

ХИМИЯ
CHEMISTRYУДК 547.814.5
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-32-39>Поступило в редакцию 31.07.2024
Received 31.07.2024**Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов, В. И. Линник, академик Ф. А. Лахвич***Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь***СИНТЕЗ 2-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОИДОВ
С НЕАРОМАТИЧЕСКИМ ЦИКЛОМ А НА ОСНОВЕ
2-[2-(АРИЛ)АЦЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ
И АНГИДРИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Аннотация. Предложен простой и удобный метод синтеза 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А, заключающийся в ацилировании 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионон ангидридами карбоновых кислот и внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации образующихся при этом енолацилатов в присутствии основных агентов (триэтиламин, ацетат натрия, карбонат калия). 2-[2-(Арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы получены конденсацией 5-замещенных циклогексан-1,3-дионон с арилукусными кислотами под действием дициклогексилкарбодиимида и катализируемой 4-(диметиламинопипридином О–С-изомеризацией образующихся при этом О-ацилатов.

Ключевые слова: димедон, 5-мезитилциклогексан-1,3-дион, арилукусные кислоты, 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы, ангидриды карбоновых кислот, аналоги изофлавоноидов, химический синтез

Для цитирования. Синтез 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А на основе 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионон и ангидридов карбоновых кислот / Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов, В. И. Линник, Ф. А. Лахвич // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 1. – С. 32–39. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-32-39>

Felix S. Pashkovsky, Dmitry B. Rubinov, Vladislav I. Linnik, Academician Fedor A. Lakhvich*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***SYNTHESIS OF 2-ALKYL-SUBSTITUTED ISOFLAVONOID ANALOGUES
WITH NON-AROMATIC RING A ON THE BASIS OF 2-[2-(ARYL)ACETYL]CYCLOHEXANE-1,3-DIONES
AND CARBOXYLIC ACID ANHYDRIDES**

Abstract. A simple and convenient method for the synthesis of 2-alkyl-substituted analogues of isoflavonoids with non-aromatic ring A is proposed. The method consists of acylation of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones with carboxylic acid anhydrides followed by intramolecular aldol-crotonic condensation of the resulting enolacylates in the presence of basic agents (triethylamine, sodium acetate, potassium carbonate). 2-[2-(Aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones were obtained by condensation of 5-substituted cyclohexane-1,3-diones with arylacetic acids under the action of dicyclohexylcarbodiimide and 4-(dimethylamino)pyridine-catalyzed O–C isomerization of the resulting O-acylates.

Keywords: dimedone, 5-mesitylcyclohexane-1,3-dione, arylacetic acids, 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones, carboxylic acid anhydrides, isoflavonoid analogues, chemical synthesis

For citation. Pashkovsky F. S., Rubinov D. B., Linnik V. I., Lakhvich F. A. Synthesis of 2-alkyl-substituted isoflavonoid analogues with non-aromatic ring A on the basis of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones and carboxylic acid anhydrides. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 1, pp. 32–39 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-1-32-39>

Введение. Флавоноиды – вторичные метаболиты растений – представляют собой одну из обширнейших и важнейших групп природных полифенольных соединений вследствие повсеместного их распространения в растительном мире и широкого спектра их биологического дей-

ствия. Им присуща антиоксидантная, противоопухолевая, противовоспалительная, антибактериальная, противопаразитарная и противовирусная активность. Флавоноиды обладают кардио-защитным, нейропротекторным, гепатопротекторным, радиопротекторным, иммуномодулирующим, противодиабетическим и омолаживающим действием [1–4]. Комплекс флавоноидных соединений, включающих кверцетин, гесперидин и рутин, называемый витамином Р, используется при лечении заболеваний кровеносных сосудов, гипертонии, кори, скарлатины, сыпного тифа и т. д. Поэтому многие полезные и лечебные свойства растительных сборов и продуктов растительного происхождения обусловлены наличием в них флавоноидов.

К важнейшему и широко распространенному в природе классу биоактивных флавоноидов относятся соединения, содержащие в своей структуре хромановый скелет, в том числе производные флавона и изофлавона, отличающиеся друг от друга различным положением ароматического заместителя (цикла В) в пираноновом гетероциклическом фрагменте С (рис. 1).

