

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.638.1, 547.786.1
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-53-57>

Поступила в редакцию 20.03.2018
Received 20.03.2018

Д. П. Бойко, Д. С. Мартинкевич, В. А. Тарасевич

Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь,

СИНТЕЗ ХАЛКОНОВ С ИЗОКСАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ

Аннотация. Проведен синтез новых халконов с потенциальной биологической активностью, включающий реакции хлорметилирования, N-алкилирования, конденсацию Кляйзена–Шмидта. Полученные соединения содержат в своей структуре изоксазольный фрагмент.

Ключевые слова: халконы, α , β -ненасыщенный кетонный мостик, хлорметилирование, конденсация Кляйзена–Шмидта

Для цитирования. Бойко, Д. П. Синтез халконов с изоксазольным фрагментом / Д. П. Бойко, Д. С. Мартинкевич, В. А. Тарасевич // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 1. – С. 53–57. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-53-57>

D. P. Boiko, D. S. Martsinkevich, V. A. Tarasevich

Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

THE SYNTHESIS OF CHALCONES CONTAINING ISOXAZOLE MOIETY

Abstract. The synthesis of new chalcones with potential biological activity, including the reactions of chloromethylation, N-alkylation, Claisen-Schmidt condensation, was carried out. The compounds obtained contain an isoxazole moiety in their structure.

Keywords: chalcones, α , β -unsaturated ketone bridge, chloromethylation, Claisen-Schmidt condensation

For citation. Boiko D. P., Martsinkevich D. S., Tarasevich V. A. The synthesis of chalcones containing isoxazole moiety. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 1, pp. 53–57 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-53-57>

Получение новых биологически активных соединений и композиций на их основе в качестве потенциальных действующих веществ лекарственных препаратов и усилителей антимикробных средств – актуальное направление современной органической химии и фармакологии.

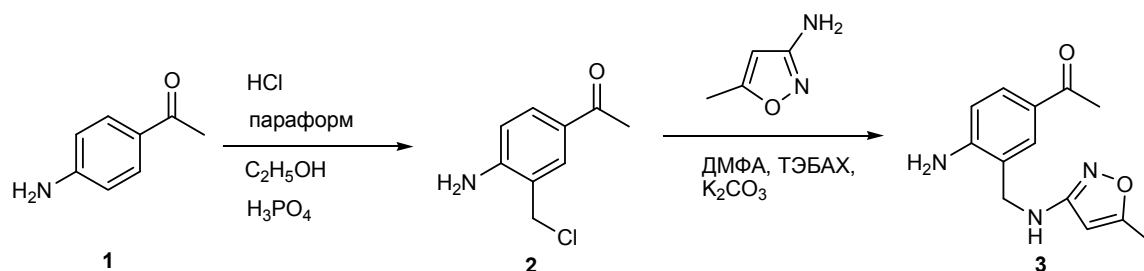
Халконы относятся к важной группе вторичных метаболитов, которые широко распространены в растительном мире. Их первичная структура включает два фенильных кольца соединенных α , β -ненасыщенным кетонным мостиком, который является ключевым компонентом, обуславливающим биологическую активность, и реакционным центром в синтезе различных гетероциклических соединений, включая флавоноиды [1], ауруны, пиразолины, пиримидины [2] и бензодиазепины [3]. Данный класс соединений обладает широким спектром фармакологической активности: противомикробной, противовоспалительной, болеутоляющей, противомаларийной, противоопухолевой, противовирусной, противотуберкулезной [4]. Производные халконов, в структуре которых имеются азотсодержащие гетероциклы, в последние годы вызвали повышенный интерес из-за доступности их синтеза. Ожидается, что эти продукты могут обладать новыми свойствами.

Цель работы – синтез новых производных халконов, содержащих фрагменты биологически активных аминов ряда изоксазола и установление их строения.

Синтез халконов проводили по схемам 1–5.

