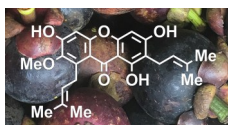


Синтез новых производных α -мангостина (микрообзор)

Евгений В. Буравлёв^{1*}

¹ Институт химии Коми научного центра УрО РАН,
ул. Первомайская, 48, Сыктывкар 167000, Россия; e-mail: eugeneburavlev@gmail.com

Поступило 16.09.2019
Принято 3.10.2019

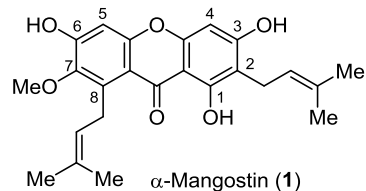


В микрообзоре представлено современное состояние исследований в области функционализации α -мангостина – природного гидроксиксантона. Приведены примеры превращений, включающих введение или формирование гетероциклических фрагментов в структуре α -мангостина. Главным образом в обзоре цитируется литература 2013–2018 гг.

Введение

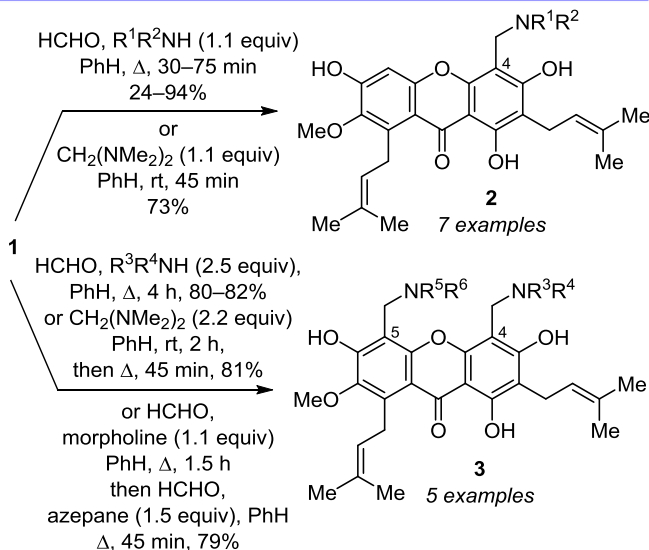
α -Мангостин (**1**) – пренилированный гидроксиксантон, содержащийся в высоких концентрациях в плодах растения *Garcinia mangostana* L.¹ Соединение **1** можно получить и синтетически, например, из 2,4-дигидроксибензальдегида и флороглуцина (22 стадии, выход 3%)^{2a} или 2,4,5-триметоксибензойной кислоты и 1,3,5-триметоксибензола (10 стадий, выход 8%).^{2b} α -Мангостин (**1**), его аналоги и их производные интересны как биологически активные соединения с антибактериальным, противоопухолевым, противовоспалительным, антиоксидантным и др. действием.³ Полифункциональный характер молекулы соединения **1** обеспечивает широкие возможности для ее модификации. Приведенные в

обзоре методы превращения α -мангостина обобщены следующим образом: реакции ароматического электрофильного замещения, реакции с участием гидроксигрупп с целью синтеза карбоксипроизводных и простых эфиров, модификация пренильных фрагментов (и их сочетание с гидроксигруппами), для которых характерны реакции восстановления и окисления.



Реакции ароматического электрофильного замещения

Описанные ранее характерные для α -мангостина (**1**) реакции S_EAg были основаны лишь на применении NBS и NCS с целью введения атомов галогена в положение С (4) (на схеме не показано).⁴ Недавно описана реакция Манниха, позволяющая вводить в молекулу α -мангостина (**1**) аминотильные группы, в том числе с гетероциклическими фрагментами. Показано, что замещение протекает по положению С(4), а затем С(5). При использовании 1.1 экв. и >2 экв. аминотильного реагента синтезированы соответственно моно- и дизамещенные производные **2** и **3**.⁵ Последовательное аминотилирование (или аминотилирование и трансаминирование $BuNH_2$) позволяет получать основания Манниха **3** с различными ($NR^3R^4 \neq NR^5R^6$) аминотильными группами.^{5b}