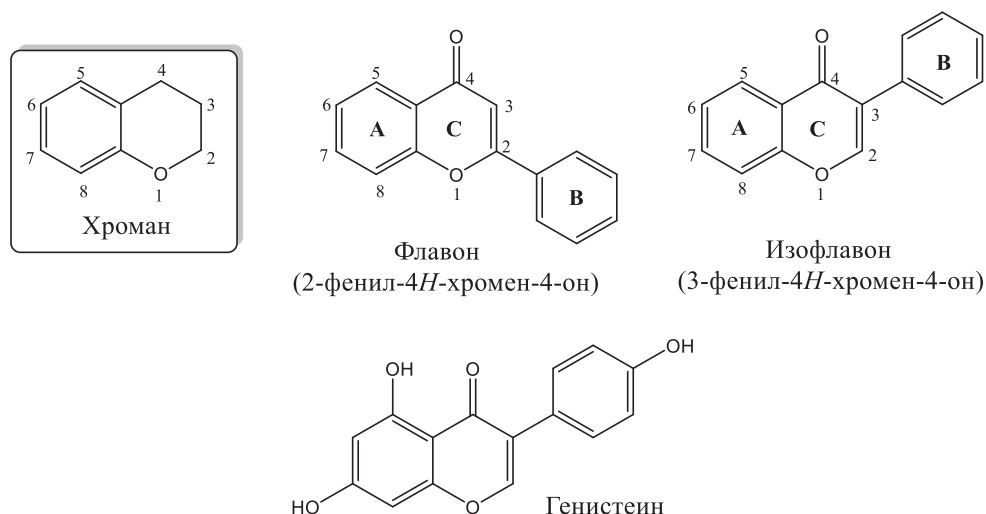


Рис. 1. Структура флавоноидов хроманового ряда
Fig. 1. Structure of flavonoids of the chroman series

Касательно изофлавоноидов следует особо отметить, что согласно данным эпидемиологических исследований, частое употребление в пищу богатых этими биоактивными веществами продуктов из сои и других растений семейства бобовых способствует более низкому риску развития гормонально-зависимых видов рака, таких как рак молочной железы и рак простаты [5; 6]. Изофлавоноиды защищают сердечно-сосудистую систему и способствуют укреплению костной ткани [7; 8], поэтому их относят к числу многообещающих кандидатов для лечения онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Изофлавоноиды относятся к фитоэстрогенам – вследствие их структурной близости к 17- β -эстрадиолу они оказывают свой биологический эффект через взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами. В связи с этим их рассматривают и в качестве перспективных средств лечения климактерического синдрома (синдрома менопаузы) [9; 10].

В последнее время значительные усилия исследователей направлены на поиск среди природных флавоноидов и их синтетических аналогов эффективных и безопасных средств лечения онкологических заболеваний. При этом среди изофлавоноидов особое внимание уделяют генистеину (рис. 1), обладающему высокой активностью против нескольких видов рака, таких как рак молочной железы, простаты, кишечника, печени и желудка за счет модификации им клеточного цикла, индукции апоптоза и антиангиогенного действия. В последнем случае это приводит к ограничению метастазирования. Примечательно, что генистеин продемонстрировал синергетический эффект с хорошо известными противоопухолевыми препаратами, такими как доксорубин, тамоксифен и доцетаксел, что указывает на возможное его применение в комбинированной терапии [11].

Недавно нами было показано, что аналоги флавоноидов и изофлавоноидов, имеющие неароматический характер цикла А, а также содержащие в своей структуре мезитиленовый фрагмент, проявляют заметную антипролиферативную активность в отношении ряда раковых клеточных линий [12; 13]. В продолжение исследований по синтезу аналогов флавоноидов и изофлавоноидов с потенциальной противоопухолевой активностью в настоящей работе нами предложен простой метод синтеза 2-алкиламещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А на основе 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов.

Результаты и их обсуждение. Исходные 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы (**3а–д**) были получены однореакторным синтезом, включающим конденсацию легкодоступных димедона (**1а**) и 5-мезитилциклогексан-1,3-диона (**1б**) с арилукусными кислотами (**2а–г**) под действием диметилциклогексилкарбодиимида (DCC) в присутствии триэтиламина с образованием в качестве промежуточных продуктов реакции О-ацилатов **I**, которые *in situ* претерпевают О–С-изомеризацию в присутствии 0,5 эквивалента 4-(диметиламино)пиридина (DMAP). Выход β-трикарбонильных соединений (**3а–д**) по указанному методу составил 64–92 %.

К настоящему времени описаны два метода синтеза изофлавонов с метильным заместителем в положении 2. Первый метод включает кипячение 1-(2,4-дигидроксифенил)-2-(4-хлорфенил)-этанона в избытке уксусного ангидрида и триэтиламина при 120–130 °С в отсутствие растворителя. При этом выход целевого 2-метилзамещенного изофлавона по этой методике составил 68 % [14]. Второй более мягкий метод заключается во взаимодействии *орто*-[2-(арил)ацетил]производных фенола, а также α-нафтола с уксусным ангидридом в тетрагидрофуране в присутствии гидроксида натрия [15]. Однако в этом случае не всегда образуются целевые хромоны.

