



УДК 547.972.35'565'118.5.057

ПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ФЛАВАНОНОВ

© 2001 г. Э. Е. Нифантьев[#], Т. С. Кухарева, М. П. Коротеев,
З. М. Дзгоева, Г. З. Казиев, Л. К. ВасянинаМосковский педагогический государственный университет,
119021, Москва, Несвижский пер., 3

Поступило в редакцию 12.03.2001 г. Принято к печати 22.03.2001 г.

Впервые осуществлено региоселективное фосфорилирование природного флаваноида дигидрокверцетина амидами фосфористой кислоты. Синтезированные соединения выделены в индивидуальном состоянии в виде тионфосфатов. Строение полученных соединений доказано с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P .

Ключевые слова: дигидрокверцетин, фосфорилирование, региоизбирательность; ЯМР-спектроскопия.

Флаваноны – распространенные полиатомные фенолы растительного происхождения, выполняющие важнейшие биологические функции [1]. Являясь эффективными биоантиоксидантами, они широко используются в медицине [2–4]. В настоящее время начаты работы по химической модификации флаваноидов с целью изменения их регуляторных функций [5].

К сожалению, работы по реконструкции флаваноидных систем вызвали затруднения, которые связаны с наличием в молекулах этих веществ большого числа гидроксильных групп, а также с их склонностью к изомеризации в халконы. По этим причинам еще не удалось, в частности, осуществить направленное фосфорилирование таких полиолов.

Настоящим мы сообщаем о возможности фосфорилирования одного из важнейших флаванонов – 2,3-дигидрокверцетина. Положительные результаты получены при использовании амидов кислот трехвалентного фосфора, которые сегодня широко применяются в химии природных соединений [6]. Нами установлено, что пентаол (I) способен к региоизбирательному фосфорилированию в положении С7 при использовании мягких реагентов – диамидоэфиров фосфористой кислоты (II) (схема).

Амидофосфиты (III) без выделения превращались в тиоамидофосфаты (IV), которые выделены в индивидуальном виде. Их строение доказано методом ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H (250 МГц) и ^{31}P , ^{13}C (CDCl_3) и подтверждено данными элементного анализа.

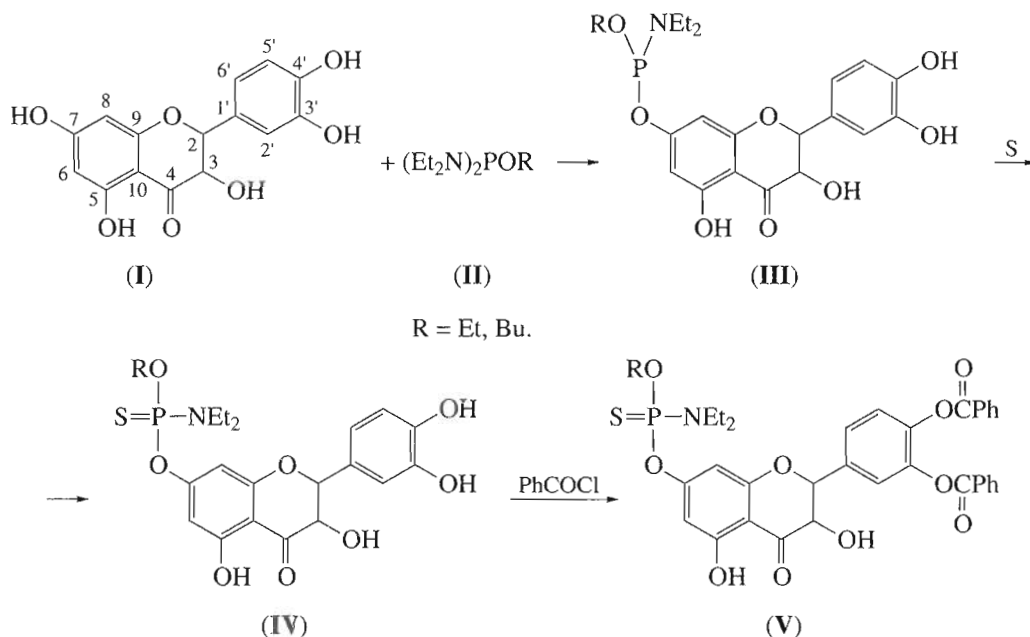
В спектре ^1H -ЯМР соединения (IV) в отличие от спектра исходного (I) отсутствует сигнал протона гидроксигруппы в положении 7. В спектре ^{13}C -ЯМР тионфосфата (IV) только С7 имеет КССВ $^2J_{\text{C,P}}$ 7.04 Гц, что однозначно указывает на местоположение фосфорсодержащей функции.

