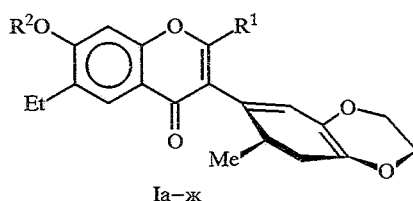


С. П. Бондаренко, А. В. Туров, В. П. Хиля

СИНТЕЗ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ БЕНЗОДИОКСАНОВЫХ АНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АТРОПОИЗОМЕРИИ

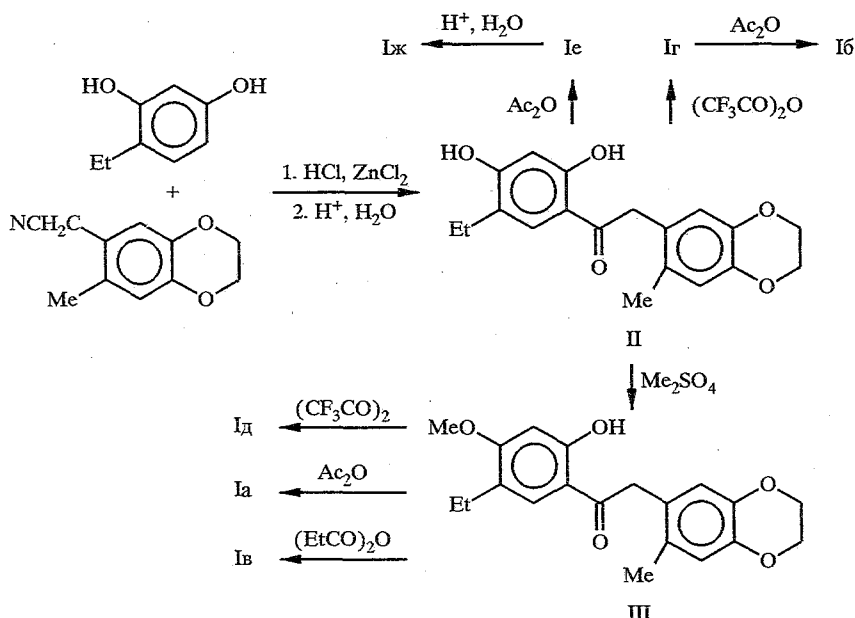
Синтезированы стерически затрудненные 2-R-замещенные бензодиоксановые аналоги изофлавоны. С помощью оптически активного ЛСР доказано, что эти продукты существуют в виде смеси атропоизомеров. Найдено, что при снижении температуры разницы в химических сдвигах энантиомерных протонов в присутствии ЛСР может достигать 2...3 м. д. Сделаны выводы о строении аддуктов ЛСР—субстрат и их конформационный анализ.

Гетероциклические аналоги изофлавоны, как это было показано ранее [1—2], проявляют значительную биологическую активность и изучаются как потенциальные лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений функций печени и поджелудочной железы. Перспективными соединениями данного ряда являются бензодиоксановые производные, для которых найдено большое число природных аналогов. В частности, бензодиоксановый фрагмент входит в состав такого важного природного гепатопротектора, как силибин [3]. Известно, что биологическая активность соединения бывает связана с его оптической активностью. Так, у силибина наибольшую гепатопротекторную активность проявляет один из четырех его энантиомеров, поэтому интересно было синтезировать бензодиоксановые аналоги изофлавоны, обладающие хиральностью. По аналогии с изученными ранее бензофурановыми и тиазольными аналогами [4, 5] можно было предположить, что хиральными окажутся производные, содержащие одновременно заместители в положении 2 хромонового ядра и в положении 7 бензодиоксанового фрагмента. В связи с этим были синтезированы следующие соединения:



I a $R^1 = R^2 = \text{Me}$; б $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{MeCO}$; в $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{Me}$; г $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$;
д $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{Me}$; е $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{MeCO}$; ж $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$

