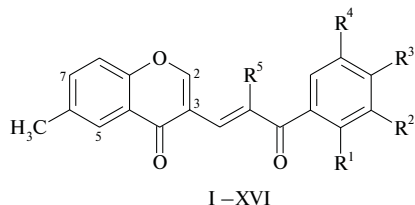


СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-3-(ХРОМОНИЛ-3)-ПРОПЕН-2-ОНА-1 — НОВОЙ ГРУППЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о широте спектра фармакологической активности производных 1,3-дифенилпропенона (халкона) [1].

Замена одного или обоих бензольных ядер в молекуле халкона на остатки различных гетероциклов позволяет не только ввести в структуру дополнительный фармакофор, но и более существенно, по сравнению с функционализацией бензольного ядра, изменять характер перераспределения электронной плотности на пропеноновом фрагменте. Выбор хромон-3-ильного остатка позволит, на наш взгляд, не только усилить антиаллергическую активность, но и снизить токсичность производных халкона [2–4]. В соответствии с этим прогнозом был синтезирован ряд производных 1-фенил-3-(6-метилхромон-3-ил)пропен-2-она-1 (I–XVI):



Значения $R^1 - R^5$ см. в табл. 1.

Традиционным методом синтеза халконов является катализируемая основаниями конденсация Кляйзена – Шмидта. Нами был применен альтернативный вариант активации реагентов — кислотный катализ. Синтез осуществили в среде безводной уксусной кислоты в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты (метод “А”). В этих условиях из 3-формил-6-метилхромона и замещенных ацетофенонов получены халконы I – XI (табл. 1).

Поскольку эндоциклическая карбонильная группа 3-формилхромона является более сильным акцептором протона, чем находящаяся в боковой цепи формильная [5], то можно предположить, что активным интермедиатом кислотнокатализируемой реакции хромон-3-карбоксальдегида с ацетофенонами является пирилевая соль. В этой связи было изучено взаимодействие реагентов в среде триэтилортоформиата и 70 % хлорной кислоты. В результате этой реакции образуются перхлораты 3-(1-(R-бензоил)этилен-2)-4-этокси-6-метилхромониевых солей, гидролиз которых с количественным выходом приводит к целевым продуктам (метод “В”). Этим способом были получены халконы I, II, VI, VIII и XI.

Попытки провести конденсацию 3-формилхромона с *o*-гидроксиацетофенонами по методу “А” не увенчались успехом. Очевидно, это объясняется понижением нуклеофильности кетона вследствие формирования внутримолекулярной водородной связи. Использование метода “В” приводит к образованию продуктов циклизации — 2-(6-метилхромон-3-ил)хромонов. В литературе описан метод синтеза хромоновых аналогов *орто*-гидроксихалкона, заключающийся в димеризации 2,3-незамещенных хромонов в щелочной среде. Данный метод, однако, ограничивает возможность варьирования заместителей $R^1 - R^5$, что определяется химизмом реакции [6].

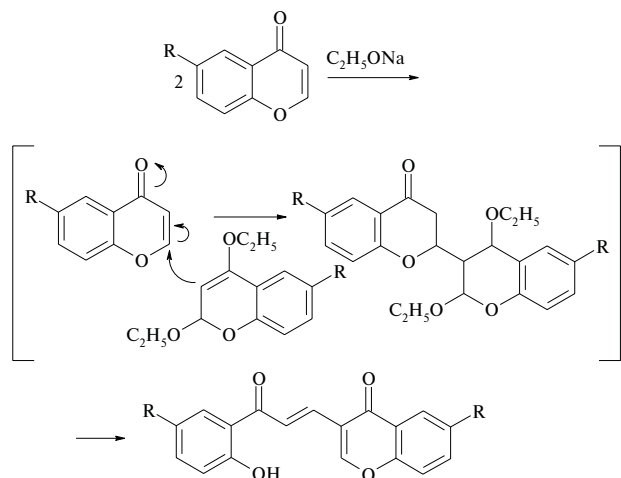
В связи с этим мы сочли более целесообразным осуществить перевод исходных 2-гидроксиацетофенонов в производные 2,2-дифтор-4-метилбензо-[*e*]-1,3,2-диоксаборина [7]. Взаимодействием последних с 6-метилхромон-3-карбоксальдегидом в среде уксусной

Таблица 1

Физико-химические свойства производных 1-фенил-3-(6-метилхромон-3-ил)пропен-2-она-1

Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Т. пл., °С	Выход, %	ИК-спектр (вазелиновое масло) ν , см^{-1}
I	H	H	H	H	H	163 – 164	73	1665, 1630, 1595, 1010
II	CH_3	H	CH_3	H	H	181 – 182	75	1666, 1640, 1600, 980
III	H	H	Ph	H	H	193 – 195	62	1670, 1630, 1590, 1005
IV	H	H	OH	H	H	239 – 240	54	1670, 1610, 1570, 985
V	H	<i>t</i> -Bu	OH	<i>t</i> -Bu	H	205 – 207	48	1665, 1630, 1600, 990
VI	H	H	OCH_3	H	H	176 – 177	62	1660, 1640, 1600, 990
VII	H	H	F	H	H	159 – 161	76	1670, 1635, 1600, 990
VIII	H	H	Cl	H	H	195 – 197	71	1670, 1630, 1600, 985
IX	H	Cl	Cl	H	H	225 – 226	85	1665, 1640, 1605, 980
X	H	H	Br	H	H	204 – 205	78	1670, 1595, 1530, 1010
XI	H	H	NO_2	H	H	253 – 254	82	1670, 1630, 1590, 985
XII	OH	H	H	H	H	196 – 197	63	1653, 1613, 987
XIII	OH	H	H	CH_3	H	208 – 209	65	1653, 990
XIV	OH	H	H	OCH_3	H	211 – 213	68	1626, 1600, 980
XV	OH	H	H	Cl	H	243 – 244	73	1640, 1627, 974
XVI	OH	H	H	H	CH_3	131 – 132	58	1653, 1627, 1600

кислоты получены с количественными выходами производные 1-(6-метилхромон-3-ил)-2-(2,2-дифторбензо[е]-1,3,2-диоксаборин-4-ил)этилена, обработка которых раствором гидрокарбоната натрия в среде этанола приводит к целевым продуктам XII – XVI (метод “С”).

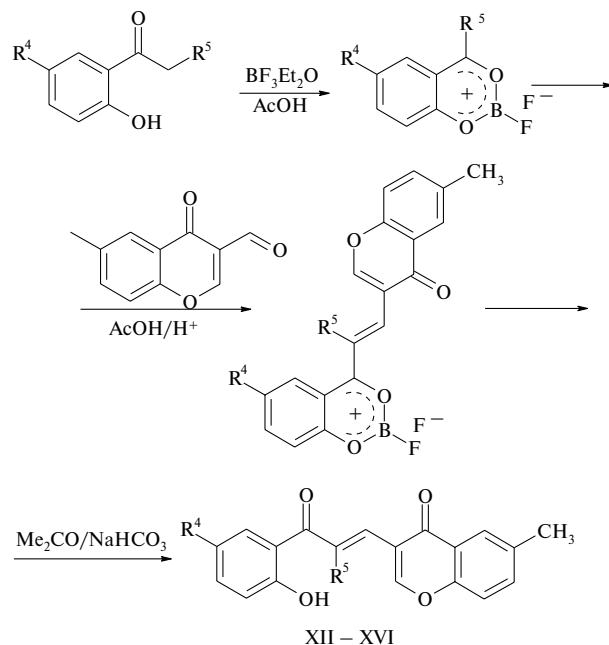


В ИК-спектрах синтезированных соединений наиболее высокочастотная полоса в области $1700 - 1500 \text{ см}^{-1}$ была нами отнесена к валентным колебаниям карбонильной группы пропенонового фрагмента. Как известно, введение в положения 4 или 4' халкона электрондонорных заместителей, вызывающее смещение электронной плотности по направлению к карбонильной группе и уменьшение ее поляризации, сопровождается уменьшением частоты валентных колебаний (ЧВК) и интегральной интенсивности $\nu(\text{C}=\text{O})$. Электронакцепторные заместители в тех же положениях оказывают противоположный эффект [8]. Данные закономерности наблюдаются для полосы в области $1670 - 1650 \text{ см}^{-1}$.

Валентные колебания карбонильной группы хромонового цикла проявляются в области $1640 - 1620 \text{ см}^{-1}$. Такое понижение ЧВК карбонила по сравнению с незамещенным хромоном (1660 см^{-1}) можно объяснить увеличением вклада бетаиновой пирилеивой структуры в основное состояние молекулы.

Интенсивный пик в области 1600 см^{-1} отнесен к валентным колебаниям виниленовой группы пропенонового фрагмента. Наличие в области $1000 - 980 \text{ см}^{-1}$ пика средней интенсивности, характерного для внеплоскостных деформационных колебаний дизамещенных производных этилена, свидетельствует о транс-оидной конфигурации синтезированных соединений. Интенсивность полосы валентных колебаний экзоциклической двойной связи значительно больше интенсивности $\nu(\text{C}=\text{O})$, что позволяет предположить *s-цис* расположение карбонильной и виниленовой группы.

