

В. В. Ищенко, Е. И. Носиченко, О. Т. Фальковская,
В. П. Хиля

ДИОКСАНОВЫЕ АНАЛОГИ СОЛЕЙ ФЛАВИЛИЯ

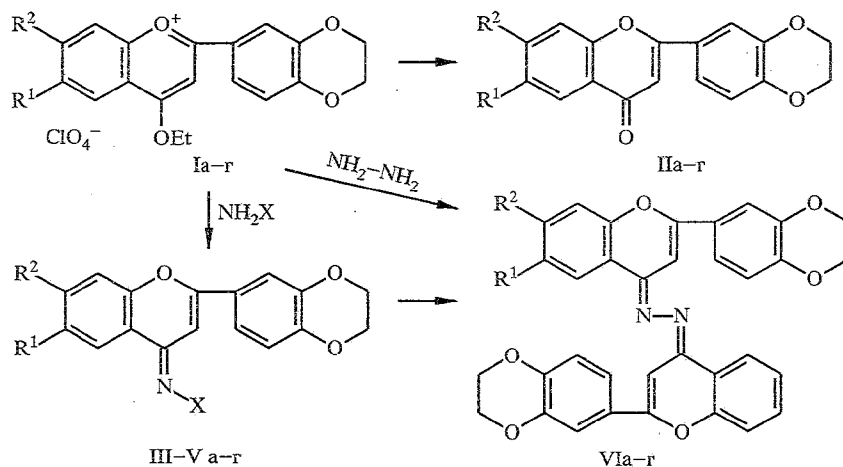
Синтезированы бенздиоксановые производные солей 1-бензопирилия. Исследовано их взаимодействие с нуклеофилами.

Соли флавилия (2-фенил-1-бензопирилия), несмотря на широкий спектр их биологического воздействия на живые организмы и достаточную распространенность в виде антоцианов во многих видах растений, исследованы недостаточно, хотя именно соли 1-бензопирилия, в отличие от солей 2-бензопирилия, существенно отличаются по своим свойствам от моноциклических пирилиевых солей. Особенно интересны в этом плане их кислородсодержащие гетероаналоги. Поскольку бенздиоксан и его производные известны еще с прошлого века и имеются данные об их высокой биологической активности [1], естествен интерес к бенздиоксановым аналогам солей 1-бензопирилия. Ранее диоксановые аналоги солей флавилия I вообще синтезированы не были.

Бензопирилиевые соли можно получить исходя из халконов или, минуя стадию выделения халконов, непосредственно из ацетофенонов, альдегидов и *o*-муравьиного эфира [2, 3]. И тот и другой методы применительно к синтезу бенздиоксановых аналогов солей 1-бензопирилия обладают рядом недостатков: перхлораты 2-(1,4-бенздиоксан-6-ил)-4-этоксихромилия I, полученные из халконов, трудно выделяются и содержат большое количество примесей. После некоторой доработки для получения бенздиоксановых аналогов солей 1-бензопирилия нами был использован метод получения солей 1-бензопирилия из 2-гидроксиацетофенонов.

В пользу образования перхлоратов 2-(1,4-бенздиоксан-6-ил)-4-этоксихромилия Ia—д свидетельствуют данные ИК спектров (наблюдаются полосы поглощения, соответствующие симметричным и асимметричным колебаниям пирилиевого цикла в области 1590...1510 см⁻¹ и поглощению перхлорат-ани-

Схема



I—VI a R¹ = H, R² = H; б R¹ = H, R² = CH₃, в R¹ = H, R² = OCH₃, г R¹ = F, R² = H; R¹ = CH₃, R² = H;
III X = OH; IV X = Ph; V X = NPh

