

С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк*, В. П. Хиля

**ОСОБЕННОСТИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ
7-ГИДРОКСИ-4'-ФТОРИЗОФЛАВОНОВ С УЧАСТИЕМ
ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ**

Изучено поведение 7-гидрокси-4'-фторизофлавонов в условиях реакции Манниха с участием первичных аминов. Синтезированы новые 9-алкилзамещенные 3-(4-фторфенил)-9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-оны. Разработан метод синтеза 8-аминометильных производных изофлавонов.

Ключевые слова: 8-аминометилизофлавоны, 3-(4-фторфенил)-9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-оны, аминометилирование, электрофильное замещение.

Производные кислородсодержащих гетероциклов являются одним из наиболее распространённых классов природных соединений. Важное место среди них занимают изофлавоноиды. Низкая токсичность этих соединений, наряду с избирательным фармакологическим действием на организм человека, даёт возможность шире привлекать их для создания лекарственных препаратов.

Производные фторзамещенных по кольцу В изофлавонов обладают разнообразной биологической активностью. Так, производные 4'- и 2'-фторизофлавонов проявляют гипогликемическое и анаболическое действие, а 4'-фторизофлавоны, кроме того, обладают гипотензивной, противовоспалительной, гипополипидемической, гепатопротекторной и антиоксидантной активностью [1].

Известно, что N-замещённые аминометильные производные изофлавонов и флавонов являются стимуляторами центральной нервной системы и дыхательных путей, анестетиками, а также проявляют высокую антиконвульсивную и противоаллергическую активность [2, 3]. Интерес исследователей к химии оснований Манниха постоянно возрастает, что обусловлено не только их ценными фармакологическими свойствами, но также и возможностью образования водорастворимых солей, удобных для изучения их биологического действия.

Цель нашей работы – разработка методик и синтез новых аминометилпроизводных 7-гидрокси-4'-фторизофлавонов (**1a**) и его 2-метилпроизводного **1b**. Выбор соединений **1a,b** был обусловлен их фармакологической активностью, а также возможностью синтеза третичных аминов путем замещения атома фтора, как показано на примере 4'-фторфлавонов [4].

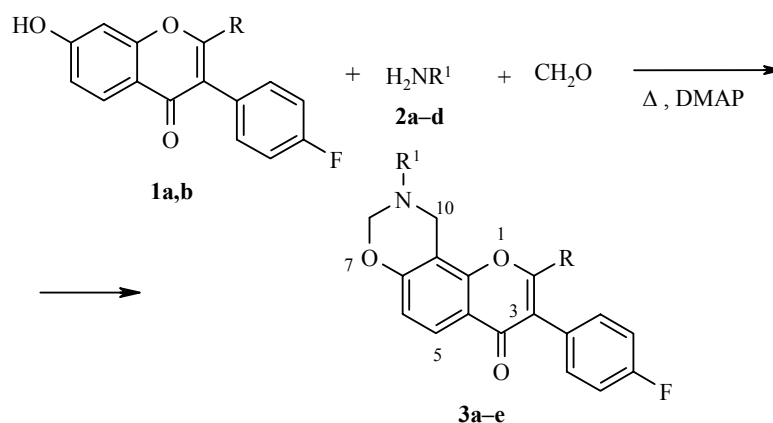
Ранее нами при взаимодействии 7-гидрокси-3-гетарил(арил)хромонов с аминалями (1,1'-метиленбисаминами) получены их 8-диалкиламинометил- и 8-(N-гетерил)метилпроизводные соответственно [5–13].

Как известно, в условиях реакции Манниха при использовании

эквивалентных количеств замещенного фенола и первичного амина, а также двукратного избытка формалина в присутствии катализатора – КОН или N,N-диметиламинопиридина (DMAP) – в результате электрофильного замещения образуются производные 3,4-дигидро-1,3-бензоксазина (см., например [14, 15]).

Аннелирование оксазинового цикла к кумариновому ядру путем взаимодействия 7-гидроксикумаринов и предварительно синтезированных N,N-бис(гидроксиметил)аминов в присутствии DMAP протекает с образованием производных 9,10-дигидро-2H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-она [16], а изомерные им производные 9,10-дигидро-4H,8H-хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазин-4-оны получены конденсацией производных изофлавонов с эфирами α -аминокислот и избытком формалина [17].