Исходным для получения целевых продуктов послужил кетон II, синтезированный конденсацией 6-цианметил-7-метил-1,4-бензодиоксана и 4-этилрезорцина в условиях реакции Геша. Далее его или продукт его метилирования (III) вводили в реакцию гетероциклизации с ангидридами уксусной, трифторуксусной и пропионовой кислот в присутствии оснований. Пути синтеза всех полученных соединений изображены на схеме. В таблице приведены данные спектров ЯМР ^1H изученных изофлавонов. Отнесение сигналов ароматических протонов хромонового фрагмента затруднений не вызывает, поскольку сигнал протона 5-H поглощает в наиболее слабом поле (7,7...8,2 м. д.) из-за воздействия неподеленной электронной пары карбонильного атома кислорода. Отнесение сигналов протонов 5-H и 8-H

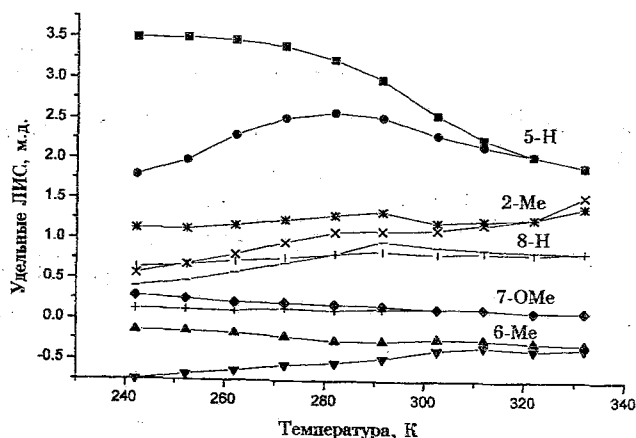


ядра бензодиоксана основывается на наличии у протона 8-Н небольшой КССВ с протонами близлежащей метильной группы, которая приводит к снижению пиковой интенсивности сигнала относительно сигналов других ароматических протонов.

У молекул бензодиоксановых аналогов изофлавона Ia–ж имеется ось хиральности, направленная вдоль линии связи гетероциклических фрагментов, вследствие чего они существуют в виде смеси двух атропоизомеров. Для соединений, растворимых в малополярных растворителях и способных координироваться с лантаноидными хелатами, это удастся обнаружить при помощи оптически активного лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР), содержащего остатки D-камфоры-Eu(ФБК)₃ (ср. [5]). Для экспериментов мы выбрали три продукта (Ia–в), различающихся видом заместителя R¹. Заместитель R², как оказалось, практически не влияет на координацию с ЛСР. В спектрах ПМР растворов, содержащих испытываемое вещество и ЛСР, сигналы большинства протонов смещаются в слабое поле и расщепляются на два компонента, отвечающих двум возникшим в растворе диастереомерным аддуктам ЛСР–субстрат. Видимое в спектре расщепление увеличивается с возрастанием мольной доли ЛСР и может достигать при комнатной температуре 0,2...0,4 м. д. Наиболее сильно расщепляются сигнал протона 5-Н хромонового ядра и сигнал группы 7-CH₃ бензодиоксанового фрагмента.

Положения сигналов в спектрах ПМР в большой степени зависят от температуры. На рис. 1 приведены температурные зависимости для некоторых из сигналов протонов соединения Ia. Для количественной характеристики сдвигов использованы величины удельных лантаноидных индуцированных сдвигов (ЛИС), полученные путем экстраполяции наблюдающихся сдвигов на мольное соотношение ЛСР : субстрат 1 : 1. Из полученных кривых видно, что с понижением температуры разница в химических сдвигах диастереомерных протонов резко возрастает и при 240 К может достигать 2...3 м. д. (см. таблицу). При дальнейшем охлаждении образца сигналы уширяются из-за нарушения условий быстрого обмена между координированными с ЛСР и свободными молекулами субстрата. Весьма примечательным является то, что сами величины ЛИС при снижении температуры для многих сигналов уменьшаются, а не увеличиваются, как

а)



б)

