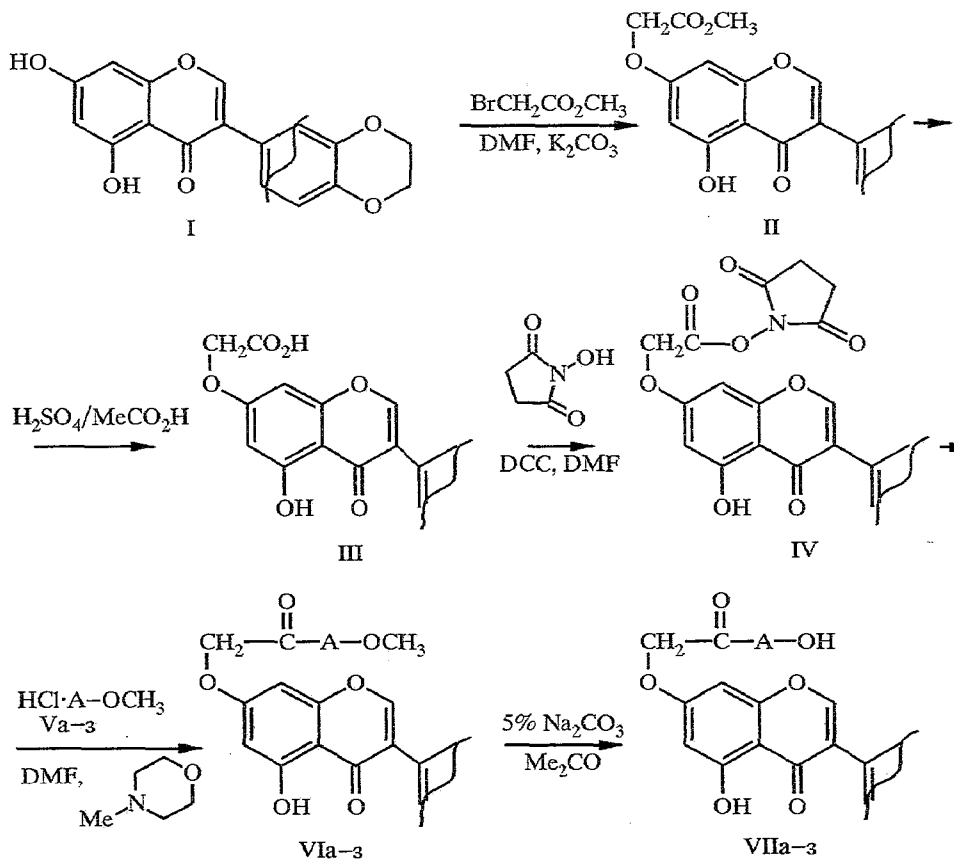


Т. В. Шокол, А. С. Огородничук, В. В. Шилин,
В. Б. Милевская, В. П. Хиля

N-(5-ГИДРОКСИ-3',4'-ЭТИЛЕНДИОКСИИЗОФЛАВОНИЛ-7-ОКСИАЦЕТИЛ)АМИНОКИСЛОТЫ

С целью поиска новых биологически активных соединений в ряду флавоноидов синтезирован ряд N-(5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиацетил)аминокислот, строение которых подтверждено данными спектров ПМР.

Известно, что 5,7-дигидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонон (I), синтетический гомолог природного 5,7-дигидрокси-3',4'-метилendioксиизофлавонона, выделенного из корней *Sophora japonica* [1], проявляет анаболическую активность [2]. Модификация его структуры за счет введения фрагмента, содержащего остаток аминокислоты, возможно, позволит получить соединения с ценными биологическими свойствами.



V—VII a A = (D)-Ala, б A = (D)-Phe, в A = (D,L)-Tyr, г A = (D,L)-Trp, д A = (D)-Trp,
е A = (D,L)-His, ж A = (D)-Pro, з A = (D,L)-Pro

Для построения указанных производных изофлавона I нами на первом этапе были осуществлены его алкилирование по группе 7-ОН метиловым эфиром бромуксусной кислоты и последующий гидролиз полученного при этом эфира (II) до кислоты (III). Следует отметить, что гидролиз соединения II проводился в кислой среде, что позволило нам избежать возможного разрушения хромонового цикла, происходящего в щелочной среде [3], и получить с высоким выходом кислоту III в хроматографически чистом виде.