В настоящей работе нами показано, что взаимодействие 7-гидрокси-4'-фторизофлавонов **1a,b** с первичными алифатическими аминами и формалином при кипячении реакционной смеси в 2-пропаноле (3–5 ч) в присутствии каталитического количества DMAP приводит к производным 3-(4-фторфенил)-9,10-дигидро-4H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-она **3a–e** (выходы 68–84%).



1a, 3a–c R = H, **1b, 3d,e** R = Me, **2a,3a** R¹ = Pr, **2b,3b** R¹ = *i*-Pr,
2c,3c,d R¹ = (CH₂)₃OMe, **2d,3e** R¹ = CH₂CH₂OMe

Строение полученных соединений **3a–e** подтверждают данные их спектров ЯМР ¹H: по сравнению со спектрами исходных изофлавонов **1a,b** сигнал протона H-8 в них отсутствует, но имеются сигналы протонов групп C(10)H₂ и C(8)H₂ в области 4.18–4.26 и 4.96–5.06 м. д., соответственно, а также протонов остатка амина. Наличие сигнала метиленовой группы в слабом поле (4.96–5.06 м. д.) свидетельствует об образовании соединений полуаминального строения, что также является подтверждением структуры синтезированных соединений **3a–e**.

Как известно, соединения ацетального, полуаминального и аминального строения неустойчивы к действию кислот. Так, в результате нагревания соединения **3c** в 10% спиртовом растворе HCl нами был получен гидрохлорид основания Манниха **4a**. Как и ожидалось, в спектре

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **3a–e, 4a–f**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		N	F	Cl		
3a	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₃	<u>4.27</u>	<u>5.58</u>		116–117	68
		4.13	5.60			
3b	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₃	<u>4.02</u>	<u>5.71</u>		136–137	76
		4.13	5.60			
3c	C ₂₁ H ₂₀ FNO ₄	<u>4.02</u>	<u>5.01</u>		108–109	80
		3.79	5.14			
3d	C ₂₂ H ₂₂ FNO ₄	<u>3.58</u>	<u>5.11</u>		124–125	84
		3.65	4.95			
3e	C ₂₁ H ₂₀ FNO ₄	<u>3.67</u>	<u>5.10</u>		142–143	78
		3.79	5.14			
4a	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₄ ·HCl	<u>3.68</u>	<u>4.76</u>	<u>9.27</u>	211–212	76
		3.56	4.82	9.00		
4b	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₃ ·HCl	<u>3.68</u>	<u>4.95</u>	<u>9.20</u>	194–195	65
		3.71	5.03	9.38		
4c	C ₂₂ H ₂₂ FNO ₃ ·HCl	<u>3.33</u>	<u>4.65</u>	<u>8.56</u>	234–235	78
		3.47	4.70	8.78		
4d	C ₂₃ H ₁₈ FNO ₃ ·HCl	<u>3.47</u>	<u>4.82</u>	<u>8.78</u>	181–182	82
		3.40	4.61	8.61		
4e	C ₂₄ H ₁₉ ClFNO ₃ ·HCl	<u>2.95</u>	<u>4.04</u>	<u>16.02</u>	225–226	68
		3.04	4.13	15.40		
4f*	C ₂₂ H ₁₈ FNO ₃ S·HCl	<u>3.07</u>	<u>4.32</u>	<u>7.95</u>	199–200	79
		3.24	4.40	8.21		

* Найдено, %: S 7.22. Вычислено, %: S 7.42.

ЯМР ¹H последнего отсутствует дупротонный синглет при 4.96–5.06 м. д., что подтверждает раскрытие 1,3-оксазинового цикла соединения **3c**.

Неустойчивость в кислой среде производных 3,4-дигидро-1,3-бензоксазина **3** позволила разработать простой препаративный метод синтеза оснований Манниха ряда изофлавонов.

Так, кипячением 7-гидроксиизофлавонов **1a,b** с первичными аминами **2c,e-i** и избытком формалина в 2-пропанол в присутствии каталитического количества DMAP были синтезированы соединения **3c,f-j** с циклом 3,4-дигидро-1,3-бензоксазина, после чего к реакционной смеси был добавлен 36% водный раствор HCl, и дальнейшее кипячение привело к образованию с выходами 65–82% гидрохлоридов 8-аминометил-7-гидрокси-4'-фторизофлавонов **4a-f**, содержащих остатки первичных алифатических аминов, циклопентиламина, арилметиламинов, а также 2-тиенилметиламина. Процесс контролировался методом ТСХ.