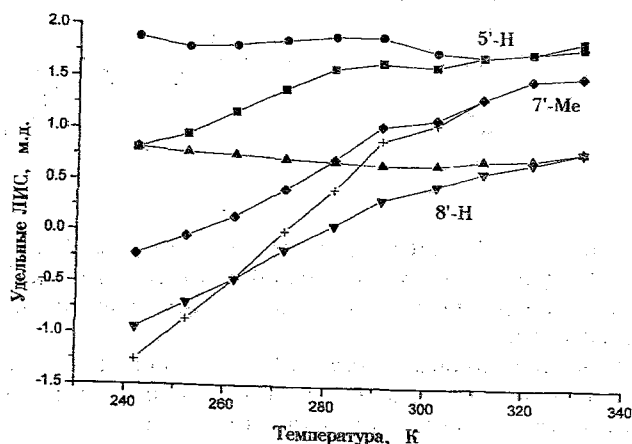


Рис. 1. Температурные зависимости ЛИС, полученные для аддукта соединения Ia с Eu(ГФБК): а — для сигналов протонов хромонового фрагмента молекулы; б — для сигналов бензодиоксанового фрагмента (возле каждой кривой указан протон, для которого получена кривая)

это должно было бы быть исходя из теории псевдоконтактных ЛИС [6]. Мы объясняем данный факт тем, что координация ЛСР с молекулами Ia—в стерически сильно затруднена, причем 3-гетероарильный заместитель в ядре хромона при комнатной температуре имеет средневзвешенную конформацию, не очень благоприятную для координации с ЛСР. При приближении молекулы ЛСР к молекуле субстрата на некотором расстоянии от координационного центра существует энергетический барьер, создаваемый электронными облаками близлежащих заместителей. Повышение температуры увеличивает вероятность преодоления этого барьера. Одновременно с этим может изменяться и конформация подвижных фрагментов молекулы, на что указывает сложный вид температурных зависимостей. Так, для протона 5-H наблюдаются кривые с максимумом, для протонов группы 2-CH₃ кривые температурных зависимостей сигналов энантиомеров пересекаются и т. д. Как это ранее было показано для бензофурановых производных [5], такой вид кривых свидетельствует об изменении с температурой ориентации 3-гетероциклического заместителя.

На величины ЛИС в изученных продуктах большое влияние оказывает электронодонорность заместителя 2-R в хромоновом ядре. Так, в 2-метильном и в 2-этильном производных (Ia и Ib) величины ЛИС близки, а при переходе к трифторметильному производному Iv происходит их значительное уменьшение, хотя расщепления сигналов диастереомерных протонов и в данном случае хорошо заметны (см. таблицу). Данный эффект,

Данные спектров ЯМР ^1H для бензодиоксановых аналогов изофлавона

Соединение	Сигналы протонов хромонового фрагмента						Сигналы протонов бензодиоксанового фрагмента			
	2-R ¹	5-H	6-Et		7-R ²	8-H	2,3-CH ₂	5-H	7-CH ₃	8-H
Ia	2,17	7,96	1,23	2,70	3,93	6,79	4,25	6,62	2,02	6,79
Ia + ЛСР*	1,12	3,49	-0,15		0,28	0,63	0,23	1,88	-0,23	0,81
	0,56	1,79	-0,75		0,12	0,40	0,07	0,81	-1,26	-0,92
Iб	—	8,11	1,26	2,68	2,40	7,35	4,26	6,79	2,01	6,60
	—	0,5	-0,05	-0,0	0,27	0,31	0,1	0,1	0,05	0,31
Iб + ЛСР*	—	0,27	0,05	-0,08	0,27	0,24	0,1	0	-0,05	0,19
Iв	2,48, 1,21	7,95	1,21	2,70	3,94	6,82	4,26	6,78	2,03	6,62
		3,56			0,22	0,63	0,25	1,75	0	0,49
Iв + ЛСР*		1,90			0,13	0,50	0,25	0,77	-1,16	-0,29
	—	7,79	1,19	2,65	11,2	6,96	4,26	6,66	1,93	6,79
Iд	—	7,95	1,23	2,71	3,96	6,90	4,25	6,61	2,02	6,77
Iе	2,19	8,11	1,26	2,64	2,39	7,21	4,26	6,62	2,03	6,80
Iж	2,12	7,72	1,19	2,63	10,71	6,81	4,25	6,59	1,03	6,78

* Приведены величины удельных ЛИС для диастереомерных аддуктов Eu(ФОД)₃—субстрат при 242 К.

