



УДК 547.814.5+547.786.1

В. С. Москвіна, О. В. Шабликіна, В. В. Іщенко,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

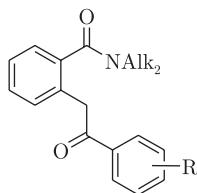
Ефективний препаративний метод синтезу ізофлавонів з амідною функцією

Досліджено реакційну здатність амідів 2-гідроксидезоксибензоїн-2'-карбонових кислот. Розроблено зручний метод отримання ізофлавонів з карбоксамідною функцією, використовуючи взаємодію 2-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2-гідроксифеніл)етанонів з DMFDMA. Ацетилювання 2-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2-гідроксифеніл)етанонів в основному середовищі проходить із замиканням ізокумаринової системи.

Ключові слова: 2-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2-гідроксифеніл)етанони, диметилформамід диметилацеталю, 3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4Н-хромен-4-они.

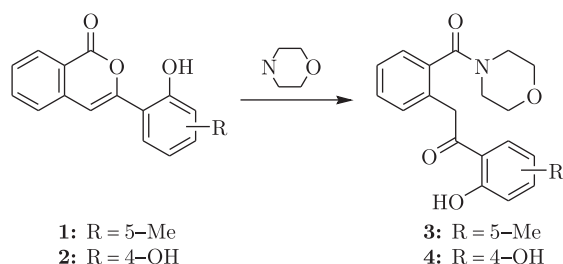
Розвиток хімії ізофлавоноїдів обумовлений насамперед широким спектром біологічної активності, властивим даному класу сполук природного походження. Тому розробка та модифікація методів побудови бензопіран-4-онової системи з різноманітними варіаціями функціоналізації завжди є актуальними [1]. Це пов'язане з тим, що застосування класичних методик [2] для синтезу речовин з певними замісниками має значні обмеження, наприклад, важкодоступними є ізофлавоїни з карбоксильною, аміно- й амідною групами. По-перше, це викликано труднощами синтезу дезоксибензоїнів з вказаними активними функціональними групами, по-друге, з неможливістю циклізації таких дезоксибензоїнів у класичних умовах.

Нами встановлено, що амідні 2'-дезоксидезоксибензоїнкарбонових кислот [3, 4], з *o*-гідроксильною групою ($R = 2\text{-OH}$) є ефективними та зручними реагентами для побудови ізофлавоної системи з карбоксамідним залишком:



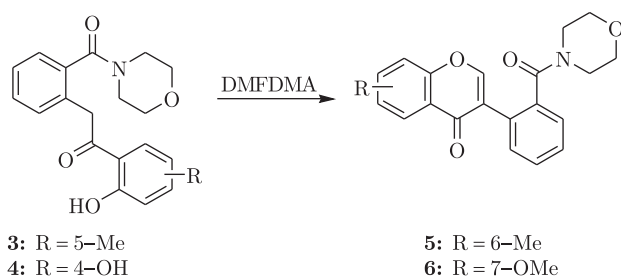
© В. С. Москвіна, О. В. Шабликіна, В. В. Іщенко, В. П. Хиля, 2015

2-[2-(Морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2-гідроксифеніл)етано́ни **3**, **4** — похідні відкритої форми ізокумаринової системи — були отримані кип'ятінням відповідних 3-(2-гідроксифеніл)ізокумаринів **1**, **2** у п'ятиразовому надлишку вторинного аміну:



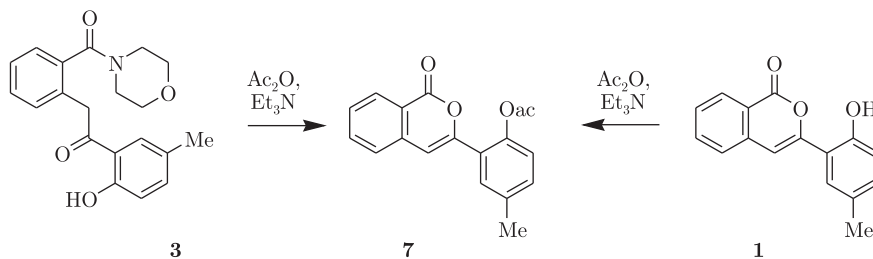
Вища щодо лінійних аналогів, активність циклічних вторинних амінів та достатньо висока точка кипіння (що дозволяє уникнути проведення реакції за умов високого тиску) роблять морфолін одним із найкращих варіантів для фіксації відкритої форми ізокумариону у вигляді амідів 2'-дезоксibenзоїнкарбонових кислот.