она — 1080...1100 см⁻¹) и сигналы в спектрах ПМР (протоны этоксильной группы 1,58 м. д. и 4,9 м. д.; синглет метиленовых групп диоксанового кольца 4,5 м. д.). Для сигналов протонов хромонового ядра 5-Н и 3-Н характерен сдвиг в слабое поле по сравнению с сигналами этих же протонов соответствующих флавонов. Полученные соли 1-бензопирилия чрезвычайно легко вступают в реакцию с нуклеофилами (схема). Так, перхлораты 2-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-этоксихромилия даже при регистрации спектров ПМР в дейтерированном ДМСО реагировали со следами воды, находившейся в растворителе, и уже после кипячения в ДМСО на протяжении двух минут спектры ПМР солей полностью соответствовали спектрам флавонов Па—д. Соединения Па—д образуются и при взаимодействии солей 1-бензопирилия Ia—д с водными растворами аммиака, щелочи, с пиперидином. Их физико-химические характеристики полностью совпадали с характеристиками флавонов, синтезированных другими методами [4]. Как видим, поведение бензодиоксановых аналогов солей 1-бензопирилия в реакциях с названными выше нуклеофилами не отличается от поведения солей 1-бензопирилия с другими заместителями, т. е. на результат этих реакций бензодиоксановый заместитель не оказывает заметного влияния.

Известно [5, 6], что в результате реакций солей 1-бензопирилия с N-содержащими нуклеофилами в конечном итоге образуются продукты рециклизации, т. е. происходит разрушение пиринового цикла. Несколько иначе реагируют с такими нуклеофилами бензодиоксановые аналоги солей 1-бензопирилия Ia—д. С анилином, фенилгидразином, гидроксиламином

Физико-химические характеристики соединений I—VI

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Характерные сигналы в спектре ПМР (δ, м. д., J, Гц)*	Выход, %
Ia	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₈	175...176	7,75 (1H, с, 3-H); 8,3 (1H, д, 5-H), J = 9	54
Iб	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₈	232...233	7,73 (1H, с, 3-H); 8,3 (1H, д, 5-H), J = 8; 2,74 (3H, с, 5-CH ₃)	38
Iв	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₉	223...225	7,66 (1H, с, 3-H); 8,32 (1H, д, 5-H), J = 9,5; 4,53 (3H, с, 7-OCH ₃)	44
Iг	C ₁₉ H ₁₆ FClO ₈	211...213	7,81 (1H, с, 3-H); 8,13 (1H, д, 5-H), J = 4	57
Id	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₈	241...243	7,75 (1H, с, 3-H); 8,21 (1H, д, 5-H); 2,67 (1H, с, 6-CH ₃)	68
IIIa	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	223...224	7,25 (1H, с, 3-H); 7,85 (1H, д, 5-H), J = 7; 10,6 (1H, с, OH—N)	80
IIIг	C ₁₇ H ₁₂ FNO ₄	239...240	7,26 (1H, с, 3-H); 7,6 (1H, д, д, 5-H), J _o = 10, J _M = 3; 11 (1H, с, OH—N)	82
IVa	C ₂₃ H ₁₇ NO ₃	252...253	7,2 (1H, с, 3-H); 8,7 (1H, д, 5-H), J = 8	82
IVб	C ₂₄ H ₁₉ NO ₃	258...259,5	7,15 (1H, с, 3-H); 8,57 (1H, д, 5-H), J = 8,5	81
IVг	C ₂₃ H ₁₆ NO ₃	181...182	7,23 (1H, с, 3-H); 8,52 (1H, д, д, 5-H), J _o = 9, J _M = 3	83
Va	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	212...214	7,47 (1H, с, 3-H); 8,3 (1H, д, 5-H), J = 8	99
Vб	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	213...214,5	7,5 (1H, с, 3-H); 8,24 (1H, д, 5-H), J = 8; 2,49 (3H, с, 7-CH ₃)	97
Vд	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	216...218	7,61 (1H, с, 3-H); 8,11 (1H, с, 5-H); 2,43 (3H, с, 6-CH ₃)	99
VIг	C ₃₄ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₆	>350	Не противоречит предполагаемой структуре	70

* Спектры ПМР соединений Ia—д регистрировали в CF₃COOD, остальные — в ДМСО-D₆.