В ПМР-спектрах синтезированных соединений в интервалах 8,6 – 8,7 м.д. и 7,4 – 7,5 м.д. в виде двух дублетов проявляется АВ система виниленовых протонов. Константа спин-спинового взаимодействия $J_{ab} = 15,5 \pm 0,3 \text{ Гц}$, типичная для *транс*-дизамещенных этиленов, указывает на *E*-конфигурацию хромоновых аналогов халкона.



Известно, что для 4,4'-дизамещенных халконов величины химических сдвигов олефиновых протонов находятся в линейной зависимости от электронных свойств заместителей и описываются уравнением Гаммета [1]. Однако в спектрах соединений I – XI варьирование заместителей в бензольном кольце не оказывает существенного влияния на химические сдвиги олефиновых протонов, что свидетельствует о слабом электронном взаимодействии в 1-фенилпропеноновом фрагменте. Причиной этого может быть выход фенильного кольца из плоскости молекулы.

Протон в положении 2 хромонового ядра проявляется в виде узкого синглета в области 8,1 – 8,2 м.д. Такое значительное дезкранирование можно объяснить локализацией на C2 положительного заряда, возникающего благодаря электронакцепторным свойствам заместителя в положении 3.

Сигнал протона при C5 также смещен в область слабого поля ($\delta 8,06 - 8,21 \text{ м.д.}$), что объясняется характером распределения электронной плотности в молекуле и магнитной анизотропией находящейся в периположении карбонильной группы гетероцикла. Сигнал проявляется в виде дублета с *мета*-константами ($J 2,6 \text{ Гц}$).

Компьютерный прогноз спектра фармакологической активности синтезированных соединений был проведен с помощью программы PASS (версия 4.2, 1996), результаты представлены в табл. 2. Высокие коэффициенты вероятности проявления антиаллергической активности (79 – 92 %) подтверждают целесообразность сочетания бенз- γ -пиронового и 1-фенилпропен-2-онового фрагментов в одной структуре. Вероятность проявления синтезированными соединениями свойств блокаторов гистаминовых рецепторов значительно ниже (26 – 51 %). На наш взгляд, особый интерес представляет прогноз ГАМК-эргической и транквилизирующей активностей. Учитывая, что в структурах наших соединений отсутствуют азотсодержащие заместители, численные данные, характеризующие вероятность проявления этих видов действия,

Таблица 2

Прогноз спектра биологической активности для производных 1-фенил-3-(6-метилхромон-3-ил)пропен-2-она-1

Соединение	Вероятность проявления активности, %						
	анти-аллергическая	ГАМК-эргическая	анти-оксидантная	аналептическая	транквилизирующая	респираторный аналептик	анти-гистаминная
I	92	72	51	65	42	60	51
II	92	72	51	65	42	60	51
III	85	66	51	55	30	50	31
IV	87	67	63	66	28	60	42
V	88	63	65	61	28	55	43
VI	90	68	49	65	40	62	49
VII	84	75	33	58	47	53	36
VIII	86	68	36	58	35	54	42
IX	77	70	27	51	36	44	28
X	81	70	39	54	36	49	37
XI	86	73	46	59	35	55	35
XII	88	69	64	61	25	55	40
XIII	88	69	64	61	25	55	40
XIV	84	65	63	58	—	54	36
XV	79	67	39	48	30	39	26
XVI	71	64	46	67	—	59	27

достаточно высоки (67 – 73 % и 30 – 47 %, соответственно). Обнаруженная в конце 90 годов способность флавонов (хризина, апигенина и ряда их синтетических производных) взаимодействовать с бензодиазепиновыми рецепторами мозга и проявлять анксиолитическое действие, сравнимое с диазепамом [9], также свидетельствует о перспективности поиска новых нейротропных средств в ряду производных 1-фенил-3-(6-метилхромон-3-ил)пропен-2-она-1.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР получены на радиоспектрометре Bruker WP-300 с рабочей частотой 300 МГц; вещества исследованы в виде растворов в дейтерохлороформе с концентрацией 0,3 – 0,5 моль/л, в качестве внутреннего стандарта использовался гексаметилдисилоксан или CDCl_3 . ИК-спектры измеряли на спектрофотометрах Specord 74-IR и Specord 75-IR в области 600 – 3600 cm^{-1} в виде суспензии в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и чистоту синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254 в системах толуол – гексан 9 : 1, бутанол – уксусная кислота – вода 5 : 3 : 2, толуол – этанол 9 : 1; проявление — в УФ-свете. Исходные ацетофеноны получены ацилированием бензолов по Фриделю – Крафтсу [10], 6-метилхромон-3-карбоксальдегид получен по [11].

