеси в подкисленную воду.

Синтез 3-арилоксихромонов IVa—в осуществляли добавлением эфирата трехфтористого бора к раствору α -арилокси-2,4-дигидроксиацетофенонов Ia—в в диметилформамиде с последующим добавлением пентахлорида фосфора, выдерживанием реакционной смеси при 60...75 °C в течение 30...40 мин с последующей обработкой горячей водой.

Очистку продуктов реакции производили через получение соответствующих 7-ацетоксипроизводных Va—в с дальнейшим их дезацилированием в этаноле с соляной кислотой при нагревании.

Строение полученных 3-арилоксихромонов IV—V устанавливали на основании данных элементного анализа и спектроскопии ПМР (табл. 2, 3).

В спектрах ПМР соединений IVa—в (в ДМСО- D_6) исчезают синглет протона гидроксильной группы 2-ОН кетона и двупротонный синглет α -метиленового звена. Появляется четкий синглет протона 2-Н при 8,8 м. д., что свидетельствует об образовании хромонового цикла. В области 8,0 м. д.

Таблица 2

Параметры спектров ПМР хромонов Пб—г, IVa—в, VII и VIII

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-D ₆), δ , м. д.								Протоны феноксильного фрагмента
	Протоны гетероцикла								
	2-Н	2-Me	2-Et	2-Pr	5-Н	6-Н	7-ОН	8-Н	
IIIб	—	2,32	—	—	7,87	6,93	10,83	6,89	7,11 (3'-Н, 5'-Н), 6,83 (2'-Н, 6'-Н), 2,50, 1,40 (4'-C ₂ H ₅)
IIIв	—	2,33	—	—	7,86	6,92	10,84	6,89	7,10 (3'-Н, 5'-Н), 6,85 (2'-Н, 6'-Н), 2,48, 1,55, 0,88 (4'-C ₃ H ₇)
IIIг	—	2,34	—	—	7,85	6,95	10,84	6,89	7,12 (3'-Н, 5'-Н), 6,85 (2'-Н, 6'-Н), 2,85, 1,16 (4'-CH(CH ₃) ₂)
IVa	8,55	—	—	—	7,91	6,95	10,91	6,91	7,09 (3'-Н, 5'-Н), 6,85 (2'-Н, 6'-Н), 2,23 (4'-CH ₃)
IVб	8,55	—	—	—	7,92	6,95	10,90	6,91	7,11 (3'-Н, 5'-Н), 6,87 (2'-Н, 6'-Н), 2,55, 1,14 (4'-C ₂ H ₅)
IVв	8,55	—	—	—	7,91	6,95	10,89	6,90	7,10 (3'-Н, 5'-Н), 6,87 (2'-Н, 6'-Н), 2,50, 1,55, 0,87 (4'-C ₃ H ₇)
VII	—	—	2,66, 1,17	—	7,86	6,91	10,83	6,90	7,40...6,80 (2'-Н—6'-Н)
VIII	—	—	—	2,69, 1,67, 0,89	7,88	6,92	10,80	6,89	7,38...6,80 (2'-Н—6'-Н)

Параметры спектров ПМР хромонов Па—г, Va—в и VI

Соединение	Химические сдвиги (CDCl ₃), δ , м. д.								Протоны феноксильного фрагмента*
	Протоны гетероцикла								
	2-Н	2-Me	2-Et	5-Н	6-Н	7-AcO	7-EtCO	8-Н	
Па	—	2,48	—	8,25	7,16	2,37	—	7,31	7,08 (3'-Н, 5'-Н), 6,84 (2'-Н, 6'-Н), 2,28 (4'-CH ₃)
Пб	—	2,42	—	8,25	7,15	2,36	—	7,31	7,11 (3'-Н, 5'-Н), 6,85 (2'-Н, 6'-Н), 2,58, 1,19 (4'-C ₂ H ₅)
Пв	—	2,43	—	8,24	7,15	2,36	—	7,31	7,09 (3'-Н, 5'-Н), 6,81 (2'-Н, 6'-Н), 2,52, 1,60, 0,92 (4'-C ₃ H ₇)
Пг	—	2,43	—	8,25	7,15	2,36	—	7,31	7,12 (3'-Н, 5'-Н), 6,81 (2'-Н, 6'-Н), 2,85, 1,22 (4'-CH(CH ₃) ₂)
Va	7,9	—	—	8,30	7,19	2,36	—	7,33	7,15 (3'-Н, 5'-Н), 6,92 (2'-Н, 6'-Н), 2,30 (4'-CH ₃)
Vб	7,9	—	—	8,29	7,17	2,32	—	7,32	7,15 (3'-Н, 5'-Н), 6,92 (2'-Н, 6'-Н), 2,59, 1,20 (4'-C ₂ H ₅)
Vв	7,9	—	—	8,30	7,17	2,32	—	7,32	7,15 (3'-Н, 5'-Н), 6,92 (2'-Н, 6'-Н), 2,59, 1,20 (4'-C ₂ H ₅)
VI	—	—	2,79, 1,30	8,23	7,12	—	2,65, 1,28	7,35	7,20...6,89 (2'-Н—6'-Н)

* Химические сдвиги ароматических протонов фенольной и феноксильной части сходны с соответствующими данными для соединений Ia—г.