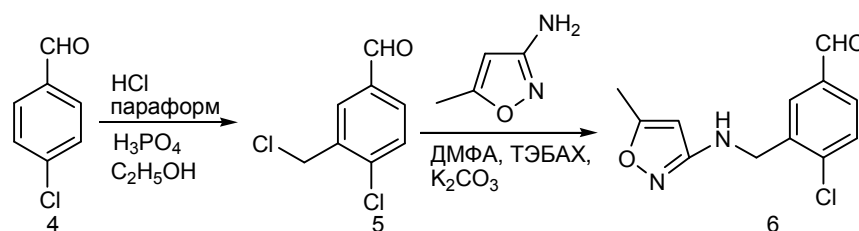
Ключевые промежуточные соединения были получены из 4-аминоацетофенона **1**. На первой стадии 4-аминоацетофенон подвергали реакции хлорметилирования по Блану [5] с образованием 4-амино-3-хлорметилацетофенона **2**. На второй стадии при взаимодействии хлорметильного производного **2** с 3-амино-5-метилизоксазолом был получен 1-(4-амино-3-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)фенил)-этанон **3** (схема 1). Выходы соединений **2** и **3** соответственно 60 и 40 %.

Схема 1



Для проведения конденсации Кляйзена–Шмидта был получен альдегид **6** хлорметилированием 4-хлорбензальдегида **4** по методике [5] с последующим взаимодействием хлорметильного производного **5** с 3-амино-5-метилизоксазолом (схема 2). Выход соединения **6** составил 39 %.

Схема 2



Халконы **7** и **8**, содержащие фрагменты изоксазола, синтезированы по методике [6] (схемы 3, 4) конденсацией продуктов **3** и **6** с соединениями **4** и **1** соответственно. Реакции проводили при комнатной температуре. Выходы халконов **7** и **8** составили 43 и 44 % соответственно.

Схема 3

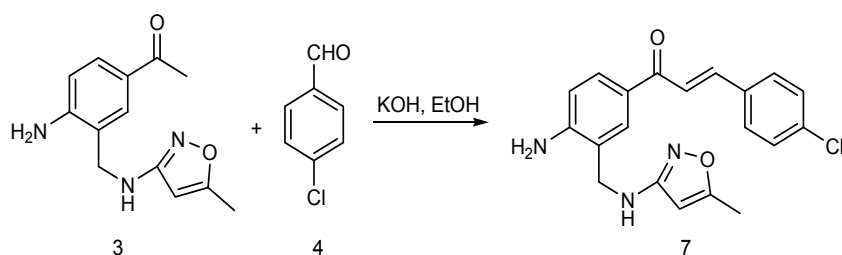
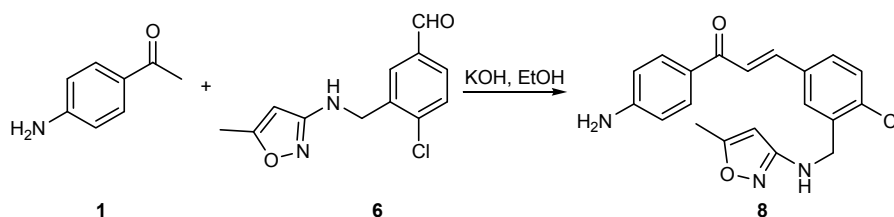
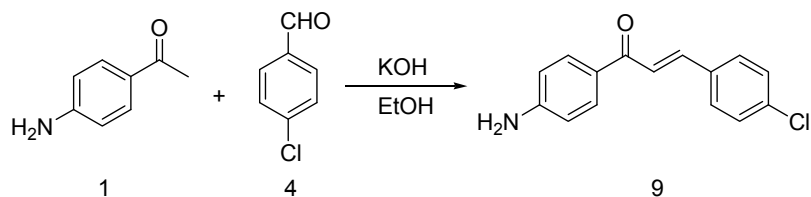


Схема 4



Для проведения биоиспытания в качестве стандарта был синтезирован (E)-1-(4-аминофенил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он **9** по методике, предложенной в работе [7] (схема 5). Исходные соединения **1** и **4** вступали в реакцию конденсации Кляйзена–Шмидта. Выход халкона **9** составил 43 %.

Схема 5



Таким образом, осуществлен синтез халконов, содержащих фрагмент изоксазола, из них (E)-1-(4-амино-3-((5-метилизоксазол-3-иламино)метил)фенил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он **7** и (E)-1-(4-аминофенил)-3-(4-хлор-3-((5-метилизоксазол-3-иламино)метил)фенил)проп-2-ен-1-он **8**, которые получены впервые. Строение синтезированных соединений установлено с применением спектроскопии ЯМР.

