



УДК 547.814.1.057

© 1991 г.

А. С. Огородничук, С. А. Васильев\*, И. Н. Лехан\*,  
В. П. Хилл\*, В. В. Шилин

### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-ФТОРФЕНОКСИ-7-О-АМИНОАЦИЛХРОМОНОВ

Институт биоорганической химии и нефтехимии АН УССР, Киев;

\*Химический факультет Киевского государственного университета им. Т. Г. Шевченко

Развитие исследований по изысканию новых биологически активных веществ в ряду флавоноидов, содержащих различные фармакофорные группы, побудило нас модифицировать молекулы флавоноидов веществами пептидной природы. Такого рода соединения являются интересными интермедиатами, способными моделировать возможные связи аминокислот в организме с углеводами, флавоноидами и другими биоактивными молекулами.

С целью изучения биологической активности замещенных фторсодержащих 3-феноксихромонов и выявления среди них соединений, обладающих комплексом биологических свойств, нами впервые осуществлен направленный синтез их аминокислотных производных (I)—(XII).

Аминные функции глицина, аланина и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты блокировали *трет*-бутилоксикарбонильной, а лизина — бензилоксикарбонильной группировками [1, 2]. Защищенные аминокислоты вводили в реакцию с ДСС, при этом образовывались их симметричные ангидриды, которые конденсировали с 3-фторфенокси-7-гидроксихромоном [3] в присутствии 4-диметиламинопиридина в тетрагидрофуране при охлаждении в течение суток. В результате с удовлетворительными выходами получали бесцветные высокоплавкие кристаллические соединения (I)—(VI).

Снятие N-концевых защитных групп проводили ацидолизом. Таким образом получали бесцветные кристаллические хлор- или бромгидраты аминокислотных производных (VII)—(XII), хорошо растворимые в воде.

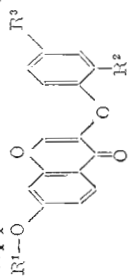
Выходы, физические константы и данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии 7-О-аминоацилхромонов (I)—(XII) приведены в таблице. Их строение подтверждено также данными элементного анализа. Снятие N-концевой защиты и образование галогенгидратов подтверждается исчезновением соответствующих сигналов в области 1,4—1,5 м. д. и слабopольным сдвигом протонов аминoгруппы.

Характерное изменение угла вращения ( $[\alpha]_D^{20}$ ) производных L-ряда от отрицательных значений для соединений (I)—(V) до положительных для хромонов (VII)—(XI) согласуется с правилом оптического сдвига для природных аминокислот и может служить подтверждением конфигурации аминокислотных производных.

Изучение аналептического действия хромонов (I)—(XII) в дозе 10 мг/кг подтвердило их значительный эффект на модели нембуталового сна [4]. По силе оказываемого действия они превышали используемые для стимулирования центральной нервной системы коразол, кофеинбензоат натрия и бемеград.

Таким образом, при низкой острой токсичности соединений (I)—(XII) ( $\text{LD}_{50}$  для крыс выше 3000 мг/кг, внутрибрюшинно) представляется возможным создание на их основе новых лекарственных средств.

Свойства 3-фторфенокси-7-О-аминоацилхромонб



Данные ПМР-спектров \*, СХР-200, 6, м.д. (КССВ, Г.О (внутренний стандарт — Me<sub>2</sub>Si)