находится дублет, относящийся к ароматическому протону 5-Н, который испытывает на себе дезэкранирующее влияние соседней карбонильной группы. Слабополюный сдвиг сигналов протонов в положениях 6 и 8 обусловлен перераспределением электронной плотности между атомами кислорода после замыкания цикла. Сигнал протона 5-Н наблюдается в той же области спектра, что и сигнал протона 6-Н в исходном кетоне. Ароматические протоны 5-, 6-, 8-Н образуют спиновую систему с константами взаимодействия *орто*-протонов 8,9...9,0 Гц, *мета*- — 2,0...2,5 Гц и *пара*- — менее 1 Гц. Протон гидроксильной группы в положении 7 проявляется при 10,9 м. д. Сигнал протонов 7-ацетоксигруппы проявляется при 2,46 м. д. (CDCl₃).

При образовании 2-алкилпроизводных хромона в спектре имеются трехпротонные синглеты 2-метильной (2,36) и 7-ацетоксигрупп (2,46 м. д.) в CDCl₃. В ДМСО-D₆ протоны 2-этильной и 2-пропильной групп (соединения VII и VIII) поглощают при 2,66 и 1,17 м. д. и 2,69, 1,67, 0,89 м. д. соответственно.

В спектрах ПМР соединений Ib, Па сигналы ароматических протонов 4-алкилфеноксигрупп (дублеты, $J = 8$ Гц) наблюдаются в областях 6,81...6,84 и 7,06...7,12 м. д. Было замечено уширение сигналов в области 7,06...7,12 м. д. и высказано предположение, что оно происходит в

Характеристики кетонов Ia—г, хромонов IIa—г, IIIб—г, IVa—в, Va—в, VI, VII, VIII

Соединение	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		T _{пл.} °C	Выход, %
	C	H		C	H		
Ia	69,46	5,30	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	69,76	5,46	171...172	95
Iб	70,31	5,60	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	70,57	5,92	147...148	84,5
Iв	69,93	6,00	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	71,31	6,34	167	90
Iг	70,91	6,02	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	71,31	6,34	149...150	88
IIa	70,24	4,72	C ₁₉ H ₁₆ O ₅	70,36	4,97	128...129	88
IIб	71,25	5,57	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	71,00	5,36	109...110	90
IIв	71,21	5,36	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	71,58	5,72	99,5...100	96
IIг	71,30	5,44	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	71,58	5,72	121	96
IIIб	73,25	5,78	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	72,96	5,44	228	95
IIIв	73,13	5,68	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	73,53	5,85	232	90
IIIг	73,27	5,47	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	73,53	5,85	261	90
IVa	72,00	4,73	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	71,64	4,51	220...221	94
IVб	73,60	5,23	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	71,33	5,00	190...191	96
IVв	73,30	5,81	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	72,96	5,44	217	92,5
Va	70,16	4,75	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	69,67	4,55	128	96
Vб	70,70	5,11	C ₁₉ H ₁₆ O ₅	70,36	4,96	135	97
Vв	71,34	5,51	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	71,00	5,36	123...134	94
VI	71,38	5,72	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	71,00	5,36	105...106	85
VII	72,70	5,30	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	72,33	5,00	224	95
VIII	72,69	5,13	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	72,96	5,44	182...183	92,5

результате спин-спинового взаимодействия протонов 3'-Н и 5'-Н с протонами алкильных групп ($J < 1$ Гц), на основании чего возможно отнесение сигналов в области 7,06...7,12 м. д. к протонам 3'-Н и 5'-Н, а сигналов в области 6,84...6,91 м. д. — к протонам 2'-Н и 6'-Н. Для подтверждения такого отнесения были измерены спектры соединений Iб и IIa в условиях двойного резонанса. Предположение подтвердилось, так как при насыщении на частоте сигнала 4'-метильной группы соединения IIa (2,28 м. д.) и сигнала CH₂-протонов этильной группы соединения Iв (2,43 м. д.) уменьшается ширина линий сигналов при 7,06 м. д. и 7,12 м. д. соответственно.