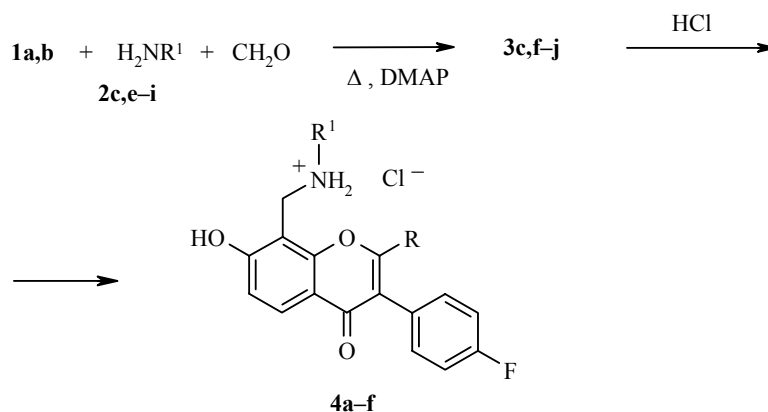
Структура синтезированных соединений **4a-f** подтверждена данными спектров ЯМР ¹H. В них отсутствует сигнал протона Н-8 хромонового цикла, и в то же время наблюдаются сигналы группы 8-CH₂ в области 4.22–4.28 м. д., а также протонов остатка амина, характерные для аминотильных производных. Сигнал группы 7-OH имеет вид узкого синглета при 11.58–12.21 м. д., а сигнал протонов аммониевой группы –

Спектры ЯМР ¹H замещенных 9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-онов 3а-е

Соединение	Химические сдвиги (CDCl ₃), δ, м. д. (J, Гц)									
	Фрагмент дигидрохроменооксазинона					2-R (с)	3-C ₆ H ₄ F-p		9-R ¹	
	³ J = 8.8, H-5 (1H, д, H-5)	³ J = 8.8, H-6 (1H, д, H-6)	(2H, с, H-8)	(2H, с, H-10)	(2H, м, H-2',6')		(2H, м, H-3',5')			
3a	8.06	6.87	4.98	4.18	7.93 (1H, H)	7.52	7.12	2.73 (2H, м, NCH ₂); 1.62 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.96 (3H, м, CH ₃)		
3b	8.05	6.86	5.06	4.25	7.94 (1H, H)	7.52	7.12	3.14 (1H, м, NCH); 1.19 (6H, д, ³ J = 6.6, CH ₃)		
3c	8.07	6.87	4.97	4.18	7.92 (1H, H)	7.52	7.20	3.47 (2H, м, OCH ₂); 3.34 (3H, с, OCH ₃); 2.86 (2H, м, NCH ₂); 1.87 (2H, м, NCH ₂ CH ₂)		
3d	7.98	6.82	4.96	4.18	2.29 (3H, CH ₃)	7.24	7.11	3.47 (2H, м, OCH ₂); 3.34 (3H, с, OCH ₃); 2.86 (2H, м, NCH ₂); 1.87 (2H, м, NCH ₂ CH ₂)		
3e	7.98	6.84	5.00	4.26	2.29 (3H, CH ₃)	7.24	7.11	3.60 (2H, м, OCH ₂); 3.40 (3H, с, OCH ₃); 3.00 (2H, м, NCH ₂)		

Данные спектров ЯМР ^1H гидрохлоридов замещенных 2- R^1 -8-аминометил-4Н-хромен-4-онов 4а-ф

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)							
	Хромонный фрагмент		2-R (с)	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ - p (4H, м)	7-OH (1H, с)	8- $\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_2\text{R}^1$		
	(1H, д, $^3J = 8.8$, H-5)	(1H, д, $^3J = 8.8$, H-6)				CH_2 (2H, с)	N^+H_2 (2H, с)	R^1
4a	7.98	7.33	7.25 (1H, H)	7.21–7.28	12.20	4.27	9.29	3.43 (2H, м, CH_2O); 3.28 (3H, с, OCH_3); 3.03 (2H, м, NCH_2); 1.99 (2H, м, NCH_2CH_2)
4b	7.98	7.32	7.23 (1H, H)	7.21–7.28	12.17	4.26	9.29	2.95 (2H, м, NCH_2); 1.73 (2H, м, NCH_2CH_2); 1.71 (2H, м, CH_2CH_3), 0.94 (3H, м, CH_3)
4c	7.95	7.20	2.32 (3H, CH_3)	7.31	11.81	4.28	9.06	3.60 (1H, м, NCH); 2.06 и 1.56 (4H, 2м, β - CH_2); 1.76 (4H, м, γ - CH_2)
4d	7.96	7.32	7.38 (1H, H)	7.20–7.26	12.21	4.24	9.71	7.59 (2H, м, H Ph); 7.38 (3H, м, H Ph); 4.22 (2H, с, NCH_2)
4e	7.90	7.10	2.30 (3H, CH_3)	7.17–7.25	11.58	4.22	9.73	7.65 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ph); 7.41 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ph); 4.22 (2H, с, NCH_2)
4f	7.89	7.17	2.26 (3H, CH_3)	7.16–7.26	11.67	4.27	9.74	7.53, 7.45, 7.07 (3H, 3м, H тиенил); 4.44 (2H, с, NCH_2)