NR^1R^2 = pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azepan-1-yl, (thio)morpholin-4-yl, NMe_2 , $NHBU$
 $NR^3R^4 = NR^5R^6$ = morpholin-4-yl, azepan-1-yl, NMe_2
 NR^3R^4 = morpholin-4-yl, NR^5R^6 = azepan-1-yl
 NR^3R^4 = $NHBU$, NR^5R^6 = NMe_2

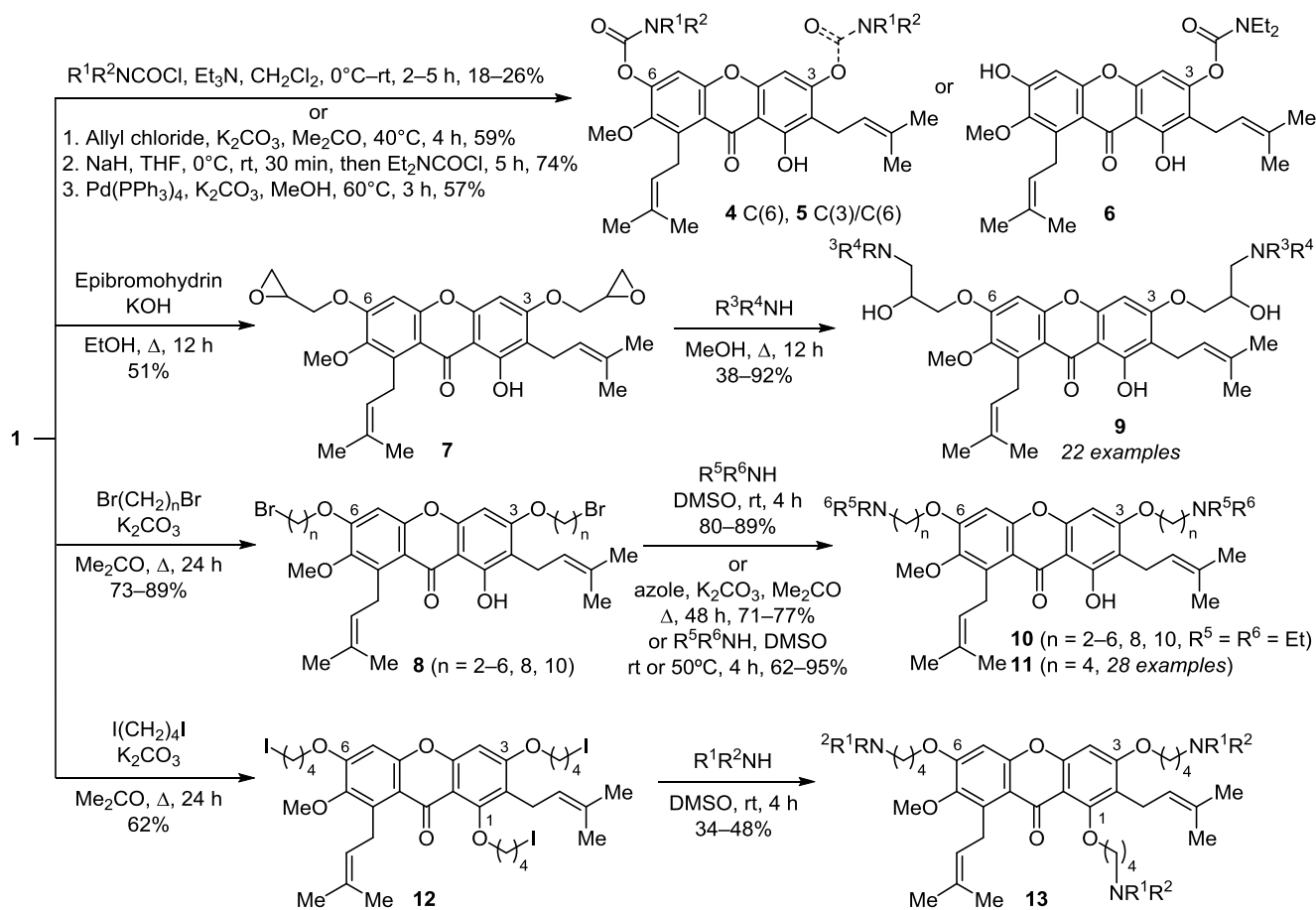



Евгений В. Буравлёв родился в 1981 г. в Сыктывкаре, Россия. Защитил кандидатскую диссертацию в 2009 г. В настоящее время работает в лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО РАН. Научные интересы: химия алкил- и терпенофенолов, полифенолов и ксантонов.





Реакции с участием гидроксигрупп

Реакции гидроксигрупп остаются наиболее популярными среди превращений α -мангостина (**1**), при этом реакционная способность гидроксигрупп снижается в ряду C(6), C(3), C(1). Так, C(6)-моно- и C(3)/C(6)-диамиды **4** и **5** получены взаимодействием α -мангостина (**1**) с карбамоилхлоридами,^{6a} синтез C(3)-моноамида **6** реализован через промежуточный C(6)-аллиловый эфир (на схеме не показан),^{4b} аллильный фрагмент которого