Гетероциклізація сполук **3**, **4** у бензопіран-4-онову систему відбувається за участю активної метиленової ланки та групи 2-OH під дією диметилацеталю диметилформаміду (DMFDMA) з утворенням ізофлавонів **5**, **6**:



Цікаво, що за цих умов відбувається метилювання вільної, незадіяної в гетероциклізації 4-OH-групи (сполука **4**). Метилювання гідроксильної групи, скоріше за все, проходить за рахунок сильної основи MeO^- , яка утворюється *in situ* у процесі реакції, що узгоджується з літературними даними [5].

Намагання отримати хромони **5**, **6** дією на сполуки **3**, **4** хлорангідридів (або ангідридів) карбонових кислот в основному середовищі призводить до руйнування амідного зв'язку, що супроводжується замиканням вихідної ізокумаринової системи, та ацилюванням гідроксильної групи, як це показано нижче на прикладі речовини **3**:



Отже, провести циклізацію 2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(2-гідроксифеніл)етано́нів **3**, **4** можливо лише дією DMFDMA.

Будову ацетату **7** підтверджено зустрічним синтезом (ацетилюванням ізокумарину **1**).

Таким чином, нами встановлено, що рециклізація ізокумаринів через утворення амідів 2-гідроксидезоксибензоїн-2'-карбонових кислот та їх наступна взаємодія з DMFDMA є ефективним препаративним методом синтезу раніше важкодоступних ізофлавонів з амідною функцією.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом ТШХ. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі "Varian Mercury 400", ІЧ-спектри — на спектрометрі PerKin Elmer ВХ ІІ. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу "Vario Micro Cube", відповідають розрахованим.

Методика синтезу та фізичні характеристики сполуки **1** 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-1*H*-ізохромен-1-он (**1**) наведено в [6], а сполуки 3-(2,4-дигідроксифеніл)-1*H*-ізохромен-1-он (**2**) у [7].

Загальна методика отримання 2-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2-гідроксифеніл)етанонів (3, 4). 0,02 Моль 3-(2-гідроксиарил)-*H*-ізохромен-1-ону (**1**, **2**) кип'ятили у 8,7 мл морфоліну (0,1 моль, 5 екв) впродовж 4 год. Реакційну суміш розбавляли п'ятиразовим надлишком холодного ізопропанолу (для сполуки **3**), або виливали у 150 мл води та невеликими порціями додавали 10% розчин соляної кислоти до рН 4–5 (для амідів **4**). Відфільтровували осад та кристалізували із 70% водного етанолу.

2-[2-(Морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанон (3).

Вихід 68%. Т. пл. 124–125 °С.

Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ м. д. (*J*, Гц): 10,13 (1H, уш. с, НО-2), 7,74 (1H, уш. с, Н-6), 7,70 (1H, уш. д, *J* = 8,0, Н-4), 7,37–7,24 (3H, м, Н-3',4',5'), 7,19 (1H, д, *J* = 7,6, Н-6'), 6,85 (1H, д, *J* = 8,0, Н-3), 4,46 (1H, уш. с, CH₂), 4,15 (1H, уш. с, CH₂), 3,62 (2H, уш. с, morph), 3,50 (2H, уш. с, morph), 3,38 (2H, уш. с, morph), 3,25 (2H, уш. с, morph), 2,21 (3H, с, 5-CH₃).