вероятно, связан с электроноакцепторным воздействием трифторметильной группы на неподеленные электронные пары хромонового карбонида и, как следствие, с ослаблением координации молекулы Iв с ЛСР. Температурные зависимости ЛИС, полученные для соединения Iв, обнаруживают те же особенности, что и в случае продукта Ia, только диапазон изменения сдвигов здесь в 2...3 раза меньше.

Как известно [7], с помощью ЛСР удается находить структуру и конформацию органических молекул в растворе. Такие расчеты основываются на псевдоконтактной природе ЛИС и выполнении условий быстрого обмена между координированными и свободными молекулами субстрата, при которых реализуется эффективная аксиальная симметрия аддукта ЛСР—субстрат. В этом случае для расчетов возможно использование уравнения МакКоннела—Робертсона в его простейшем виде [8]:

$$\Delta H_i = K(3\cos^2 \Theta_i - 1) / r_i^3, \quad (1)$$

где Θ_i и r_i — полярные координаты протона в аддукте при условии, что координационный центр молекулы находится в начале координат; ΔH_i — вычисленные ЛИС; K — константа для всех протонов аддукта.

Как было показано ранее [9], строение аддукта ЛСР—субстрат может быть найдено путем определения точки вблизи координационного центра, в которой величины K для протонов молекулы имеют наименьший разброс.

Геометрическая структура аддуктов оптически активных ЛСР с рацематами хиральных соединений до настоящего времени не изучалась. Помимо сложности таких спектров ПМР это связано с тем, что ЛСР во многих случаях образуют аддукты, не имеющие эффективной аксиальной симметрии [10], вследствие чего не удастся найти удовлетворительного согласия вычисленных и экспериментальных ЛИС. Мы произвели для продукта Ia соответствующие вычисления по методу [9]. Успехам расчетов способствовало то, что, с одной стороны, данное соединение имеет большое количество неэквивалентных групп протонов, каждую из которых можно использовать при вычислениях, а с другой — что аддукты ЛСР—субстрат в

данном случае из-за пространственных помех оказываются не очень прочными, что увеличивает скорость обмена между координированными и некоординированными молекулами субстрата, в результате чего выполняется условие эффективной аксиальной симметрии аддуктов. В качестве корреляционного параметра вычисленных ЛИС и экспериментальных использовано стандартное отклонение величин K в уравнении (1), рассчитанных для протонов молекулы по методу [9]. Результаты расчета показали, что ион европия в аддукте располагается в плоскости хромонового ядра на расстоянии 2,6...2,7 Å от карбонильного атома кислорода. Из-за стерических помех, вызываемых 3-бензодиоксановым заместителем, ион европия в аддукте смещен на 20...30° от направления связи C=O в сторону протона 5-H. Для аддукта такого строения вычисленные ЛИС хорошо согласуются с экспериментальными.

Величины ЛИС мы использовали также для конформационного анализа соединения Ia. При этом для различных пробных ориентаций бензодиоксанового заместителя начиная от его плоской Z-конформации ($\varphi = 0$) мы производили вычисление строения аддукта и определяли для него минимальную величину стандартного отклонения. Конформация, для которой наблюдается глобальный минимум стандартного отклонения, отвечает случаю наилучшей корреляции вычисленных и экспериментальных ЛИС. На рис. 2 приведены полученные нами кривые для аддукта молекулы Ia с ЛСР при двух различных температурах. Видно, что при повышенной (332 К) температуре минимум на кривой зависимости стандартного отклонения от торсионного угла расположен при взаимно перпендикулярной