Экспериментальная часть. Используемые в работе реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч.д.а.». Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance – 500 в CDCl_3 , DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС, рабочая частота 500 МГц для ^1H и 125 МГц для ^{13}C . Температуры плавления соединений определяли на блоке Кофлера. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) в системе этилацетат : гексан=1:6.

4-Амино-3-хлорметилацетофенон 2. К раствору 4-аминоацетофенона **1** (2 г, 15 ммоль) в этаноле (23 мл) добавляли концентрированную HCl (36,5 мл), параформальдегид (0,6 г, 20 ммоль), ортофосфорную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при температуре 35 °С в течение 8 ч, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и перегоняли в вакууме. Полученный 4-амино-3-хлорметилацетофенон **2** (1,62 г, 60 %) использовали для следующего этапа синтеза без очистки. Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 (δ , м.д.): 2,55 с (3H, Me), 4,55 с (2H, CH_2), 4,9 с (2H, NH_2), 7,41–7,45 д (1H, CH), 7,6 с (1H, CH), 7,81–7,87 д (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 26,4 (Me), 58 (CH_2Cl), 66,5, 124,8, 127,5, 128,4, 196,5 (C=O).

1-(4-Амино-3-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)фенил)этанон 3. Смесь 3-амино-5-метилизоксазола (0,3 г, 3,06 ммоль), K_2CO_3 (0,5 г, 3,74 ммоль), 4-амино-3-хлорметилацетофенона **2** (0,5 г, 2,72 ммоль) в сухом диметилформамиде (9 мл) интенсивно перемешивали при температуре 90 °С в течение 8 ч. Смесь разбавляли хлороформом (50 мл) и экстрагировали дистиллированной водой (3×10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и перегоняли в вакууме. Выход 0,24 г (40 %). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 (δ , м.д.): 2,10–2,12 д (3H, Me), 2,73 с (3H, Me), 2,92 д (2H, CH_2NH), 3,12–3,17 м (1H, NH), 4,36 д (1H, CH), 4,4 с (2H, NH_2), 5,47 с (1H, CH), 7,3 с (1H, CH), 7,86 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 7,6 (Me), 12,0 (Me), 36 (CH_2NH), 94 (CH), 110,2 (CH), 126,6 ($\text{C}(\text{O})$), 129 (CH), 129,8 (CCH_2NH), 130,4 (CH), 131,8 (CNH_2), 162,3 (C=N), 163,5 (CO), 168,3 (C=O).

4-Хлор-3-хлорметилбензальдегид 5. Смесь 4-хлорбензальдегида **4** (2 г, 14,2 ммоль), параформа (1,14 г, 3,8 моль), HCl (10 мл), этанола (8 мл) и ортофосфорной кислоты (2 мл) интенсивно перемешивали в течение 8 ч. при 50 °С. После охлаждения удаляли водный слой, органический слой разбавляли хлороформом (20 мл), промывали 10 %-ным водным раствором NaOH и водой до нейтральной среды, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, продукт перекристаллизовывали из *n*-гексана. Выход 1,85 г, (69 %); т. пл. 62–64 °С. Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 (δ , м.д.): 4,78 с (2H, CH_2), 7,52 д (1H, CH), 7,81–7,84 м (2H, 2CH), 9,98 с (1H, C(O)H). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 61,7 (CH_2Cl), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 129,5 (CH), 131,6 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 134,7 ($\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$), 140,9 (C-Cl), 190,8 (C(O)H).

