

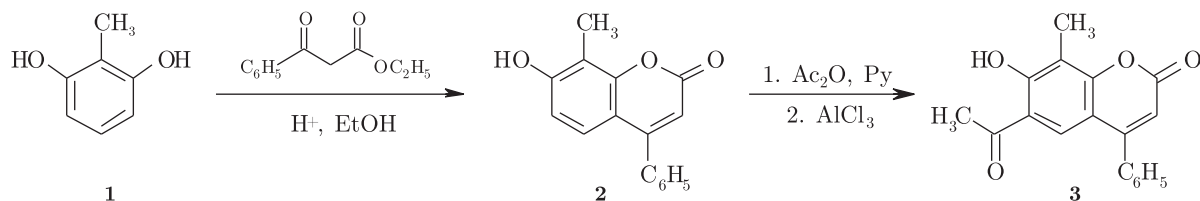
В. С. Москвіна, Д. Ю. Масіч,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Піранонеофлавоноїди: синтез та структура

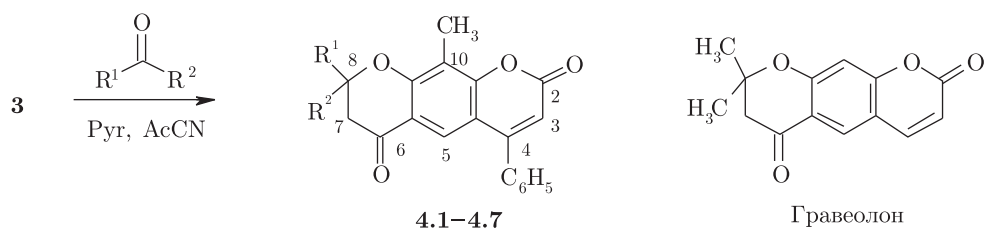
Запропоновано зручний метод отримання піранонеофлавоноїдів шляхом добудови піранового циклу до кумаринової системи. Використовуючи ряд кетонів — ацетон, етилметилкетон, циклопентанон, циклогексанон, 2-метилциклогексанон, 4-метилциклогексанон та 4-трет-бутилциклогексанон — у конденсації Каббе, отримано піранонеофлавоноїди та спіропіранонеофлавоноїди лінійної будови, аналоги природної сполуки — гравеолону. Вивчено будову отриманих сполук.

Відомо, що крім гідроксильних, алкільних, ацильних, глікозидних залишків у структурі природних неофлавоноїдів часто зустрічаються й анельовані гетероциклічні системи пірану, фурану тощо. Синтез нових похідних неофлавоноїдів такої будови є перспективним, оскільки як природні піранокумарини, так і їх синтетичні аналоги мають широкий набір корисних біологічних, хімічних та спектральних властивостей [1, 2].

Синтез вихідних піранонеофлавоноїдів був проведений нами шляхом добудови 2,2-дизаміщеного піранового циклу до кумаринової системи. Необхідний для подальших перетворень *o*-ацетилгідроксинеофлавоноїд **3** отримано при послідовній конденсації Пехмана 2-метилрезорцину **1** з бензоїлоцтовим естером, *O*-ацетилюванням утвореного гідроксикумарину **2** з подальшим перегрупуванням Фріса [3]:



o-Ацетилгідроксинеофлавоноїд **3** використаний нами для проведення конденсації Каббе з рядом карбонільних сполук — ацетоном, етилметилкетоном, циклопентанон, циклогексанон, 2-метилциклогексанон, 4-метилциклогексанон та 4-трет-бутилциклогексанон, а як основа — піролідін. Так, піранонеофлавоноїди **4.1–4.7** отримано з виходами до 82%:



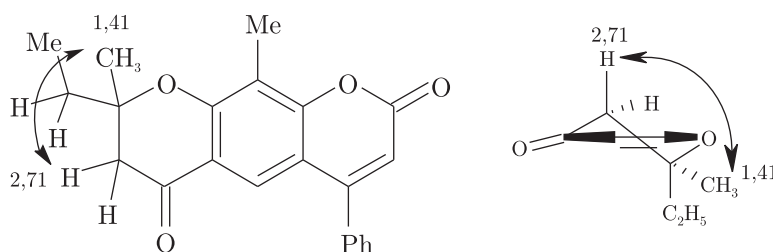
4.1: $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; **4.2:** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$; **4.3:** $R^1 = R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$; **4.4:** $R^1 = R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$;
4.5: $R^1 = R^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4-$; **4.6:** $R^1 = R^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$; **4.7:** $R^1 = R^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{t-Bu})(\text{CH}_2)_2-$.