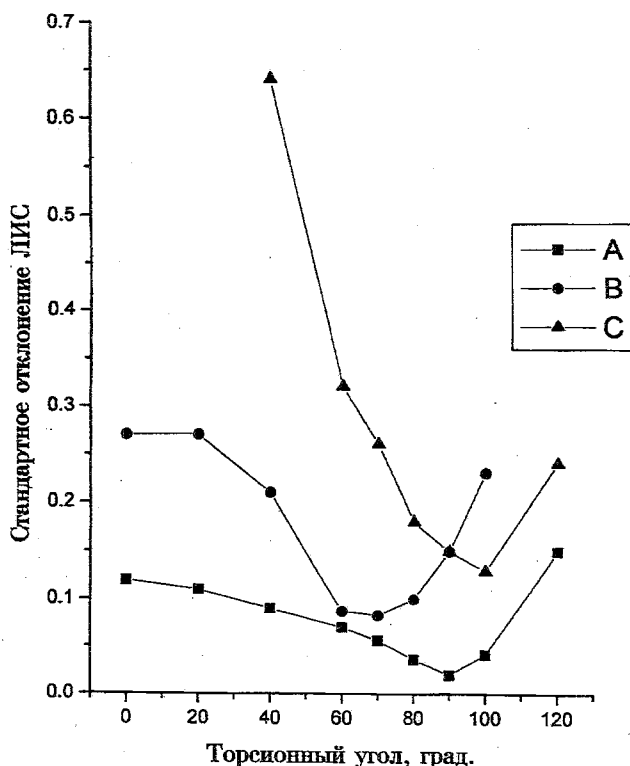


Рис. 2. Конформационный анализ аддуктов соединения Ia с Eu(ГФБК)з: А — зависимость СО от торсионного угла между гетероциклическими фрагментами соединения Ia, полученная при 242 К для диастереомера, имеющего большие ЛИС; В — то же для другого диастереомера; С — зависимость СО от торсионного угла, полученная при 332 К (сигналы диастереомерных протонов совпадают)

ориентации гетероциклических фрагментов. Близкая конформация реализуется также и для аддукта с одним из энантиомеров при пониженной (242 К) температуре. Именно такую конформацию имеет молекула Ia согласно расчетам по методу молекулярной механики, однако строение аддукта ЛСР с другим энантиомером в данном случае существенно отличается. Здесь зависимость стандартного отклонения от торсионного угла имеет минимум при $\varphi = 60^\circ$. Таким образом, взаимодействие ЛСР с энантиомерами соединения Ia протекает по-разному. В одном из энантиомеров, который легче образует аддукт с ЛСР и для которого наблюдаются большие величины ЛИС, конформация бензодиоксанового заместителя практически не меняется по сравнению с некоординированной молекулой. В другом энантиомере при образовании аддукта с ЛСР происходит поворот бензодиоксанового заместителя. Поскольку изменение ориентации заместителя требует энергетических затрат, то в данном случае образуется менее прочный аддукт с ЛСР и ЛИС в нем имеют меньшую величину. Изменение конформации субстрата при комплексообразовании ЛСР с одним из антиподов объясняет сложный вид температурных зависимостей ЛИС и сильную анизохронность сигналов диастереомерных протонов при снижении температуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометре Bruker WP-100 SY с рабочей частотой 100 МГц в растворах дейтерохлороформа. Температурные измерения произведены с применением блока термостабилизации образца В-VT 1000. Точность определения температуры $\pm 1^\circ\text{C}$. Внутренний стандарт ТМС. В качестве ЛСР использован коммерческий Ес (ГФБК)з без дополнительной обработки.

6-Цианметил-7-метил-1,4-бензодиоксан. К раствору 17 г (0,26 моль) KCN в 80 мл ДМФА при перемешивании добавляют по каплям 44 г (0,22 моль) 6-хлорметил-7-метил-1,4-бензодиоксана. Реакционную смесь подогревают до 70°C и интенсивно перемешивают 11 ч. Осадок отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Продукт перегоняют в вакууме. $T_{\text{кип}} 110\text{--}115^\circ\text{C}$ (0,2...0,25 мм рт. ст.). Выход 32,2 г (78%). ЯМР ^1H (CDCl_3): 2,37 (3H, с, 7-CH₃), 4,24 (2H, с, 6-CH₂CN), 4,53 (4H, с, 2,3-CH₂), 6,70 (1H, с, 8-H), 6,84 (1H, с, 5-H).