4 a,b,d R = H, **c,e,f** R = Me; **4a** R¹ = (CH₂)₃OMe; **2e,3f,4b** R¹ = Bu;
2f,3g,4c R¹ = циклопентил; **2g,3h,4d** R¹ = CH₂Ph; **2h,3i,4e** R¹ = CH₂C₆H₄Cl-*p*;
2i,3j,4f R¹ = 2-тиенилметил

двухпротонного уширенного синглета в области 9.06–9.74 м. д., так как быстрые обменные процессы обуславливают исчезновение спин-спинового взаимодействия с протонами алифатических метиленовых и метиновых групп.

Таким образом, нами синтезированы новые замещённые 9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-оны, содержащие алкильные заместители в положении 9, а также разработан простой и эффективный метод синтеза 8-аминометильных производных изофлавонов, с разнообразными заместителями при аминогруппе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 (Россия) и Merck (Германия). В качестве элюента использовали смеси толуола и этанола, 9:1, 19:1. Спектры ЯМР ¹H измеряли на приборах Varian VXR-300 и Mercury M-400 (300 и 400 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС.

Исходные 7-гидроксиизофлавоны **1a,b** получали как описано ранее [17, 18].

2-R-9-R¹-3-(4-Фторфенил)-9,10-дигидро-4Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-оны 3a–e (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль 7-гидроксиизофлавона **1a,b** в 20 мл 2-пропанола прибавляют 2.2 ммоль первичного амина, 1.2 мл 37% раствора формалина, 5 мг DMAP. Реакционную смесь кипятят 3–5 ч, затем охлаждают, растворитель упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из смеси 2-пропанол–гексан.

Гидрохлориды 2-R-8-(R¹-аминометил)-7-гидрокси-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-онов 4a–f (общая методика). Реакционную смесь, полученную, как указано выше, кипятят 2–8 ч, после чего добавляют к ней 0.5 мл 36% водного раствора HCl и продолжают кипячение ещё 1–2 ч. После охлаждения растворитель упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из ацетона или 2-пропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Хиля, Дис. докт. хим. наук, Киев, 1986.
2. P. Da Re, L. Verlicchi, *Ann. Chim.*, **10**, 1273 (1960).
3. P. Da Re, I. Setnikar, L. Verlicchi, *J. Org. Chem.*, **25**, 1097 (1960).
4. С. А. Демченко, В. Г. Пивоваренко, *Ukr. Bioorg. Acta*, **1**, 11 (2006).
5. В. П. Хиля, А. Л. Казаков, Г. М. Голубушина, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, 40 (1981).
6. Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, М. В. Колотуша, Л. И. Шевченко, *ДАН УССР. Сер. Б.*, **11**, 34 (1990).
7. Н. В. Горбуленко, С. А. Кирпа, В. П. Хиля, *ХГС*, 29 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 23 (1993)].
8. М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 1072 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 923 (1998)].
9. С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **39**, 206 (2003).
10. С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **39**, 273 (2003).
11. С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **39**, 277 (2003).
12. С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **42**, 117 (2006).
13. А. Айтмамбетов, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **30**, 358 (1994).
14. D. R. Shridhar, C. V. R. Sastry, B. Lal, G. S. Raddi, K. K. Bhopale, R. S. Khokar, K. Tripathi, *Indian J. Chem.*, **19B**, 1065 (1980).
15. J. N. Gadre, P. S. Raote, *Indian J. Chem.*, **32B**, 1285 (1993).
16. И. В. Нагорична, М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **43**, 14 (2007).
17. М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, А. С. Огороднийчук, В. В. Шилин, А. М. Живолуп, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **34**, 632 (1998).
18. В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, С. А. Васильев, *Химия природ. соед.*, **25**, 639 (1989).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило 30.01.2009
После доработки 28.10.2009