Таким чином, було отримано ряд піранокумаринів та спіропіранокумаринів (сполуки **4.3–4.7**), аналогів *гравеолону* — природної сполуки, що виділена з укропу і петрушки та проявляє протимікробну й цитотоксичну активність [4]. Інтерес до похідних спіропіранокумаринів обумовлений їх підвищеною здатністю до поглинання гідроксильних радикалів в організмі, завдяки чому вони можуть бути застосовані як захисні агенти при отруєнні активними оксигеновмісними сполуками [5].

Утворення піранонового циклу спричинює зміни хімічних зсувів α -протонів при карбонільній групі. Так, метильні протони ацетильної групи 6-ацетилкумарину **3** встановлено при 2,53 м. ч., тоді як метиленові протони при С-7 піранонеофлавонів **4.1–4.7** спостерігаються в області 2,69–2,86 м. ч.; при цьому сигнали метиленових протонів у сполуці **4.2** проявляються у вигляді двох дублетів з константою $J = 7,2$ Гц, що пов'язано з діастереотопністю даної групи. Дані спектрів ^1H ЯМР для сполук **4.1–4.7** демонструє табл. 1.

Сполуки, що мають неоднакові замісники R^1 й R^2 (**4.2**) або несиметричний цикл на їх місці (**4.5**), можуть існувати у вигляді суміші стереоізомерів через появу в їх молекулах центру хіральності. Отже, залежно від взаємного розташування фрагментів, безпосередньо зв'язаних з атомом С-8, змінюється взаємне розташування й інших фрагментів у замісниках R^1 й R^2 .

Так, при вивченні піранонеофлавону **4.2** в експериментах з одновимірного ядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО) було встановлено, що ця сполука існує у вигляді суміші двох енантіомерів. Енантіомерія даної сполуки зумовлена наявністю в молекулі одного хірального центру та відсутністю симетрії в піраноному циклі, що пов'язано з енергетичною не вигідністю його планарної будови. Наявність невеликого ЯЕО між сигналами протонів метильної групи при С-8, які поглинають при 1,41 м. ч., та одним з дублетів протонів метиленової групи піранонового циклу, який поглинає при 2,71 м. ч., свідчить про діаксальну орієнтацію даних протонів в одному з ізомерів та відповідно аксально-екваторіальну — в іншому.



Сполука **4.5**, завдяки наявності двох асиметричних атомів вуглецю С-8 й С-2', може існувати у вигляді суміші діастереомерів. У спектрі ^1H ЯМР це проявляється у вигляді незначного уширення сигналів відповідних протонів.

Наявність четвертинного атома вуглецю в сполуках **4.1–4.7** підтверджується даними спектрів ^{13}C ЯМР (табл. 2). Так, і для сполук без спіропіранової системи (**4.1** й **4.2**), і для спіропіранонеофлавонів (**4.3–4.7**) хімічний зсув атома С-8 спостерігається в області 75,5–77,9 м. ч.

Отримані піранонеофлавоноїди в своїй структурі містять скелет природної сполуки (*гравеолону*), а отже, можуть бути використані для пошуку нових біологічно активних речовин. Крім того, отримані сполуки в подальшому використовуватимуть для проведення більш глибокої модифікації (по екзоциклічному атому при С-2 й С-6), що і є нашим наступним завданням.