α -(7-Метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон (III). Через раствор 18,9 г (0,1 моль) 6-цианметил-7-метил-1,4-бензодиоксана в 34 мл абсолютного эфира при перемешивании 15 мин быстро пропускают сухой хлористый водород. Затем добавляют раствор 15,2 г (0,11 моль) сухого 4-этилрезорцина и 8 г (0,06 моль) плавленого хлористого цинка в 23 мл абсолютного эфира. Пропускают хлористый водород 3 ч при охлаждении реакционной смеси до 0°C и еще 4 ч при комнатной температуре. Реакционная смесь загустевает. Ее оставляют на ночь. Сливают эфирный слой. Масло вносят в 400 мл горячей воды и кипятят 2 ч. После охлаждения выпавшее масло растирают со льдом до полной кристаллизации. Продукт промывают водой на фильтре до pH 7. Перекристаллизовывают из водного метанола. Выход 15,5 г (47%). Бесцветные иголки. $T_{\text{пл}} 161\text{--}162^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3): 12,36 (1H, с, 2-OH), 6,68 (1H, с, 3-H), 10,61 (1H, с, 4-OH), 2,51 (2H, кв, $^3J = 7$ Гц, 6-CH₂CH₃), 1,15 (3H, т, 6-CH₂CH₃), 4,23 (2H, с, α -CH₂), 4,20 (4H, с, 2',3'-CH₂), 6,34 (1H, с, 5'-H), 2,08 (3H, с, 7'-CH₃), 6,68 (1H, с, 8'-CH₃).

α -(7-Метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-2-гидрокси-4-метокси-5-этилацетофенон (III). К раствору 3,28 г (10 ммоль) кетона II в 70 мл абсолютного бензола добавляют 4,14 г (30 ммоль) свежепрокаленного поташа и 1,15 мл (10 ммоль) диметилсульфата. Смесь кипятят 5 ч. Поташ отфильтровывают, а бензол упаривают. Продукт кристаллизуют из этанола. Выход 2,5 г (73,5%). Бесцветные блестящие иголки. $T_{\text{пл}} 139^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3): 12,47 (1H, с, 2-OH), 6,68 (1H, с, 3-H), 3,87 (3H, с, 4-OCH₃), 2,53 (2H, кв, $^3J = 7$ Гц, 6-CH₂CH₃), 1,15 (3H, т, 6-CH₂CH₃), 4,27 (2H, с, α -CH₂), 4,20 (4H, с, 2',3'-CH₂), 6,51 (1H, с, 5'-H), 2,08 (3H, с, 7'-CH₃), 6,68 (1H, с, 8'-CH₃).

2-Метил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-ацетоксихромон (Ie). Смесь 3,28 г (10 ммоль) кетона II, 4,6 мл (50 ммоль) уксусного ангидрида и 5,6 мл (40 ммоль) триэтиламина нагревают при $125\text{--}130^\circ\text{C}$ 10 ч. Реакционную смесь выливают в воду со льдом, содержащую 1,7 мл (70 ммоль) HCl. Осадок отфильтровывают и промывают водой до исчезновения запаха пиридина. Выход 2,96 г (76%). Бесцветные пластинки. $T_{\text{пл}} 174\text{--}175^\circ\text{C}$ с разл. (из циклогексана).

2-Метил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-гидроксихромон (Иж). Раствор 2,5 г (6,3 ммоль) 7-ацетоксихромона Ie в 100 мл метанола кипятят 10 ч. К реакционной смеси добавляют 30 мл теплой воды. При охлаждении выпадают бесцветные иглы. Выход 2 г (91%). $T_{пл}$ 241...242 °C.