Таким образом, в результате циклизаций α -арилокси-2,4-дигидрокси-ацетофенонов в условиях основного и кислотного катализа получены новые производные 3-арилоксихромоны, содержащие электронодонорные заместители в положении 2 хромонового цикла и в феноксильном фрагменте. Строение полученных конечных соединений, полупродуктов и их чистота определены при помощи методов ПМР, ТСХ и элементного анализа. Биологическое действие новых соединений изучается.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту полученных соединений и течение реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента применяли смесь хлороформа и метанола (9 : 1). Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WP-100SY. Химические сдвиги определены относительно ТМС (внутренний стандарт).

Данные элементного анализа новых соединений на С, Н соответствуют расчетным.

Физико-химические константы и выходы полученных веществ приведены в таблице 4.

2,4-Дигидрокси- α -феноксиацетофеноны (Ia—г). В раствор 0,1 моль соответствующего феноксиацетонитрила в 75 мл абсолютного бензола при 0 °C пропускают в течение 1 ч сухой

хлористый водород, затем добавляют раствор 13,2 г (0,12 моль) резорцина и 6,8 г (0,05 моль) свежепрокаленного хлористого цинка в 50 мл сухого эфира. Продолжают пропускать хлористый водород 2 ч и оставляют реакционную смесь на ночь. На следующий день жидкость над осадком декантируют, добавляют к остатку 400 мл горячей воды и кипятят 1 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до pH 7, кристаллизуют из изопропанола и получают соединения Ia—г.

2-Метил-3-фенокси-7-ацетоксихромоны (IIa—г). Смесь 10 ммоль кетона Ia—г в 4,7 мл (50 ммоль) уксусного ангидрида и 5,6 мл (56 ммоль) триэтиламина выдерживают 4 ч при 125...130 °С. После охлаждения реакционную смесь выливают в 200 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают и тщательно промывают на фильтре водой, кристаллизуют из этилового спирта и получают соединения IIa—г.

2-Метил-3-фенокси-7-гидроксихромоны (IIIб—г). К раствору 10 ммоль хромона IIб—г в минимальном количестве этанола добавляют 1 мл конц. соляной кислоты и кипятят его до исчезновения исходного соединения на ТСХ. Растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, выпавшие кристаллы отделяют, кристаллизуют из этанола и получают соединения IIIб—г.

3-Фенокси-7-гидроксихромоны (IVa—в). К раствору 50 ммоль кетона Ia—в в 75 мл (100 ммоль) ДМФА добавляют 12 мл (100 ммоль) эфира трехфтористого бора и, не делая паузы, добавляют порциями 60 ммоль пентахлорида фосфора. После смешивания всех реагентов реакционную смесь выдерживают при 50...60 °С, одновременно собирая выделяющийся эфир. Реакционную смесь выливают в 400 мл воды и кипятят 30 мин. После охлаждения осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и ацилируют соответствующим количеством уксусного ангидрида с добавлением 1 мл пиридина. Константы и выход 7-ацетоксипроизводных проводят аналогично гидролизу 7-ацетокси-2-метилхромонов.

2-Этил-7-пропионилокси-3-феноксихромон (VI). К раствору 2,44 г (10 ммоль) α -фенокси-2,4-дигидроксиацетофенона [7] в 5,6 мл (56 ммоль) триэтиламина добавляют по каплям 6,5 г (50 ммоль) пропионового ангидрида. Смесь нагревают до 150 °С до исчезновения исходного соединения на ТСХ. Затем охлажденную смесь выливают в 200 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из изопропилового спирта и получают соединение VI.

2-Этил-7-гидрокси-3-феноксихромон (VII) получают аналогично методике получения 2-метил-3-фенокси-7-гидроксихромонов IIIб—г.

2-Пропил-7-гидрокси-3-феноксихромон (VIII). К раствору 2,44 г (10 ммоль) α -фенокси-2,4-дигидроксиацетофенона [7] в 5,6 мл (56 ммоль) триэтиламина добавляют по каплям 7,91 г (50 ммоль) масляного ангидрида. Смесь нагревают до 150 °С до исчезновения исходного соединения на ТСХ. Затем охлажденную смесь выливают в 200 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, кристаллизуют из толуола, получают соединение VIII.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбуленко Н. В., Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1995. — № 4. — С. 505.
2. Macander P. J. // Plant Flavonoids in Biology and Medicine. — N. Y., 1986. — P. 489.
3. Васильев С. А., Лукьянчиков М. С., Молчанов Г. И., Турубаров В. Д., Хиля В. П. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25, № 7. — С. 34.
4. Васильев С. А., Боярчук В. Л., Лукьянчиков М. С. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25, № 11. — С. 50.
5. Хиля В. П., Васильев С. А., Лукьянчиков М. С., Кабачний В. В. // Вісник Київського університету. — 1991. — Т. 2.
6. Органические реакции / Под ред. Адамса. — М.: Издательство, 1951. — С. 301.