Исследуемые соединения (IV) проявляют важнейшие свойства полиатомных фенолов, например бензоилируются. При этом наибольшей реакционной способностью обладают 3',4'-гидроксигруппы и преимущественно образуется дибензоат (V).

7-(ДИЭТИЛАМИДО)-ЭТИЛТИОФОСФАТ
2,3-ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА (IV)

К раствору 0.5 г (1.64 ммоль) пентаола (I) в 10 мл абсолютного диоксана при охлаждении до 0–5°C и интенсивном перемешивании добавляли 0.36 г (1.64 ммоль) диамидоэфира (II) ($\text{R} = \text{Et}$) в 10 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 мин. ^{31}P -ЯМР, δ 144.6 м.д. (с); R_f 0.9 (силуфол UV 254, бензол–диоксан, 3 : 1, система А). Затем к реакционной массе добавили 0.05 г (1.64 ммоль) кристаллической серы и перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (0.060–0.200 мм) с использованием абсолютного бензола и системы бензол–диоксан, 1 : 1. Выход продукта 80%. Представляет собой светло-желтый порошок с т. пл. 67–68°C. ^{31}P -ЯМР, δ 70.3 м.д. (с); R_f 0.4 (А). Найдено, %: С 52.00; Н 5.65; N 2.71; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{NSP}$. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.38; N 2.89. ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.16 (т, 6H, CH_3 , 3J 7.14 Гц, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—N}$), 1.37 (т, 3H, CH_3 , 3J 6.60 Гц, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$), 3.33 (м, 4H, CH_2 , $^3J_{\text{P,H}}$ 13.75 Гц, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—N—P}$, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.20 Гц,

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 246-57-90; факс: (095) 246-77-66, e-mail: chemdept@mtu-net.ru).



CH₃-CH₂-N-P), 4.13 (м, 2H, CH₂, ³J_{P,H} 9.35 Гц, CH₃-CH₂-O-P, ³J_{H,H} 6.72 Гц, CH₃-CH₂-O-P), 4.48 (дд, НЗ, ³J_{3,2} 11.00 Гц, ³J_{3,C3-OH} 6.05 Гц), 4.97 (д, Н2, ³J_{2,3} 11.00 Гц), 5.70 (д, Н, С3-OH, ³J_{C3-OH,3} 6.05 Гц), 5.85 (д, Н8, ⁴J_{8,6} 2.20 Гц), 5.90 (д, Н6, ⁴J_{6,8} 2.20 Гц), 6.74 (с, 2H, Н5' + Н6'), 6.87 (с, Н2'), 8.92 (с, Н, С4'-OH), 8.96 (с, Н, С3'-OH), 11.88 (с, Н, С5-OH). Спектр ¹³С-ЯМР* (δ, м.д.): 83.1 (с, С2), 71.7 (с, С3), 197.1 (с, С4), 163.3 (с, С5), 96.1 (с, С6), 166.8 (д, С7, ²J_{C,P} 7.04 Гц), 95.1 (с, С8), 162.5 (с, С9), 100.6 (с, С10), 128.1 (с, С1'), 115.3 (с, С2'), 144.9 (с, С3'), 145.7 (с, С4'), 115.3 (с, С5'), 119.2 (с, С6'), 13.96 (с, CH₃, N-Et₂), 15.83 (с, CH₃, O-Et), 40.42 (д, CH₂, N-Et₂, ²J 4.68 Гц, CH₃-CH₂-N-P), 63.45 (д, CH₂, O-Et, ²J 5.08 Гц, CH₃-CH₂-O-P).