В спектре ПМР эфира II наряду с сигналами протонов хромонового и бензодиоксанового циклов, а также слабopольного синглета группы 5-ОН при 12,90 м. д., характерными для исходного изофлавона I [2], проявляются два синглета при 3,73 и 4,94 м. д., отвечающих протонам метильной и метиленовой групп метилового эфира оксиуксусной кислоты в положении 7 хромонового ядра. После гидролиза сложного эфира сигнал метильной группы в спектре исчезает, а метиленовой смещается на 0,12 м. д. в сильное поле.

Для синтеза аминокислотных производных изофлавона III по карбоксильной группе использовали метод активированных N-гидроксисукцинимидных эфиров [4]. При взаимодействии кислоты III с N-гидроксисукцинимидом в диметилформамиде в присутствии дициклогексилкарбодиимида на холоду получен активированный эфир (IV), который конденсировали с метиловыми эфирами гидрохлоридов аминокислот (Va—з) в диметилформамиде в присутствии N-метилморфолина при комнатной температуре. В результате с хорошими выходами были получены метиловые эфиры (VIa—з), содержащие остаток аминокислоты (A). Щелочным гидролизом соединений VIa—ж получены соответствующие кислоты (VIIa—ж).

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений II—VII

Соединение	T _{пл.} , °C	Найдено, % N	Брутто-формула	Вычислено, % N	Выход, %
II	201	62,78* 4,39* ²	C ₂₀ H ₁₆ O ₈	62,50* 4,20* ²	94
III	268	61,37* 4,93* ²	C ₁₉ H ₁₄ O ₈	61,62* 3,81* ²	92
IV	156	3,31	C ₂₃ H ₁₇ NO ₁₀	2,91	93
VIa	166	3,18	C ₂₃ H ₂₁ NO ₉	3,08	49
VIб	145	2,64	C ₂₉ H ₂₅ NO ₉	2,64	60
VIв	204	2,45	C ₂₉ H ₂₅ NO ₁₀	2,56	75
VIг	193	4,85	C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₉	4,91	85
VIд	193	4,86	C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₉	4,91	81
VIе	109	8,16	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₉	8,06	75
VIж	145	2,64	C ₂₅ H ₂₃ NO ₉	2,91	82
VIз	154	3,04	C ₂₅ H ₂₃ NO ₉	2,91	81
VIIa	221	2,87	C ₂₂ H ₁₉ NO ₉	3,17	90
VIIб	212	2,71	C ₂₈ H ₂₃ NO ₉	2,71	95
VIIв	214	2,39	C ₂₈ H ₂₃ NO ₁₀	2,62	96
VIIг	194	5,16	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₉	5,03	92
VIIд	197	4,75	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₉	5,03	92
VIIе	208	8,58	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₉	8,28	90
VIIж	183	2,91	C ₂₄ H ₂₁ NO ₉	3,00	90

* С, %.
Н, %.

Характеристика спектров ПМР соединений II—VII, δ , м. д., КССВ (J , Гц)

Соединение	Протоны хромонового цикла					Протоны бензодиоксанового цикла			
	7-OCH ₂ , с, 2H	5-OH, с, 1H	2-H, с, 1H	6-H, д, 1H, $J = 2,3$	8-H, д, 1H, $J = 2,3$	(CH ₂) ₂ , с, 4H	6-H, д, 1H, $J = 2,0$	7-H, д, 1H, $J = 8,0$	8-H, д, 1H, $J = 2,0$; 8,0
II	4,96	12,90	8,44	6,45	6,69	4,27	7,11	6,90	7,07
III	4,84	12,88	8,43	6,41	6,65	4,27	7,10	6,90	7,06
IV	4,85	12,89	8,44	6,36	6,55	4,27	7,10	6,89	7,06
VIa	4,69	12,91	8,46	6,46	6,66	4,27	7,11	6,94	7,02
VIб	4,64	12,89	8,45	6,39	6,66	4,26	7,11	6,90	7,02
VIв	4,65	12,90	8,43	6,41	6,55	4,27	7,11	6,92	7,02
VIг	4,65	12,90	8,43	6,42	6,56	4,27	7,11	6,92	7,02
VIд	4,65	12,90	8,44	6,41	6,57	4,27	7,11	6,91	7,04
VIе	4,69	12,89	8,45	6,42	6,56	4,27	7,10	6,94	7,06
VIж	4,97	12,88	8,43	6,40	6,60	4,26	7,10	6,90	7,05
VIз	4,95	12,86	8,41	6,38	6,59	4,25	7,09	6,89	7,05
VIа	4,68	12,89	8,44	6,47	6,67	4,27	7,10	6,89	7,05
VIб	4,62	9,35	8,43	6,38	6,54	4,26	7,10	6,90	7,05
VIв	4,63	12,84	8,42	6,36	6,58	4,26	7,10	6,89	7,00
VIг	4,64	12,90	8,43	6,41	6,57	4,27	7,11	6,91	7,06
VIд	4,63	12,90	8,43	6,41	6,57	4,26	7,11	6,90	7,07
VIе	4,65	12,89	8,40	6,42	6,59	4,25	7,08	6,92	7,06
VIж	4,99	12,91	8,45	6,45	6,65	4,31	7,14	6,93	7,11