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	t, мин, °	Брутто-формула	прогоны хромонового цикла						аминосислотногo фрагмента												
							5-Н, дл			6-Н, дл			H <sup>8</sup>			H-N			H-C			CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cbz	Вос
							5-Н, дл	6-Н, дл	H <sup>8</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>	H <sup>6</sup>	H <sup>7</sup>	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>					
I	Вос-Ala	F	H	83,0	134	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>7</sub>	7,93 (8,8; 2,0)	8,24 (9,0; 2,0)	7,14 (7,13; 2,0)	7,31 (7,31; 2,0)	7,0 м	5,0	4,5 кв (7,46)	—	1,51 д (7,2)	—	—	—	1,41						
II	Вос-Ala	H	F	80,0	138	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>7</sub>	7,97 (8,8; 2,0)	8,23 (8,8; 2,0)	7,13 (8,8; 2,0)	7,31 (2,0)	6,93 м	4,99	4,49 кв (7,46)	—	1,52 д (7,2)	—	—	—	1,41						
III	Cbz-Lys(Cbz)	F	H	70,0	127	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	7,96 (8,8; 2,0)	8,20 (8,8; 2,0)	6,98 м	—	—	5,51	4,51 кв (7,38)	3,18 м; 4,9 м;	—	—	7,2 м	—	—						
IV	Cbz-Lys(Cbz)	H	F	75,0	145	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	8,0	8,27 (8,8; 2,0)	6,97 м	—	—	4,78	4,55 м; 4,56 м;	1,49 м;	—	—	—	—	—						
V	Вос-Abu	F	H	85,0	128	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FNO <sub>7</sub>	7,98 (9,0; 2,0)	8,22 (8,8; 2,0)	7,12 (8,8; 2,0)	7,29 (2,0)	—	6,99 м	5,10	3,21 к (6,6)	—	—	—	—	1,39						
VI	Вос-Gly	F	H	93,2	161	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>7</sub>	7,98	8,24 (8,8; 2,0)	7,14 (9,0; 2,0)	7,31 (2,0)	7,0 м	5,05	—	—	—	—	—	—	1,41						
VII	HCl-Ala	F	H	83,0	174	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FNO <sub>6</sub> ·HCl	8,85	8,19 (8,8; 2,0)	7,40 (9,0; 2,0)	7,74 (2,0)	7,07 м	8,75	4,5 кв (7,46)	—	1,60 д (7,2)	—	—	—	—						
VIII	HCl-Ala	H	F	90,0	164	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FNO <sub>6</sub> ·HCl	8,78	8,18 (8,8; 2,0)	7,40 (8,8; 2,0)	7,73 (2,0)	7,1 м	8,8	4,42 кв (7,46)	—	1,63 д (7,2)	—	—	—	—						
IX	2HBr-Lys	F	H	80,8	160	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·2HBr	8,86 (8,8; 2,0)	8,20 (8,8; 2,0)	7,45 м	—	—	8,7	4,4 м	2,9 м; 2,0 м;	—	—	—	—	—						
X	2HBr-Lys	H	F	85,0	196	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·2HBr	8,80 (8,8; 2,0)	8,19 (8,8; 2,0)	7,42 м	—	—	7,8	4,39 м	2,8 м; 1,97 м;	—	—	—	—	—						
XI	HCl-Abu	F	H	85,0	161	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>5</sub> ·HCl	8,83 (9,0; 2,0)	8,22 (8,8; 2,0)	7,75 (8,8; 2,0)	7,67 (2,0)	7,06 м	8,08	—	—	—	—	—	—	—						
XII	HCl-Gly	F	H	80,0	214	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FNO <sub>5</sub> ·HCl	8,84 (8,8; 2,0)	8,19 (9,0; 2,0)	7,39 (8,8; 2,0)	7,69 (2,0)	7,08 м	8,7	—	—	—	—	—	—	—						

\* Спектры соединений (I)-(VI) сняты в CDCl<sub>3</sub>, а соединений (VII)-(XII) — в DMSO-d<sub>6</sub>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гринштейн Дж., Виниц М.* Химия аминокислот и пептидов: Пер. с англ. М.: Мир, 1965. С. 391—403.
2. *Гершкович А. А., Киберев В. К.* Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев: Научная мысль, 1987. С. 96—124.
3. *Пивоваренко В. Г., Хила В. П., Васильев С. А.* // Химия природн. соедин. 1989. № 5. С. 639—643.
4. *Гацура В. В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Москва, 1974. С. 48.

Поступило в редакцию  
5.II.1991

A. S. OGORODNYCHUK, S. A. VASSILYEV \*, I. N. LEKHAN \*, V. P. KHILYA \*,  
V. V. SHILYN

### SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 3-FLUOROPHENOXY-7-O-AMINOACYLCHROMONES

*Institute of Bioorganic and Oil Chemistry, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev;*  
*\*Chemical Department, Shevchenko Kiev State University*

In search for new drugs in the flavonoid family, novel derivatives containing amino acid moieties have been synthesized. The structure of the modified chromones was confirmed by the PMR data. The compounds displayed a significant analeptic activity.