4-Хлор-3-((5-метилизоксазол-3-иламино)метил)бензальдегид 6. Смесь 3-амино-5-метилизоксазола (0,8 г, 8,16 ммоль), K_2CO_3 (1,5 г, 10,87 ммоль), 4-хлор-3-хлорметилбензальдегида **5** (1,5 г, 7,94 ммоль) в сухом диметилформамиде (25 мл) интенсивно перемешивали при температуре 90 °С в течение 8 ч. Смесь разбавляли хлороформом (100 мл) и экстрагировали дистиллированной водой (3×100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и перегоняли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из *n*-гексана. Выход 0,77 г (39 %). Спектр

ЯМР ^1H , CDCl_3 (δ , м.д.): 1,23 т (2H, CH_2NH), 2,44 с (3H, CH_3), 2,9 д (1H, NH), 6,09 с (1H, CH), 7,26с (1H, CH), 7,51–7,53 дд (1H, CH), 7,82–7,88 дд (1H, CH), 9,98 с (1H, C(O)H). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 13,02 (Me), 61,26 (CH_2NH), 96,58, 128,23, 129,46, 133,76 (C-CHO), 138,75 (C-Cl), 140,96 (C- CH_2), 163,89 (C=N), 190,90 (C(O)H).

(E)-1-(4-амино-3-((5-метилизоксазол-3-иламино)метил)фенил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она 7. К смеси 1-(4-амино-3-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)фенил)этанона **3** (0,2 г, 0,816 ммоль) и 4-хлорбензальдегида **4** (0,11г, 0,816 ммоль) в абсолютном этаноле (12 мл) добавляли KOH (0,2 г, 3,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную смесь разбавляли водой, нейтрализовали 10 %-ным раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель. Выход 0,12 г (43 %). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 (δ , м.д.): 1,25 м (2H, CH_2), 2,03 с (3H, CH_3), 2,29 с (1H, NH), 4,11–4,15 т (2H, NH), 4,66 д (1H, CH), 5,54 с (1H, CH), 6,08 д (1H, CH), 7,261с (1H, CH), 7,29–7,31д (2H, 2CH), 7,45д (2H, 2CH), 7,87д (2H, 2CH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 14,2 (CH_3), 60,6(CH_2NH), 94,4 (C=C-O), 96,6, 128,2, 128,4, 128,8, 129,4 (C=C), 130,8 (C=C), 163,9 (C-NH $_2$), 169,4 (C-O), 171,2 (C=O).

(E)-1-(4-аминофенил)-3-(4-хлор-3-((5-метилизоксазол-3-иламино)-метил)фенил)проп-2-ен-1-он 8. К смеси 4-хлор-3-((5-метилизоксазол-3-иламино)метил)бензальдегида **6** (0,77 г, 3,07 ммоль) и 4-аминоацетофенона **1** (0,41 г, 3,07 ммоль) в абсолютном этаноле (45 мл) добавляли KOH (0,77 г, 13,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную смесь разбавляли водой, нейтрализовали 10 %-ным раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель. Выход 0,5 г (44 %). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 (δ , м.д.): 2,28 с (3H, CH_3), 4,09–4,13 т (1H, NH), 4,66 д (2H, CH_2), 5,47 с (2H, NH $_2$), 5,53 с (1H, CH), 6,08–6,09 дд (2H, 2CH), 7,28–7,31 дд (2H, 2CH), 7,32–7,33 д (1H, CH), 7,39–7,46 дд (2H, 2CH), 7,51–7,52 д (1H, CH), 7,86–7,87 д (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 (δ , м.д.): 12,8 (CH_3), 60,4 (CH_2NH), 96,5 (C=C-O), 100,8, 128,1, 128,2, 128,3, 128,6 (C=C), 129,2, 129,4, 130,6 (C=C), 163,4 (C-NH $_2$), 163,8 (C-O), 171,1 (C=O).

(E)-1-(4-аминофенил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он 9. К смеси 4-хлорбензальдегида **4** (1,4 г, 9,96 ммоль) и 4-аминоацетофенона **1** (1 г, 7,41 ммоль) в абсолютном этаноле (40 мл) добавляли KOH (1,5 г, 26,8 ммоль). Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и этиловым спиртом. Перекристаллизовывали из этанола. Выход 0,824 г (43 %); т. пл. 174,8–178,3 °C. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 (δ , м.д.): 6,17 с (2H, NH $_2$), 6,60–6,62 дд (2H, 2CH), 7,47–7,48 дд (2H, 2CH), 7,54–7,57 дд (2H, 2CH), 7,62–7,63 дд (2H, 2CH), 7,73 д (1H, CH), 7,97 д (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 (δ , м.д.): 121,2, 122,7 (C=C), 128,8, 130,0, 130,1, 130,5, 134,4, 134,9 (C-Cl), 142,2 (C=C), 155,3 (C-NH $_2$), 187,8 (C=O).