2-[2-(Морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-1-(2,4-дигідроксифеніл)етанон (4). Вихід 66%. Т. пл. 182 °С.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ м. д. (*J*, Гц): 12,38 (1H, уш. с, 2-ОН), 12,38 (1H, уш. с, 4-ОН), 7,82 (1H, д, *J* = 8,8, Н-6), 7,40–7,30 (3H, м, Н-3',4',5'), 7,23 (1H, д, *J* = 7,2, Н-6'), 6,38 (1H, уш. д, *J* = 8,8, Н-5), 6,24 (1H, уш. с, Н-3), 4,36 (2H, уш. с, CH₂), 3,50 (6H, уш. с, morph), 3,25 (2H, уш. с, morph).

Загальна методика отримання 3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4*H*-хромен-4-онів (5, 6). 0,01 Моль сполуки **3** або **4** кип'ятили у 4 мл DMFDMA (0,03 моль) 3 год. Реакційну суміш упарювали у вакуумі. Залишок кристалізували з EtOH, осад відфільтровували.

6-Метил-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4*H*-хромен-4-он (5).

Вихід 83%. Т. пл. 166–167 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ м. д. (*J*, Гц): 8,24 (1H, с, Н-2), 7,79 (1H, уш. с, Н-5), 7,62 (1H, уш. д, *J* = 8,0, Н-7), 7,55–7,44 (3H, м, Н-8,4',5'), 7,41 (1H, д, *J* = 7,2, Н-3'), 7,36 (1H, д, *J* = 7,6, Н-6'), 3,60–3,35 (8H, уш. м, morph), 2,25 (3H, с, 6-CH₃).

7-Метокси-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4*H*-хромен-4-он (6).

Вихід 89%. Т. пл. 157–158 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ м. д. (*J*, Гц): 8,14 (1H, с, Н-2), 8,01 (1H, д, *J* = 8,4, Н-5), 7,50–7,40 (2H, м, Н-4',5'), 7,38 (1H, д, *J* = 7,2, Н-3'), 7,32 (1H, д, *J* = 7,6, Н-6'), 7,06 (1H, уш. с, Н-8), 7,02 (1H, уш. д, *J* = 8,4, Н-6), 3,92 (3H, с, 7-ОСН₃), 3,60–3,30 (8H, уш. м, morph).

4-Метил-2-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)фенілацетат (7).

Метод І. 0,68 г сполуки **3** (2 ммоль) кип'ятили у 4 екв оцтового ангідриду (0,75 мл) та триетиламіну (1,1 мл) впродовж 4 год. Реакційну суміш виливали на лід (50 г), залишали

для кристалізації, осад відфільтровували, промивали водою, перекристалізовували із 70% водного етанолу.

Вихід 83%.

Метод II. 0,50 г ізокумарину **1** (2 ммоль) нагрівають до утворення однорідної суміші у 2 екв оцтового ангідриду (0,38 мл) та триетиламіну (0,55 мл) у 5 мл діоксану; залишали на ніч. Виділення та очистка аналогічні методу I. Вихід 86%. Т. пл. 95 °С.

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ м. д. (J , Гц): 8,17 (1H, д, $J = 7,6$, H-8), 7,79 (1H, т, $J = 7,6$, H-6), 7,67 (1H, д, $J = 7,6$, H-5), 7,61–7,54 (2H, м, H-4,7), 7,29 (1H, д, $J = 7,6$, H-3'), 7,10–7,04 (2H, м, H-4',6'), 2,43 (3H, с, 5'- CH_3), 2,30 (3H, с, 2'- OCOCH_3).

Таким чином, дослідженнями реакційної здатності амідів 2-гідроксидезоксибензоїн-2'-карбонових кислот доведено, що завдяки наявності активної метиленової ланки ці сполуки є зручними реагентами для проведення реакцій гетероциклізації. Нами показано, що їх конденсація з DMFDMA відбувається в м'яких умовах з високими виходами і є ефективним методом отримання ізофлавонів з карбоксамідною функцією.