Синтезированные производные VI и VII являются бесцветными кристаллическими продуктами. Их строение подтверждено результатами элементного анализа и данными ПМР. В спектрах ПМР соединений VI и VII наблюдаются сигналы протонов, характерные для хромонового и бензодиоксанового циклов, группы 5-OH (12,84...12,91 м. д.), группы 7-OCH₂ (4,62...4,97 м. д.) и остатка аминокислоты. В спектрах метиловых эфиров VI в области 3,61...3,64 м. д. присутствует трехпротонный синглет метоксильной группы, который отсутствует у продуктов VII. Уширенный дублет протона группы CONH у эфиров VIа—е проявляется в области 8,46...8,74 м. д.; у кислот VIа—е он смещается на 0,14...0,52 м. д. в сильное поле.

Таким образом, на основе 5-гидрокси-7-карбометокси-3',4'-этилендиоксиизофлавона получены производные, включающие остаток аминокислоты, которые могут представить практический интерес при разработке новых лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Однородность синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Элюенты смесь хлороформ—метанол, 9 : 1, и *n*-бутанол—уксусная кислота—вода, 4 : 1 : 1. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-*d*₆. Характеристики соединений II—VII приведены в табл. 1, данные спектров ПМР — в табл. 2.

Метилловый эфир (5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7)оксиуксусной кислоты (II). К раствору 30,4 г (0,097 моль) хромона в 100 мл ДМФА добавляют 27,6 г (0,2 моль) растертого свежепрокаленного поташа и при перемешивании и нагревании (50...60 °С) по каплям

Соединение	Протоны остатка аминокислоты (А)*		Химические сдвиги, м. д., КССВ (δ), Гц	ОСН ₃
	NH, д, 1H	N—CH, м, 1H		
II	—	—	—	3,73
III	—	—	—	—
IV	—	—	1,21; 1,68 (2 уш. с, CH ₂ —CH ₂)	—
VIa	8,61	4,35	1,33 (3H, д, CH ₃)	3,64
VIб	8,55	4,55	3,04 (2H, м, CH ₂); 7,21 (5H, с, C ₆ H ₅)	3,63
VIв	8,46	4,45	2,90 (2H, д, CH ₂); 6,62 (2H, д, $J = 8$ Гц, H _{аром}); 6,98 (2H, д, $J = 8$ Гц, H _{аром}); 9,20 (1H, уш. с, OH)	3,62
VIг	8,46	4,62	3,23 (2H, д, CH ₂); 7,55 (1H, д. д, H _{аром}); 7,33 (1H, д. д, H _{аром})* ²	3,63
VIд	8,57	4,62	3,23 (2H, д, CH ₂); 7,54 (1H, д. д, H _{аром}); 7,34 (1H, д. д, H _{аром})* ²	3,61
VIе	8,74	4,59	3,12 (2H, д, CH ₂); 7,95 (1H, с, H _{аром}); 8,45 (1H, с, H _{аром})	3,65
VIж	—	—	1,93 (4H, м, 2CH ₂); 3,56 (2H, м, CH ₂); 3,75 (1H, м, CH)	3,61
VIз	—	—	1,93 (4H, м, 2CH ₂); 3,56 (2H, м, CH ₂); 3,75 (1H, д, CH)	3,61
VIa	8,47	4,35	1,34 (3H, д, CH ₃)	—
VIIб	8,14	4,43	3,06 (2H, м, CH ₂); 7,17 (5H, с, C ₆ H ₅)	—
VIIв	8,39	4,41	2,95 (2H, д, CH ₂); 6,60 (2H, д, $J = 8$ Гц, H _{аром}); 6,97 (2H, д, $J = 8$ Гц, H _{аром})	—
VIIг	8,30	4,62	3,24 (2H, д, CH ₂); 7,57 (1H, д. д, H _{аром}); 7,34 (1H, д. д, H _{аром})* ²	—
VIIд	8,29	4,60	3,24 (2H, д, CH ₂ O); 7,56 (1H, д. д, H _{аром}); 7,34 (1H, д. д, H _{аром})* ²	—
VIIе	8,52	4,50	3,02 (2H, д, CH ₂); 7,95 (1H, с, H _{аром}); 8,40 (1H, с, H _{аром})	—
VIIж	—	—	2,00 (4H, м, 2CH ₂); 3,65 (2H, м, CH ₂); 4,65 (1H, д, CH)	—