после проведения реакции с Et₂NCOCI был удален.^{6a} На основе предшественников **7** и **8** синтезирован ряд простых C(3)/C(6)-диэфиров различного строения, содержащих аминогруппы, в том числе с гетероциклическими фрагментами – соединения **9–11**.^{6b–d} Взаимодействие α -мангостина (**1**) с избытком 1,4-диiodбутана привело к триэфиру **12**, на основе которого получены соединения **13** с тремя ω -аминобутилоксигруппами.^{6c,6d}



NR¹R² = NEt₂, morpholin-4-yl; NR³R⁴ = NH₂, NAlk, NMeBz, NAlk₂, , pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, morpholin-4-yl

NR⁵R⁶ = NAlk₂, NMeBz, , , ,  (m = 0, X = CH₂, CHNMe₂; m = 1, X = CH₂, CHOH, O, S, NH, NAlk, NBoc)

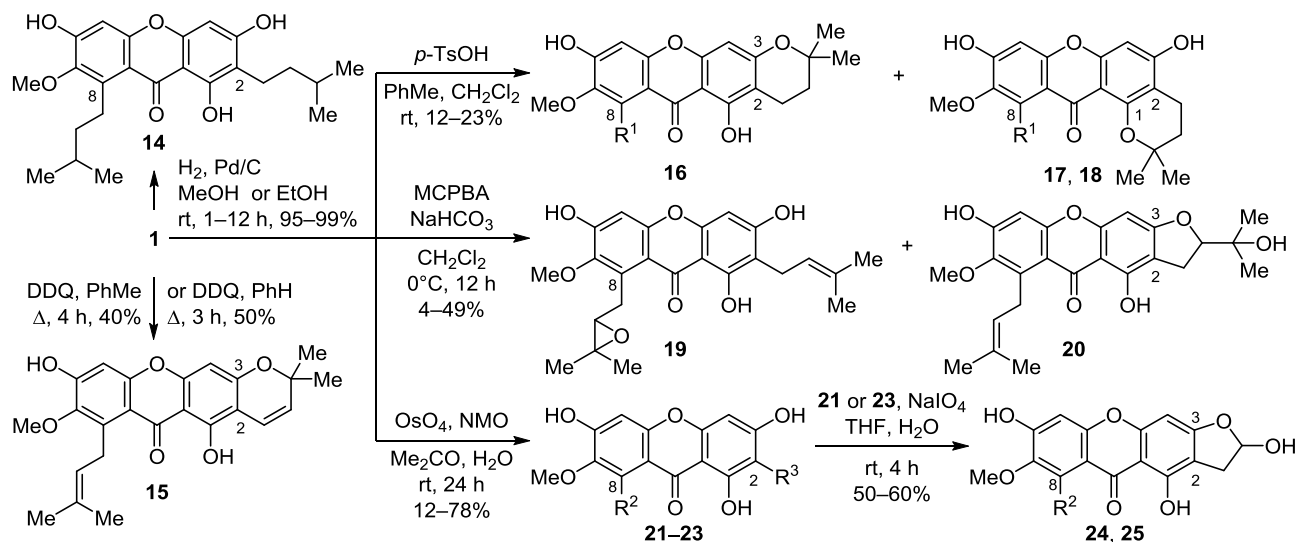
Реакции с участием пренильных (и гидроксильных) групп