Производные 1-фенил-3-(6-метилхромон-3-ил)пропен-2-она-1 (I – XI).

Метод А.

Смесь 1,88 г (10 ммоль) 6-метилхромон-3-карбок-сальдегида и 10 ммоль соответствующего ацетофено-на растворяют при нагревании в 10 мл ледяной уксус-ной кислоты и добавляют 0,03 мл 70 % хлорной кис-лоты. Реакционную смесь нагревают 30 – 60 мин при 80 – 90°C. Выпавший после охлаждения осадок отфи-

льтровывают и промывают 20 мл гексана. Полученный кетон кристаллизуют из *n*-бутанола или из бензола.

Метод В.

Смесь 1,88 г (10 ммоль) 6-метилхромон-3-карбок-сальдегида и 10 ммоль соответствующего ацетофено-на растворяют в 10 мл свежеперегнанного триэтилор-тоформата и при охлаждении добавляют 1 мл 70 % хлорной кислоты. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 15 мин и оставляют при комнатной тем-пературе на 1 – 3 ч. Выпавший осадок отфильтровыва-ют и промывают 30 мл сухого диэтилового эфира. По-лученный перхлорат 3-(1-(*R*-бензоил)этилен-2)-4-этокси-6-метилхромон кристаллизуют из ледяной уксусной кислоты. Растворяют 1,0 г полученного пер-хлората при нагревании в 15 мл ацетона. К полученно-му раствору по каплям добавляют 5 мл 20 % водного раствора ацетата натрия. После охлаждения выпав-ший осадок халкона отфильтровывают, промывают во-дой, сушат и кристаллизуют из толуола.

Производные 1-(2-гидроксифенил)-3-(6-метил-хромон-3-ил)пропен-2-она-1 (XII – XVI).

Метод С.

Растворяют при нагревании 1,88 г (10 ммоль) 6-ме-тилхромон-3-карбок-сальдегида и 10 ммоль соответ-ствующего производного 2,2-дифтор-4-метилбензо-[е]-1,3,2-диоксаборина в 15 мл уксусной кислоты. Реакци-онную смесь нагревают при температуре 80 – 90°C в течение 30 – 60 мин. После охлаждения выпавший осадок производного 1-(6-метилхромон-3-ил)-2-(2,2-дифторбензо-[е]-1,3,2-диоксаборин-4-ил)этилена от-фильтровывают, промывают эфиром и растворяют в 20 мл этанола. К полученному горячему раствору по каплям добавляют 5 мл 20 % водного раствора гидро-карбоната натрия. После охлаждения выпавший оса-док отфильтровывают, промывают водой, сушат и кри-сталлизуют из этанола.

Прогноз спектра биологической активности был выполнен с помощью программы PASS 4.2 (1996), раз-работанной В. В. Поройковым и Д. А. Филимоновым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Т. Оганесян, В. И. Яковенко, В. С. Череватый, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(5), 583 – 586 (1987).
2. Э. Т. Оганесян, А. С. Сараф, А. В. Симонян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(8), 18 – 24 (1991).
3. В. В. Кулач, Н. И. Никольшина, В. И. Ищенко, *Хим.-фарм. журн.*, **22**(8), 1018 – 1025 (1988).
4. Э. Т. Оганесян, В. А. Тускаев, Л. С. Саркисов, *Хим.-фарм. журн.*, **28**(12), 17 – 23 (1994).
5. В. К. Поляков, Ю. Н. Суров, Р. Г. Шевцова и др., *Ж. общ. химии*, **48**(10), 2273 – 2277 (1978).
6. R. R. Soni, K. N. Trivedi, *Indian J. Chem.*, **27B** (9), 811 – 813 (1988).
7. M. Yora, T. Hogwerg, S. Drake, *Acta Chem. Scand.*, **38**(5), 359 – 366 (1984).
8. С. В. Цукерман, Ю. Н. Суров, В. Ф. Лаврушин, *Ж. орган. химии*, **31**(3), 524 – 529 (1968).
9. A. C. Paladini, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**(21), 21 (1998).
10. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва (1969).
11. A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron*, **30**, 3553 – 3561 (1974).

Поступила 08.01.02