13.75 Гц, CH₃-CH₂-N-P, ³J_{H,H} 7.22 Гц, CH₃-CH₂-N-P), 4.13 (м, 2H, ³J_{P,H} 9.35 Гц, CH₃-CH₂-O-P, ³J_{H,H} 6.70 Гц, CH₃-CH₂-O-P), 4.55 (дд, НЗ, ³J_{3,2} 12.10 Гц, ³J_{3,C3-OH} 6.04 Гц), 5.20 (д, Н2, ³J_{2,3} 12.10 Гц), 5.70 (д, Н, С3-OH, ³J_{C3-OH,3} 6.04 Гц), 6.44 (с, Н8), 6.46 (с, Н6), 7.38 (т, 4H, Ph, J 1.65 Гц), 7.49 (д, Н5', ⁵J_{5,6} 8.25 Гц), 7.52 (т, 4H, Ph, J 1.65 Гц), 7.57 (д, Н6', ⁶J_{6,5} 8.25 Гц), 7.65 (с, Н2'), 8.07 (д, 2H, Ph, J 8.25 Гц), 11.13 (с, Н, С5-OH). Найдено, %: С 61.04; Н 5.01; N 1.99; C₃₅H₃₄O₁₀NSP. Вычислено, %: С 60.81; Н 4.92; N 2.03.

3',4'-ДИБЕНЗОИЛ-7-(ДИЭТИЛАМИДО)-
ЭТИЛТИОФOSFAT
2,3-ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

К раствору 1.64 ммоль продукта (IV) в 10 мл диоксана добавили при комнатной температуре и интенсивном перемешивании 3.29 ммоль хлористого бензоила и 3.29 ммоль триэтиламина. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием абсолютного бензола. Продукт представляет собой бесцветные кристаллы с т. пл. 62–64°C. Выход 50%. ³¹P-ЯМР, δ 70.26 м.д. (с); R_f 0.8 (А). ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1.16 (т, 6H, CH₃, ³J 7.14 Гц, CH₃-CH₂-N), 1.37 (т, 3H, CH₃, ³J 6.60 Гц, CH₃-CH₂-O), 3.33 (м, 4H, CH₂, ³J_{P,H}

*Отнесение сигналов в спектре проведено с использованием литературных данных [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запрометов М.Н. Фенольные соединения. Распространение, метаболизм и функции в растениях. М.: Наука, 1993. 272 с.
2. Теселкин Ю.О., Жамбалова В.А. // Биофизика. 1996. Т. 41. С. 620–624.
3. Leljo M.T., Baske A., Hirando R., Moscatiella V. // Fitoterapia. 2000. V. 71. P. 101–107.
4. Devi M.A., Das N.P. // Cancer Lett. 1993. V. 69. P. 191–196.
5. Wei Y., Zhao X., Kariga Y., Fakata H., Uchida A. // Cancer Rev. 1994. V. 54. P. 4952–4957.
6. Нифантьев Э.Е., Грачев М.К., Бурмистров С.Ю. // Chem. Rev. 2000. V. 100. P. 3755–3799.
7. Wagner H., Chari V.M., Sonnenbichler J. // Tetrahedron. 1976. V. 32. P. 1799–1803.

First Representatives of Phosphorylated Flavanones

**E. E. Nifantsev, T. S. Kukhareva, M. P. Koroteev,
Z. M. Dzgoeva, G. Z. Kaziev, and L. K. Vasyanina**

e-mail: chemdept@mtu-net.ru

Moscow State Pedagogical University, Department of Chemistry, Nesvizhskii per. 3, Moscow, 119021 Russia

The natural flavanoid dihydroquercetin was for the first time regioselectively phosphorylated using phosphoramidites. The resulting compounds were isolated in a homogeneous state as phosphorothioates. The structure of the compounds was confirmed by ^1H , ^{13}C , and ^{31}P NMR spectroscopy. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2001, vol. 27, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: dihydroquercetin, NMR spectroscopy, phosphorylation, regioselectivity