В литературе описано несколько примеров реакции гидридного восстановления двойных связей пренильных групп при атомах C(2)/C(8) α -мангостина (**1**) с использованием в качестве катализатора Pd/C, незначительно различающихся условиями. В результате данного превращения получен продукт с изопентильными заместителями **14**.^{4b,6d,7a}

Реакция окисления ксантона **1** в зависимости от используемой окислительной системы отличается большим разнообразием продуктов. Так, окисление α -мангостина (**1**) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ)^{7a,7b} или *n*-TsOH^{7a} приводит к внутримолекулярной циклизации с участием пренильной группы

при атоме C(2) и группы C(3)OH или группы C(1)OH, продуктами которой являются соединения **15–18**. Окисление α -мангостина (**1**) *m*-хлорнадбензойной кислотой (MCPBA) протекает с эпексидированием связи C=C при атоме C(8) пренильной группы (продукт **19**) или как циклизация с участием пренильной группы при атоме C(2) и группы C(3)OH с образованием продукта **20**.^{7a} Применение системы OsO₄ – *N*-оксид *N*-метилморфолина (NMO) привело к образованию соединений **21–23**, содержащих один или два 3-метилбутан-2,3-диольных фрагмента. Взаимодействие производных **21** и **23** с NaIO₄ позволило получить циклические соединения **24** и **25**.^{7a}

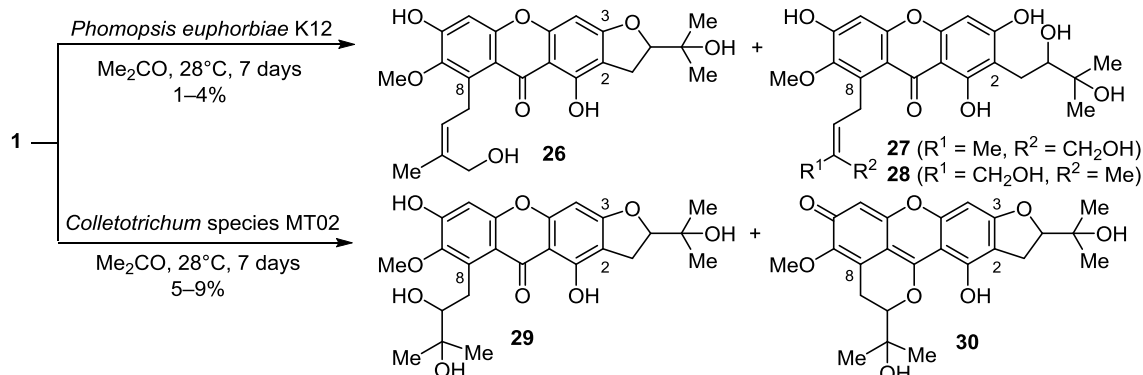
Реакции с участием пренильных (и гидроксильных) групп (окончание)



16, 17 $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{CMe}_2\text{OH}$, **18** $R^1 = \text{prenyl}$; **21** $R^2 = \text{prenyl}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CMe}_2\text{OH}$; **22** $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CMe}_2\text{OH}$, $R^3 = \text{prenyl}$
23, $R^2 = R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CMe}_2\text{OH}$; **24** $R^2 = \text{prenyl}$; **25** $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CMe}_2\text{OH}$

Исследована биотрансформация α -мангостина (**1**) под воздействием грибов-эндофитов *Phomopsis euphorbiae* K12 и *Colletotrichum* MT02.⁸ Несмотря на специфичность микроорганизмов и невысокие (до 9%) выходы метаболитов **26–30**, обращают на себя внимание два интересных обстоятельства: во-первых, различные варианты

окисления пренильных фрагментов при атомах C(2)/C(8), во-вторых, образование в качестве одного из продуктов пентациклического производного – цикломангостатина (**30**), в синтезе которого, помимо группы C(3)OH и пренильных фрагментов при атомах C(2)/C(8), задействована и группа C=O пиринового цикла.