Список использованных источников

1. Synthesis and PGE $_2$ inhibitory activity of 5,7-dihydroxyflavones and their *o*-methylated flavone analogs / T. T. Dao [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 345–350. <https://doi.org/10.1007/bf02976690>
2. Aitmambetov, A. Interaction of synthetic analogues of natural chalcones and flavones with guanidine / A. Aitmambetov, Z. Menlimuratova // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 175–176. <https://doi.org/10.1023/a:1023216600889>
3. Enantioselective synthesis of 2-substituted-1,5-benzodiazepines through Domino reaction of *o*-phenylenediamine and chalcone derivatives / X. Fu [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2011. – № 27. – P. 5233–5236. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100938>
4. Chalcone as a versatile moiety for diverse pharmacological activities / H. Prashar [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2012. – Vol. 3, № 7. – P. 1913–1927.
5. Fuson, R. C. Chloromethylation of aromatic compounds / R. C. Fuson, C. H. McKeever // Organic reactions. – JohnWiley&Sons, Inc., 2011. – P. 63–90. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or001.03>
6. Синтез и противомикробная активность халконов с бензотриазолилметильными и имидазолилметильными заместителями / Л. В. Тинь [и др.] // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50, № 12. – С. 1786–1793.
7. Cheng, M. A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations / M. Cheng, R. S. Li, G. Kenyon // Chinese Chemistry Letters. – 2000. – Vol. 11, № 10. – P. 851–854.

References

1. Dao T. T., Chi Y. S., Kim J., Kim H.P., Kim S., Park H. Synthesis and PGE₂ inhibitory activity of 5,7-dihydroxyflavones and their *o*-methylated flavone analogs. *Archives of Pharmacal Research*, 2003, vol. 26, no. 5, pp. 345–350. <https://doi.org/10.1007/bf02976690>
2. Aitmambetov A., Menlimuratova Z. Interaction of synthetic analogues of natural chalcones and flavones with guanidine. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 2, pp. 175–176. <https://doi.org/10.1023/a:1023216600889>
3. Fu X., Feng J., Dong Z., Lin L., Liu X., Feng X. Enantioselective synthesis of 2-substituted-1,5-benzodiazepines through Domino reaction of *o*-phenylenediamine and chalcone derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2011, no. 27, pp. 5233–5236. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100938>
4. Prashar H., Chawla A., Sharma A.K., Kharb R. Chalcone as a versatile moiety for diverse pharmacological activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2012, vol. 3, no. 7, pp. 1913–1927.
5. Fuson R. C., McKeever C.H. Chloromethylation of aromatic compounds. *Organic reactions*. JohnWiley&Sons, Inc., 2011, pp. 63–90. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or001.03>
6. Chinh L. V., Hung T. N., Nga N. T., Hang T. T. N., Mai T. T. N., Tarasevich V.A. Synthesis and antimicrobial activity of chalcones containing benzotriazolylmethyl and imidazolylmethyl substituents. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol. 50, no. 12, pp. 1767–1774. <https://doi.org/10.1134/s1070428014120094>
7. Cheng M. A., Li R. S., Kenyon G. A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations. *Chinese Chemistry Letters*, 2000, vol. 11, no. 10, pp. 851–854.

Информация об авторах

Бойко Дарья Павловна – мл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов, Национальная академия наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dashik92_1992@mail.ru

Мартинкевич Денис Сергеевич – стажер мл. науч. сотрудника, Институт химии новых материалов, Национальная академия наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: den13martinkevich@gmail.com

Тарасевич Владимир Александрович – д-р хим. наук, зав. лаб. полимерных биоактивных веществ, Институт химии новых материалов, Национальная академия наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tar@ichnm.basnet.by

Information about the authors

Daria P. Boiko – Junior Researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36; F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dashik92_1992@mail.ru

Denis S. Martinskevich – trainee of Junior Researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36; F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: den13martinkevich@gmail.com

Vladimir A. Tarasevich – D. Sc. (Chemistry), Head of the Laboratory of Polymer Bioactive Substances, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36; F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tar@ichnm.basnet.by