Таблиця 1. Дані спектроскопії ^1H ЯМР піранонеофлавоноїдів 4.1–4.7

Сполука	H-3 (1H, c)	C ₆ H ₅ -4	H-5 (1H, c)	CH ₂ -7	R ¹ R ² -8	CH ₃ -10
4.1: R' = R'' = CH ₃	6,23	7,47 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,58 (3H, м, H-3',4',5')	7,70	2,78 (2H, c)	1,47 (6H, c)	2,29
4.2: R' = CH ₃ , R'' = C ₂ H ₅	6,21	7,46 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,58 (3H, м, H-3',4',5')	7,70	2,69–2,71 (2H, два д, J = 16,8 Гц)	1,41 (3H, c, CH ₃), 0,97 (3H, м, ³ J = 7,2 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,69–1,86 (2H, м, ³ J = 7,2 Гц, CH ₂ CH ₃)	2,31
4.3: R' = R'' = -(CH ₂) ₄ -	6,22	7,45 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,46 (3H, м, H-3',4',5')	7,57	2,86 (2H, c)	1,69–2,01 (8H, м)	2,29
4.4: R' = R'' = -(CH ₂) ₅ -	6,22	7,46 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,57 (3H, м, H-3',4',5')	7,69	2,73 (2H, c)	1,30–1,98 (10H, м)	2,35
4.5: R' = R'' = -CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	6,22	7,47 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,57 (3H, м, H-3',4',5')	7,70	2,70 (2H, c)	0,89–0,91 (3H, д, -CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -), 1,08–2,02 (9H, м, -CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -)	2,35
4.6: R' = R'' = = -(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	6,22	7,47 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,57 (3H, м, H-3',4',5')	7,70	2,70 (2H, c)	0,95–0,98 (3H, д, -(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -), 1,10–2,00 (9H, м, -(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -)	2,36
4.7: R' = R'' = = -(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -	6,25	7,43 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-2',6'), 7,53 (3H, м, H-3',4',5')	7,91	2,69 (2H, c)	0,91 (9H, c, -(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -), 1,40–2,18 (9H, м, -(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -)	2,40

Експериментальна частина. Контроль за перебігом реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Спектри ^1H ЯМР і ^{13}C ЯМР записували на приладі “Varian Mercury 400”; мас-спектри — на приладі “Varian MAT-311A” з енергією іонізації 70 еВ (хімічна іонізація). Дані елементного аналізу, що отримані на приладі “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим (табл. 3).

Таблиця 2. Дані спектроскопії ^{13}C ЯМР піранонеофлавоноїдів **4.1–4.7**

Номер атома	Сполука						
	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7
C-2	160,8	160,8	160,6	159,6	160,4	160,4	159,8
C-3	112,7	112,7	112,8	112,3	112,5	112,6	112,7
C-4	155,4	155,3	155,4	154,7	155,2	155,3	155,6
C ₆ H ₅ -4	140,0	135,6	135,4	134,6	135,8	136,1	135,4
	126,4*2	128,3*2	127,9*2	128,1*2	128,5*2	128,2*2	128,1*2
	128,7*2	128,6*2	128,6*2	128,9*2	129,3*2	128,9*2	128,9*2
	128,0	127,9	127,3	127,4	127,2	127,6	127,5
C-4a	111,6	111,5	111,8	111,2	111,7	111,6	111,9
C-5	123,2	123,2	123,4	123,6	122,9	124,1	123,4
C-5a	116,9	116,6	116,7	116,4	116,3	117,2	116,7
C-6	196,8	193,9	190,9	192,3	194,6	194,7	192,1
C-7	49,5	47,4	44,5	44,9	42,6	44,4	44,3
C-8	77,6	77,9	77,7	74,3	77,8	75,5	76,4
C-8'	26,7*2	7,7	40,1*2	38,8*2	16,1	36,2*2	37,2*2
		24,2	24,7*2	22,4*2	22,6	30,6*2	23,1*2
		34,7		26,2	26,3	31,8	48,4
					30,6	21,4	32,8
					36,4		27,5*3
					38,9		
C-9a	156,4	156,3	156,2	156,4	156,3	156,2	156,3
C-10	119,0	119,1	119,3	119,0	119,7	119,1	119,1
CH ₃ -10	8,6	9,4	9,8	9,6	9,4	9,6	9,8
C-10a	155,6	155,8	155,1	154,4	155,6	155,9	155,2

Таблиця 3. Характеристики синтезованих сполук **4.1–4.7**

Сполука	Вихід реакції, %	Брутто-формула	Елементний склад*, %			Т. пл., °C	m/z, %
			C	H	N		
4.1	42	C ₂₁ H ₁₈ O ₄	75,43 75,52	5,43 5,51	—	181–182	335 [M+1,100]
4.2	50	C ₂₂ H ₂₀ O ₄	75,84 75,96	5,79 5,88	—	194–195	349 [M+1,98,9]
4.3	57	C ₂₃ H ₂₀ O ₄	76,65 76,74	5,59 5,68	—	212–213	361 [M+1,100]
4.4	82	C ₂₄ H ₂₂ O ₄	76,99 77,17	5,92 6,04	—	250–251	375 [M+1,100]
4.5	35	C ₂₅ H ₂₄ O ₄	77,30 77,42	6,23 6,39	—	263–264	389 [M+1,100]
4.6	39	C ₂₅ H ₂₄ O ₄	77,3 77,41	6,23 6,37	—	275–276	389 [M+1,100]
4.7	62	C ₂₈ H ₃₀ O ₄	78,11 78,23	7,02 7,15	—	>280	431 [M+1,96,8]

*Над рисою — розраховано; під рисою — знайдено.