Список литературы

- Sukatta, U.; Takenaka, M.; Ono, H.; Okadome, H.; Sotome, I.; Nanayama, K.; Thanapase, W.; Isobe, S. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2013**, *77*, 984.
- (a) Iikubo, K.; Ishikawa, Y.; Ando, N.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 291. (b) Xu, D.; Nie, Y.; Liang, X.; Ji, L.; Hu, S.; You, Q.; Wang, F.; Ye, H.; Wang, J. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 1101.
- (a) Gutierrez-Orozco, F.; Failla, M. L. *Nutrients* **2013**, *5*, 3163. (b) Wang, M.-H.; Zhang, K.-J.; Gu, Q.-L.; Bi, X.-L.; Wang, J.-X. *Chin. J. Nat. Med.* **2017**, *15*, 81. (c) Ovalle-Magallanes, B.; Eugenio-Pérez, D.; Pedraza-Chaverri, J. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *109*, 102.
- (a) Nishihama, Y.; Ogamino, T.; Shi, W. L.; Cha, B.-Y.; Yonezawa, T.; Teruya, T.; Nagai, K.; Suenaga, K.; Woo, J.-T.; Nishiyama, S. *Heterocycles* **2009**, *77*, 759. (b) Fei, X.; Jo, M.; Lee, B.; Han, S.-B.; Lee, K.; Jung, J.-K.; Seo, S.-Y.; Kwak, Y.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2062.
- (a) Buravlev, E. V.; Shevchenko, O. G.; Kutchin, A. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 826. (b) Buravlev, E. V.; Shevchenko, O. G.; Anisimov, A. A.; Suponitsky, K. Yu. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *152*, 10.
- (a) Kim, H.-J.; Fei, X.; Cho, S.-C.; Choi, B. Y.; Ahn, H.-C.; Lee, K.; Seo, S.-Y.; Keum, Y.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5625. (b) Lin, S.; Sin, W. L. W.; Koh, J.-J.; Lim, F.; Wang, L.; Cao, D.; Beuerman, R. W.; Ren, L.; Liu, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 10135. (c) Koh, J.-J.; Zou, H.; Mukherjee, D.; Lin, S.; Lim, F.; Tan, J. K.; Tan, D.-Z.; Stocker, B. L.; Timmer, M. S. M.; Corkran, H. M.; Lakshminarayanan, R.; Tan, D. T. H.; Cao, D.; Beuerman, R. W.; Dick, T.; Liu, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 684. (d) Koh, J.-J.; Zou, H.; Lin, S.; Lin, H.; Soh, R. T.; Lim, F. H.; Koh, W. L.; Li, J.; Lakshminarayanan, R.; Verma, C.; Tan, D. T. H.; Cao, D.; Beuerman, R. W.; Liu, S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 171.
- (a) Chi, X.-Q.; Zi, C.-T.; Li, H.-M.; Yang, L.; Lv, Y.-F.; Li, J.-Y.; Hou, B.; Ren, F.-C.; Hu, J.-M.; Zhou, J. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 41377. (b) Dharmaratne, H. R. W.; Sakagami, Y.; Piyasena, K. G. P.; Thevanesam, V. *Nat. Prod. Res.* **2013**, *27*, 938.
- Arunrattiyakorn, P.; Suwannasai, N.; Aree, T.; Kanokmedhakul, S.; Ito, H.; Kanzaki, H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2014**, *102*, 174.