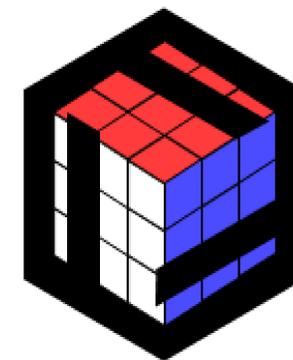


Разработка подхода к синтезу незамещённых полифторфлавонов

Артемьева Мария Александровна, Щербаков К. В., Бургарт Я. В., Салоутин В. И.

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
620137, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22,
artemyeva.masha@gmail.com



Хромен-4-оновый остов входит в состав многих лекарственных препаратов как синтетического, так и природного происхождения. В их ряду наиболее перспективными для дизайна биоактивных молекул являются флавоны.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основным путём синтеза *3H*-незамещённых флавонов является перегруппировка бензоилоксиацетофенонов по Бейкеру-Венкатараману в присутствии неорганических оснований в соответствующие 1,3-дикетоны с их последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях кислотного катализа. Тем не менее, классические условия, применяемые для синтеза нефторированных флавонов, оказались неэффективными для получения их фторсодержащих аналогов.

Осуществить перегруппировку по Бейкеру-Венкатараману пентафторбензоилоксиацетофенона **3a** в целевой 1,3-дикетон **4a** удалось лишь в более мягких условиях в метаноле в присутствии CaH_2 , однако в качестве побочного продукта образовывался метоксилированный дикетон **5a**. В ходе дальнейшей кислотнокатализируемой циклизации дикетона **4a** без очистки от соединения **5a** получены флавоны **6a**, **7a**, которые были выделены в индивидуальном виде после колоночной хроматографии с весьма скромными препаративными выходами.

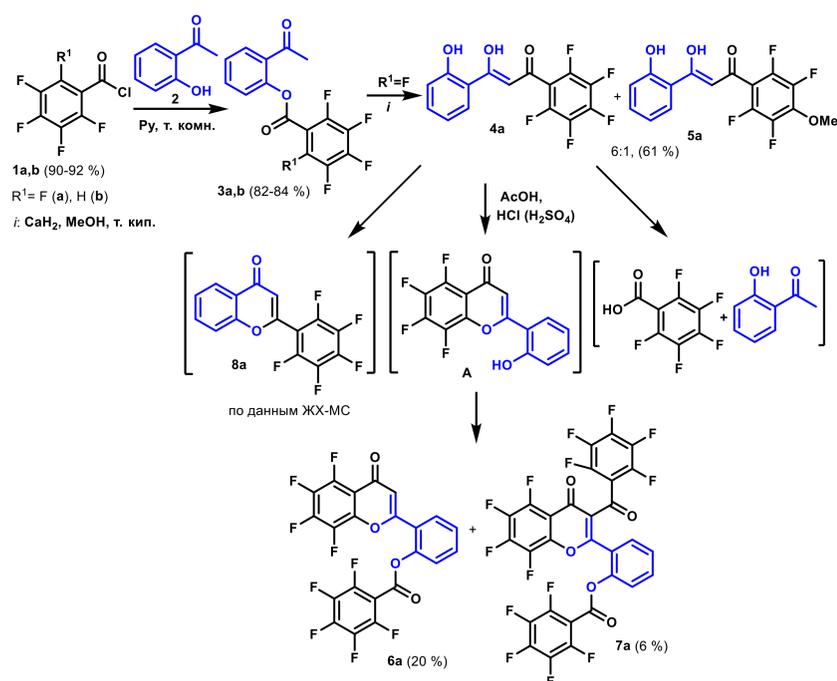


Схема 1. Синтез *3H*-незамещённых полифторфлавонов

При этом флаворн **6a** образуется в результате внутримолекулярной циклизации 1,3-дикетона **4a** в промежуточный флаворн **A** за счет взаимодействия енольной гидроксильной группы с *орто*-атомом фтора пентафторфенильного заместителя и последующего *O*-ацилирования гидроксильной функции фенольного фрагмента остатком пентафторбензойной кислоты. Флаворн **7a** является результатом дальнейшей трансформации флаворна **6a** за счет его *C*-ацилирования.

Циклизация дикетона **4a** сопровождается протеканием побочного процесса - альтернативной циклоконденсации в 2-(2,3,4,5,6-пентафторфенил)-4*H*-хромен-4-он **8a** (схема 1), что подтверждается спектральными данными ЖХ-МС реакционной смеси, которая характеризуется присутствием пика молекулярного иона флаворна **8a** (рисунок 1).