* В случае соединения IV протоны остатка сукцинимиды.

добавляют 9,5 мл (0,1 моль) метилового эфира бромуксусной кислоты. Через 30 мин реакционную смесь охлаждают, выливают в 1 л воды, осадок продукта II отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

5-Гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиуксусная кислота (III). Раствор 11,52 г (0,03 моль) эфира II в смеси 50 мл уксусной и 15 мл серной кислот кипятят до исчезновения исходного соединения по ТСХ. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся продукт III отфильтровывают и промывают водой. Маточный раствор разбавляют водой, отфильтровывают продукт III, объединяют его с промытой водой порцией и перекристаллизовывают из ДМФА.

Сукцинимидный эфир (5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7)оксиуксусной кислоты (IV). К охлажденному до 0 °С раствору 9,25 г (0,025 моль) кислоты III в 160 мл ДМФА добавляют 3,12 г (0,027 моль) оксисукцинимиды, полученную смесь выдерживают 1 ч при -10 °С, добавляют к ней 5,56 г (0,027 моль) дициклогексилкарбодимиды и перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают дициклогексилмочевину, растворитель упаривают в вакууме при нагревании не выше 40 °С. Остаток доводят до кипения в 100 мл 2-пропанола, охлаждают и отфильтровывают продукт IV.

Метилловые эфиры N-(5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиацетил)аминокислот (VIa—з). К раствору 5 ммоль гидрохлорида метилового эфира аминокислоты Va—з при охлаждении и перемешивании добавляют 0,7 мл (6 ммоль) N-метилморфолина. Через 20 мин добавляют 1,87 г (4 ммоль) сукцинимидного эфира IV, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 5 ч, далее выдерживают при той же температуре ~16 ч, выливают в смесь 50 мл 1 н. H₂SO₄ и 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, растворяют в 50 мл этилацетата или

дихлорметана, раствор промывают 1 н. H_2SO_4 (2×50 мл), 5% Na_2CO_3 , водой, сушат Na_2SO_4 . Далее растворитель упаривают в вакууме, остаток доводят до кипения в 2-пропанол, охлаждают и отфильтровывают продукт VI.

N-(5-Гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиацетил)аминокислоты (VIIa—з).
Кипятят 2 ммоль метилового эфира VI в смеси 30 мл ацетона и 20 мл 5% Na_2CO_3 до исчезновения исходного соединения по ТСХ (1...6 ч). Ацетон упаривают в вакууме, остаток разбавляют водой, подкисляют 1 н. H_2SO_4 и отфильтровывают продукт VII.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Komatsu M., Yokoi I., Shirataki V.* // *Yakugaku Zasshi.* — 1976. — Vol. 96, N 2. — P. 254; С. А. — 1976. — Vol. 84. — 147717.
2. *Хиля В. П., Айтмамбетов А.* // *Химия природн. соед.* — 1994. — № 3. — С: 343.
3. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Бабичев Ф. С.* // *ХГС.* — 1976. — № 11. — С. 1474.
4. *Гершкович А. А., Кибирев В. К.* // *Химический синтез пептидов.* — Киев: Наукова думка, 1992. — С. 70.

*Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252033, Украина*

Поступило в редакцию 19.06.97

*Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины, Киев 253660*
