Синтез на структурни аналози на аурони

Маргарита Филипова, Рени Андросик, Магдалена Огнянова

Synthesis of Structural analogues of Aurones*: The aurones are a class of organic compounds derived from chalcones flavonoids to the famili compounds. Natural and synthetic compounds have proven broad spectrum of biological capabilities and applications in pharmacology and medicine.*

Key words: *aurones, analogues,synthesis structural revision, flavones.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Ауроните [2 – бензил дибензофуран – 3 (2H) – OH] са естествено срещащи се жълти, оранжеви или оранжево – червени пигменти в растенията.

Слабо разпространени в природата, ауроните са едни от всички видове флаваноиди, които са малко изследвани и проучени.

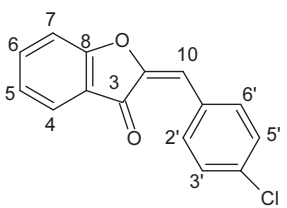
Получават се по два основни метода:

-кондензация между бензофурани и бензалдехиди в присъствието на киселинни или основни реактиви или неутрален двуалуминиев триоксид;

-от оксидативната циклизация на 2 – хидроксихалкон.

Повечето методи за синтез на аурони съдържат известни ограничения, вследствие на което не могат да се включат няколко функционални групи едновременно в молекулата. [5]

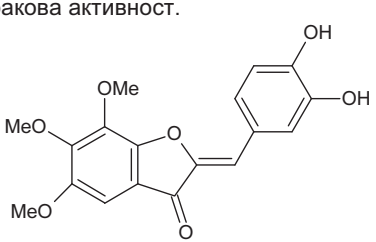
Единственият аурон, изолиран от морски източник - кафяво водорасло (Sp. autoglossum) е охарактеризиран структурно (фиг. 1) [4] въз основа на ^{1}H и ^{13}C – ЯМР спектрални данни. Стереохимията за него е определена като Z, въз основа на изчисляване на топлинната енергия за формации на Z, както и на E изомери от AM 1 (модел на Остин 1) [2].



Фиг. 1 Структура на (E) – 4 – хлороаурон

Наличието на халогенни атоми като заместители е уникално за морските водорасли, но е изключителна рядкост за съединенията, получени от сухоземни източници.

Естествено срещани са аурони (фиг. 2) [1] изолирани от Uvaria hamiltonii. Те са изследвани за противоракова активност.



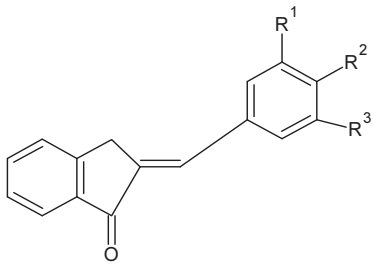
ИЗЛОЖЕНИЕ

Синтез на аурон

Към 319 mg (0,001 mol) разтвор на живачен ацетат в 10ml пиридин се прибавя 0,001 mol халкон при стайна температура. Сместа се нагрява при кипене 1 час. След охлаждане, тя се излива в 50 ml студена вода. Сместа се подкислява с HCl 1 : 1 до pH = 1.

Получената утайка се филтрува, промива се с ледена вода. Суши се на въздух. Прекристализира се из хлороформ или метанол.

Д % = 71 % Т. т.154 – 5° C Rf = 0, 80



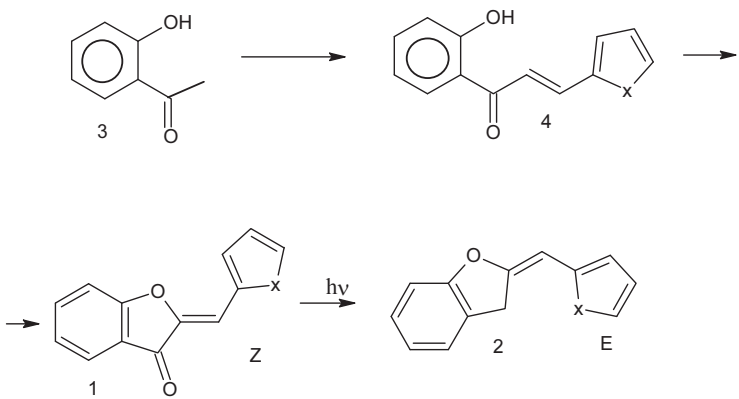
a) R^1 = H

b) R^2 = Cl; F; $N(CH_3)_2$; OCH_3

c) R^3 = OH; OCH_3

Фиг. 3 Структура на аурон

По посочената методика са синтезирани (фиг. 4) шест структурни аналога на аурони



x= NH_2; S; O

Фиг. 4 Синтез на аурон

E – ауроните се получават от Z – ауроните чрез фотоизомеризация и те имат антиоксидантни и антибактериални способности.[3]

Високодобивен синтез на аурони се получава с алуминиев оксид с леснодобивни бензофурани и арилалдехиди.

Стандартния синтез, който се прилага е хидроксилирани аурони чрез кондензация на подходящо заместения 3 (2H) – бензофуран (1) с арилалдехид (2) в горещо алкохолна (киселинна или основна) среда.