Цитована література

1. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications* / O. M. Andersen, K. R. Markham. – Boca Raton: Taylor Francis Group, 2006. – 1256 p.
2. Казаков А. Л., Хилья В. П., Межеріцький В. В., Литкей Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. – Ростов. – Изд-во Ростов. ун-та. – 1985. – 184 с.
3. Legrand L., Lozac'h N. Composés sulfurés hétérocycliques. XXXIX. Action d'amines secondaires aliphatiques sur les aryl-3 thio-1 isocoumarines // Bull. Soc. Chim. France. – 1970. – No 3. – P. 2227–2232.
4. Москвіна В. С., Шаблюкіна О. В., Туров О. В., Іщенко В. В., Хилья В. П. Дослідження продуктів взаємодії 2'-карбоксидезоксибензоїнів та їх амідів з диметилацеталем диметилформаміду // Доп. НАН України. – 2012. – № 11. – С. 144–149.
5. Pinto J. C., Fryer R. I. Methylation of 5-Phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one derivatives with N,N-dimethylformamide-dimethyl acetal // J. Heterocyclic Chem. – 1993. – 30. – P. 939–943.
6. Rose A., Vuu-Hoi N. P., Jacquignon P. Oxygen heterocycles. XI. The condensation of phenols with homophthalic acids and anhydrides // J. Chem. Soc. – 1965. – No 11. – P. 6100–6104.
7. Sarkhel B. K., Srivastava J. N. 3-Arylisocoumarins: synthesis of 3-(2',4'-dihydroxyphenyl)-, 3-(2'-methyl-4'-hydroxyphenyl)- and 3-(3'-methyl-4'-hydroxyphenyl)isocoumarins // J. Indian Chem. Soc. – 1977. – 54, No 9. – P. 925–927.

References

1. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, O. M. Andersen, K. R. Markham. Boca Raton: Taylor Francis Group, 2006.
2. Kazakov A. L., Khilya V. P., Mezheritskiy V. V., Litkei Yu. Natural and modified isoflavonoids. Rostov: Univ. of Rostov, 1985 (in Russian).
3. Legrand L., Lozac'h N. Bull. Soc. Chim. France, 1970, No 3: 2227–2232.
4. Moskvina V. S., Shablykina O. V., Turov O. V., Ishchenko V. V., Khilya V. P. Dop. NAN Ukraine, 2012, No 11: 144–149 (in Ukrainian).
5. Pinto J. C., Fryer R. I. J. Heterocyclic Chem, 1993, 30: 939–943.
6. Rose A., Vu-Hoi N. P., Jacquignon P. J. Chem. Soc., 1965, No 11: 6100–6104.
7. Sarkhel B. K., Srivastava J. N. J. Indian Chem. Soc., 1977, 54, No 9: 925–927.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 06.04.2015

В. С. Москвина, О. В. Шаблыкина, В. В. Ищенко,
член-корреспондент НАН Украины В. П. Хиля

Эффективный препаративный метод синтеза изофлавонов с амидной функцией

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

Исследована реакционная способность амидов 2-гидроксидезоксибензоин-2'-карбоновых кислот. Разработан удобный метод получения изофлавонов с карбоксамидной группой, используя взаимодействие 2-[2-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-1-(2-гидроксифенил)этанонов с DMFDMA. Ацетилирование 2-[2-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-1-(2-гидроксифенил)этанонов в основной среде проходит с циклизацией в изокумариновую систему.

Ключевые слова: 2-(2-(морфолин-4-илкарбонил)фенил)-1-(2-гидроксифенил)этаноны, диметилформамид диметилацеталя, 3-[2-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-4H-хромен-4-оны.

V. S. Moskvina, O. V. Shablykina, V. V. Ishchenko,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine V. P. Khilya

Efficient preparative synthesis of isoflavones with the amide function

Taras Shevchenko National University of Kiev

The reactivity of amides of 2-hydroxydeoxybenzoine-2'-carboxylic acids is investigated. A convenient method to obtain isoflavones with a carboxamide group is developed, using the interaction 2-[2-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]-1-(2-hydroxyphenyl)ethanones with DMFDMA. Acetylation of 2-[2-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]-1-(2-hydroxyphenyl)ethanones in basic solutions passes to the cyclization to form an isocoumarin system.

Keywords: 2-(2-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)ethanones, N, N-dimethylformamide dimethylacetal, 3-[2-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]-4H-chromen-4-ones.