образуются соответственно 4-фенилиминохромоны IVa—г, 4-фенилгидразоны Va,б,д и оксимы IIIa,г. Все эти соединения давали отрицательную реакцию со спиртовым раствором хлорного железа, не растворялись в 2N растворе щелочи и соды ни на холоду, ни при нагревании, что в свою очередь свидетельствует о сохранении пирронового цикла и об отсутствии продуктов рециклизации, имеющих гидроксильную группу. В ИК спектрах этих производных наблюдается полоса валентных колебаний связи C=N в области 1610...1640 см⁻¹. Сигнал протона 5-H в спектрах ПМР под влиянием неподеленной электронной пары атома азота смещается в слабое по сравнению со спектром флавона поле (табл.).

При взаимодействии 4-этоксихромилиевых солей с гидразином получают хромоназины. Отсутствие в ИК спектрах характеричной полосы поглощения гидроксильной группы, наличие полосы поглощения валентных колебаний группы C=N при 1615...1630 см⁻¹, а также данные элементного анализа подтверждают предполагаемую структуру. Не наблюдается противоречий с ней и в спектрах ПМР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam SP-300 в таблетках с KBr. Спектры ПМР регистрировали на Фурье-спектрометре Bruker WP-100 с TMS в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах бензол—этанол, 9 : 1, и хлороформ—метанол, 85 : 15.

Данные элементного анализа на С, Н для вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

Перхлораты 2-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-этоксихромилия (Ia—д). К раствору 0,27 г (2 ммоль) соответствующего *о*-оксиацетофенона в 8,3 мл (2 ммоль) *орто*-муравьиного эфира прибавляют 0,98 г (6 ммоль) 1,4-бензодиоксан-6-карбальдегида. После растворения компонентов приливают по каплям 0,11 мл (2 ммоль) 70% раствора хлорной кислоты. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 24...50 ч, выпавший осадок отфильтровывают и промывают этиловым спиртом. Перекристаллизовывают продукты из уксусной кислоты.

Оксимы 2-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-хромона (IIIa,г). Смесь 6 ммоль перхлоратов хромилия Ia,г и 1,25 г (18 ммоль) соляно-кислого гидроксилamina в 12 мл сухого пиридина нагревают при температуре 110...115 °С ~12 ч. Выливают реакционную смесь в воду, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

2-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)-4-фенилимины хромонов (IVa,б,г). Кипятят 0,41 г (1 ммоль) перхлоратов хромилия I и 0,19 мл (2 ммоль) анилина 2 ч в 15 мл уксусной кислоты. После охлаждения продукт высаживают эфиром. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты (предварительно прокипятив в 2-пропанол).

Фенилгидразоны 2-(1,4-бензодиоксан-6-ил)хромонов (Va,б,д). Кипятят 0,41 г (1 ммоль) перхлоратов хромилия I и 0,2 мл (2 ммоль) фенилгидразина 2 ч в 15 мл уксусной кислоты. После охлаждения продукт выделяют с помощью эфира. Осадок отфильтровывают, кипятят в 2-пропанол для удаления примесей. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

Хромоназин VIг. Кипятят 0,82 г (2 ммоль) перхлората Iг и 0,2 мл (4 ммоль) гидразингидрата в 15 мл уксусной кислоты 40...50 ч (контроль ТСХ). Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из ДМФА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fearneau E., Maderni P., De Lestrangle Mme, Y. // J. Pharm. Chem. — 1933. — N 18. — P. 185.
2. Дорофеенко Г. Н., Ткаченко В. В., Межеричкий В. В. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12. — С. 432.
3. Дорофеенко Г. Н., Ткаченко В. В. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7. — С. 2633.
4. Хила В. П., Айтмамбетов А., Туров А. В., Корнилов А. М., Литкеи Д., Патонай Т. // ХГС. — 1986. — № 2. — С. 192.
5. Дорофеенко Г. Н., Межеричкий В. В., Лопатина Н. А. // ХГС. — 1971. — № 8. — С. 1112.
6. Дорофеенко Г. Н., Ткаченко В. В., Межеричкий В. В. // ХГС. — 1975. — № 4. — С. 465.