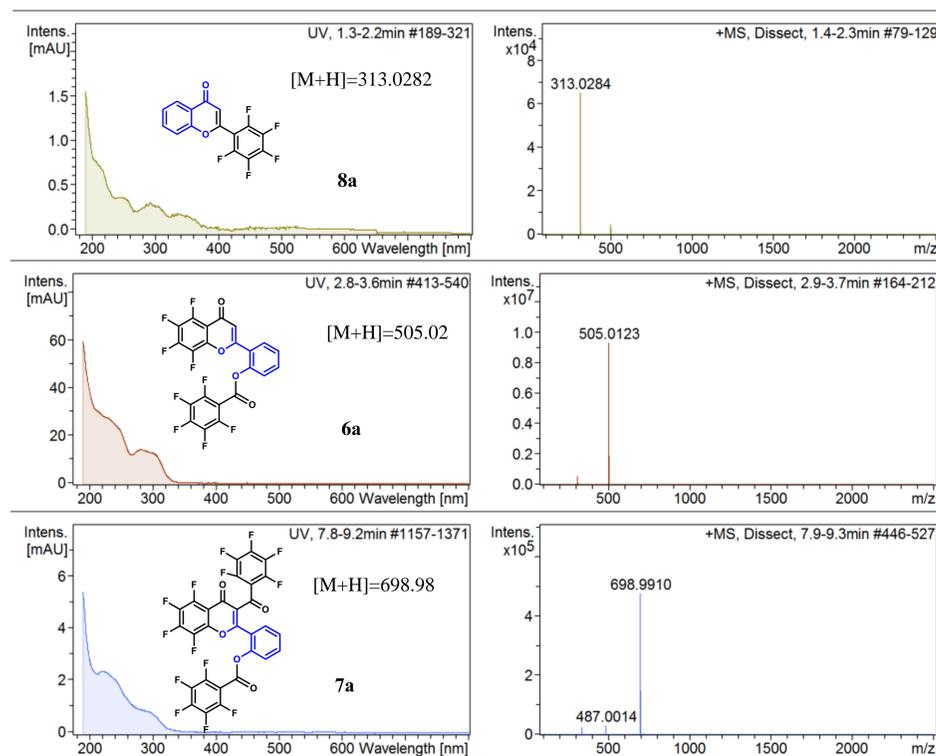


Рисунок 1. Данные ЖХ-МС соединений **6a**, **7a**, **8a**

Для направленного синтеза 2-(полифторфенил)-4*H*-хромен-4-онов по типу **8a** были использованы фторсодержащие ароилоксиацетофеноны **3c-e**, полученные ацилированием *o*-гидроксиацетофенона **1** бензоилхлоридами **1c-e**, не содержащими атомы галогена в *орто*-положениях фенильного фрагмента.

В данном случае классические условия перегруппировки по Бейкеру-Венкатараману в присутствии неорганических оснований (NaOH , NaN) работают, хотя и не позволяют достигнуть существенной конверсии ароилоксиацетофенонов **3c-e** в целевые 1,3-диарилзамещённые кетоны **4c-e** (выходы менее 30%). Нами установлено, что реализация реакций в пиридине в присутствии 2 экв. ДБУ при 80°C [1] приводит к существенному увеличению выхода (до 68%) продуктов **4c-e**. Дальнейшая кислотнокатализируемая циклизация полученных 1,3-дикетонов **4** позволила впервые получить *3H*-незамещённые флавоны **9a-c** с хорошими выходами (схема 2).

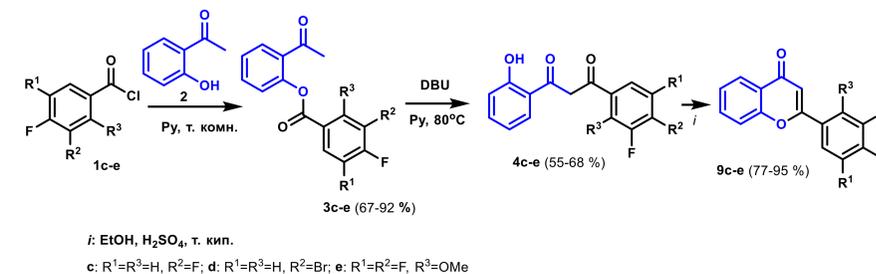


Схема 2. Синтез *3H*-незамещённых фторсодержащих флавонов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате настоящего исследования были разработаны эффективные методы синтеза новых *3H*-незамещённых полифторфлавонов. Установлены специфические моменты циклоконденсации 1,3-диарилзамещённых 1,3-дикетонов, содержащих атомы галогена в *орто*-положении полифторфенильного фрагмента, определяющие возможность реализации альтернативных маршрутов реакции.

Полученные полифторфлавоны являются привлекательными субстратами для дальнейшей модификации в реакциях с нуклеофилами с целью получения биологически активных соединений.

Работа выполнена в рамках проекта государственного задания
AAAA-A19-119012290115-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdel Ghani, S. B. Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activities of flavonoid derivatives / S. B. Abdel Ghani, L. Weaver, Z. H. Zidan, H. M. Ali, C. W. Keevil, R. C. D. Brown // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – 18. – P. 518.