2-Метил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-метоксихромон (Ia). К 1,03 г (3 ммоль) кетона III добавляют 1,38 мл (15 ммоль) уксусного ангидрида и 1,68 г (12 ммоль) триэтиламина. Смесь нагревают при 125...130 °C 10 ч. Реакционную массу смешивают с водой со льдом, содержащей 0,5 мл (21 ммоль) HCl. Осадок отфильтровывают и промывают водой до отсутствия запаха. Выход 0,4 г (36,8%). Бесцветные блестящие пластинки. $T_{пл}$ 225...226 °C (из 60% этанола).

2-Трифторметил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-гидроксихромон (Iг). К охлажденному до 0 °C раствору 0,32 г (1 ммоль) кетона II в 1 мл абсолютного пиридина добавляют по каплям 0,28 мл (2 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Смесь оставляют на двое суток, затем нагревают ее 1,5 ч при 60 °C и выливают в ледяную воду, содержащую 0,3 мл 1 н. HCl. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре до отсутствия запаха. Выход 0,25 г (62,5%). Бесцветные иглы. $T_{пл}$ 236...237 °C (из 50% этанола).

2-Трифторметил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-метоксихромон (Iд). К охлажденному до 0 °C раствору 0,68 г (2 ммоль) кетона III в 4 мл абсолютного пиридина добавляют 0,28 мл (2 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Смесь оставляют на двое суток при комнатной температуре, затем нагревают ее 2 ч при 60 °C и оставляют еще на 12 ч. После этого смесь выливают в ледяную воду, содержащую 0,3 мл 1 н. HCl. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре до отсутствия запаха. Выход 0,49 г (60,9%). Бесцветные иглы. $T_{пл}$ 207...208 °C (с разл., из 50% метанола).

2-Трифторметил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-ацетоксихромон (Iб). К раствору 0,15 г (0,37 ммоль) 7-гидроксихромона Iг в 0,5 мл абсолютного пиридина добавляют 0,16 мл (1,85 ммоль) уксусного ангидрида и оставляют на двое суток при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в ледяную воду. Осадок кристаллизуют из смеси этилацетат—гексан, 1 : 3. Выход 0,1 г (60%). Бесцветные блестящие иголки. $T_{пл}$ 185...186 °C.

2-Этил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-6-этил-7-метоксихромон (Iв). Смесь 1,03 г (3 ммоль) кетона III, 1,68 мл (12 ммоль) триэтиламина и 1,93 мл (15 ммоль) пропионового ангидрида нагревают 30 ч при 125...130 °C. Затем реакционную смесь переносят в ледяную воду, содержащую 0,5 мл (21 ммоль) HCl. Выпавшее масло кристаллизуют из этанола. Выход 0,25 г (22%). Бесцветные пластинки. $T_{пл}$ 217...218 °C.

Авторы выражают благодарность программе INTAS и международной Соросовской программе ISSEP (грант № SPU063069) за финансовую поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбуленко Н. В., Хиля В. П. // Укр. хим. ж. — 1994. — Т. 60, № 1. — С. 79.
2. Казаков А. Л., Хиля В. П., Межеричкий В. В., Литкей Д. Природные и модифицированные изофлавоноиды. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1985. — 184 с.
3. Carolini L., Lucchetti G. // Gazz. Med. Ital. — 1976. — Vol. 135, N 7—8. — Р. 365.
4. Туров А. В., Комаров И. В., Хиля В. П., Корнилов М. Ю. // Теор. и эксперим. химия. — 1989. — № 5. — С. 629.
5. Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1996. — № 6. — С. 723.
6. Bleau B. // J. Magn. Res. — 1972. — Vol. 8. — Р. 91.
7. Корнилов М. Ю., Туров А. В., Замковой В. И. // Укр. хим. ж. — 1975. — Т. 41, № 7. — С. 769.
8. McConnel H. M., Robertson R. E. // J. Chem. Phys. — 1958. — Vol. 29, N 12. — Р. 1361.
9. Корнилов М. Ю., Плахотник В. В., Туров А. В., Хиля В. П. // Укр. хим. ж. — 1992. — Т. 58, № 11. — С. 1026.