Получен е аурон от бензофуран (1) с арилалдехид (2) с основен алуминиев триоксид. Тази реакция е с висок добив и бързо получаване на аурони (10 – 15 мин.) при меки условия. Реакцията е уникална с голямото разнообразие от функционални групи. Съединение като:

Z – 2 – [(4 – метоксикарбонилфенил) метилен] – 3 – (2H) – бензофуран е леснополучено, използвайки конвенционални процедури. Реакцията е достатъчно бърза, не се наблюдават нежелани странични процеси. Освен това, реакцията с алуминиев оксид води до образуване на Z – изомери, които са потвърдени от аналози на диагностични IR и C – NMR спектри.[4]

Синтезиран е и (2E) – 2 - (4 - methoxybenzylidene) – 1 - benzofuran – 3 (2H) - one. Неутралният алуминиев оксид се прибавя към разтвор на:

метил – 4 – формил – бензоат и 3 – (2H) – бензофуран, разтворени в минимално количество дихлорометан при стайна температура. Реакционната смес се разбърква с механична бъркалка. Продукта се извлича с дихлорометан. Ратворителя се изпарява под вакуум.

Полученият продукт има следи от бензилов алкохол и арилалдехид, който се отстранява чрез прекристализация с дихлорометан / метанол.

Метокси производните на 6 – хидрокси – 3 (2H) – бензофурани (R = OMe), с алуминиев оксид се получават при едновременно деалкилиране по време на кондензацията с бензалдехид. По този начин се получава директно съответния

6 – хидрокси – 2 – фенил – метилен – 3 (2H) – бензофуран, (R = OH).

Синтез на 2 – бензилиден – 3 (2H) – бензофуран – 3 – (аурон) се получава при окисление на 2' – хидроксихалкон с живак (II) ацетат.

Реакцията на 2' – хидроксихалкон с живак (II) ацетат в оцетна киселина дава предимно 2 – бензидилен – 3 (2H) – бензофуран – 3 (аурон) с 28 – 62 % добив, придружен с 5 – 21 % добив на флавони.

Оказва се, че 2' – хидроксихалконите са важни междинни продукти за синтез на аурони и позволяват получаването на различни продукти в съответствие с различните окислителни реагенти. Стандартен окислител е водородният пероксид. От друга страна, окислението на 2' – хидроксихалконите със селенов (IV) оксид, литиев хлорид, 2,3 – дихлоро – 5,6 – дициано – 1,4 – бензохинон (DDQ), нитрати, трихидриди, както и комбинация от никелов хлорид, цинков прах, калиев йодид, дават само флаваноиди.

Окисление на 2' – хидроксихалкон с оловен (II) ацетат или манганов (II) ацетат в оцетна киселина дава възможност за синтез на аурони, а при окисление с талиев (II) ацетат се получават различни продукти.

Така, че окислението на 2' – хидроксихалконите с метални ацетати позволява синтез на различни продукти в зависимост от метала.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Използвани са материали на фирмите Fluca, Merks, Aldrich

ИЧ – спектрите на синтезираните съединения, са снети в таблети с KBr на спектрометър Perkin Elmer – 1600.

Температурите на топене са определени на апарат SMP – 10.

Елементният анализ е определен на автоматичен анализатор Carlo Erba – 1106.

Чистотата на анализираните съединения е проверена чрез тънкослойна хроматография върху Kieselgel 60 F_{254} , 0,2 мм Merck.

За развиване на хроматограмите са използвани следните елуентни системи :

А) етилацетат: петролов = етер – 1:2

Б) толуен: ацетон – 5:1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получени са структурни аналози на аурони. Предстои да бъде изследвана корозионната им активност спрямо стомана в кисела среда и да бъде изпитана биологичната им активност и редица други техни свойства.

ЛИТЕРАТУРА:

[1] Cragg, G. M.; Newman,D, Y.;Yang, S. S. Y. Nat. Prod. 2006, 69, 488-498

[2] Dong, X., Fan, Y; Yu, L.; Hu, Y. Arch. Parm. Chem. Life Sci. 2007, 340, 372-376

[3] Lawrence, N. J; Mc Gown, A. T; Puchi, S. F. Jin, D. W. Sohn, Arct. Pharm. Res., 2007, 30 (11) 1359

[4] Venkateswarlu, S., Panchagnula, G. K.; Guraian,M. B.; Subbaraju, G. V. Terahedron 2005, -61, 3013- 3017

[5] Rajender S. Varma, M. Varma, Tetrahedron Letters, Vol.33, № 40, pp. 5937-5940, 1992

За контакти:

Доц. д-р Маргарита Филипова РУ "Ангел Кънчев" гр. Русе - 7017 ул.Студентска № 8 България E- mail: mfilipova@uni-ruse.bg

Гл. ас. Рени Раданова Андросик, РУ "Ангел Кънчев" – Филиал- Разград, гр.Разград- 7200 бул. Априлско въстание № 3 България
E- mail: androsik_va@yahoo.com

Докладът е рецензиран.