6-Ацетил-7-гідрокси-8-метил-4-фенілхромен-2-он (3) був отриманий за методикою, описаною нами раніше [3].

Вихід 94%. Брутто-формула $C_{18}H_{14}O_4$. Т. пл. 201–202 °С.

Спектр 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 2,27 (3H, с, CH_3 -8); 2,53 (3H, с, CH_3COO -7); 6,21 (1H, с, H-3); 7,50 (5H, м, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7,82 (1H, с, H-5); 12,95 (1H, с, OH-7).

Загальна методика синтезу піранонеофлавонів 4.1–4.7. Розчин 0,01 моль сполуки **3** з 0,05 моль відповідного кетону (ацетон, етилметилкетон, циклопентанон, циклогексанон, 2-метилциклогексанон, 4-метилциклогексанон, 4-*трет*-бутилциклогексанон) та 0,025 моль піролідину в 100 мл абсолютного ацетонітрилу витримують при 40–50 °С впродовж 12 год (контроль ТШХ). Після охолодження реакційну суміш заливають водою, підкислюють соляною кислотою до рН 2. Осад перекристалізують з метанолу.

Таким чином, в результаті досліджень нами отримано ряд піранонеофлавонів та спіропіранонеофлавонів лінійної будови — аналогів природної сполуки (*гравеолону*). Крім того, ці піранонеофлавонови у своїй структурі містять екзоциклічні атоми оксигену при С-2 та при С-6, а отже, можуть бути в подальшому використані для проведення більш глибокої модифікації та пошуку нових біологічно активних речовин. Отже, нами було досліджено будову отриманих сполук.

1. Murray R. D. H., Mendez J., Brown S. A. The natural coumarins – occurrence, chemistry and biochemistry. – New York: Wiley, 1982. – 714 p.
2. Гаразд М. М., Гаразд Я. Л., Хиля В. П. Неофлавоны. 1. Распространение в природе, биологические свойства // Химия природ. соединений. – 2003. – **39**, № 1. – С. 54–121.
3. Москвина В. С., Хиля В. П. Синтез пирано[2,3-*f*]хромен-2,8-дионов и пирано[3,2-*g*]хромен-2,8-дионов на основе *o*-гидроксиформил(ацил)неофлавоноидов // Там же. – 2008. – **44**, № 1. – С. 15–20.
4. Abdel-Kader M. S. New ester and furocoumarines from the roots of Pituranthos tortuosus // J. Braz. Chem. Soc. – 2003. – **14**, No 1. – P. 48–51.
5. Panteleon V., Marakos P., Pouli N. et al. Interaction of a series of novel spiropyranocoumarin derivatives with reactive oxygen species // J. Pharm. Pharmacol. – 2003. – **55**. – P. 1029–1039.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 12.06.2014

В. С. Москвина, Д. Ю. Масич,
член-корреспондент НАН України В. П. Хиля

Піранонеофлавоноиды: синтез и структура

Предложен удобный метод получения пиранонеофлавоноидов посредством достроения пиранового цикла к кумариновой системе. Используя ряд кетонов — ацетон, этилметилкетон, циклопентанон, циклогексанон, 2-метилциклогексанон, 4-метилциклогексанон и 4-трет-бутилциклогексанон — в конденсации Каббе, получены пиранонеофлавоны и спиропиранонеофлавоны линейного строения, аналоги природного соединения — гравеолон. Изучено строение полученных соединений.

V. S. Moskvina, D. Yu. Masich,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **V. P. Khilya**

Pyranoneoflavonoids: synthesis and structure

*A convenient method for the synthesis of pyranoneoflavonoids by introducing a pyrane ring to the coumarin system has been proposed. A series of pyranoneoflavonoids and spiropyranoneoflavonoids of linear structure that are analogous to the naturally occurring graveolone has been obtained using ketones — acetone, ethylmethylketone, cyclopentanone, cyclohexanone, 2-methylcyclohexanone, 3-methylcyclohexanone, and 4-*t*-butylcyclohexanone — in the Kabbe condensation. The structure of the obtained compounds has been studied.*