β-Трикарбонильные соединения (**3а–д**) являются алифатическими аналогами *орто*-[2-(арил)ацетил]производных фенола. В связи с этим на первом этапе нами исследовано взаимодействие соединения (**3а**) с уксусным ангидридом в условиях, описанных в [14]. Показано, что вследствие жестких условий протекания реакции при взаимодействии этого соединения с избытком уксусного ангидрида и триэтиламина при 120–130 °С без растворителя выход целевого флавона (**4а**)

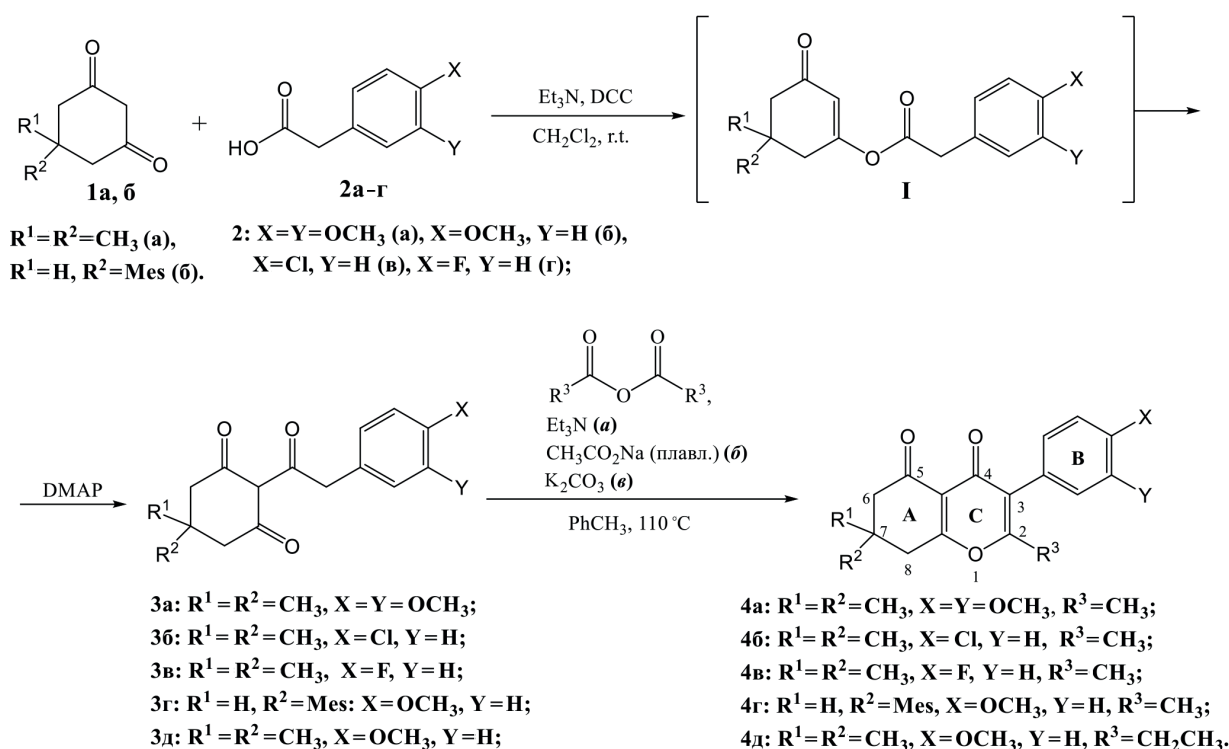


Рис. 2. Синтез 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов и 2-алкиламещенных аналогов изофлавоноидов на их основе

Fig. 2. Synthesis of 2-[2-(aryl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones and 2-alkyl-substituted isoflavonoid analogues on their basis

оказался крайне низким. Проведение же указанной реакции в кипящем толуоле позволило поднять выход соединения (**4а**) до 40 %. В то же время выход изофлавоноидных аналогов (**4б, в**) по этой методике составил 81 и 85 % соответственно. Кроме более мягких условий проведения синтеза указанный метод имеет то преимущество, что позволяет контролировать полноту протекания реакции хроматографическими методами.

Нами исследовано использование ацетата натрия и карбоната калия в качестве основных агентов, а также пропионового ангидрида в этой реакции. Показано, что при взаимодействии циклического β-трикарбонильного соединения (**3г**) с уксусным ангидридом в присутствии плавящего ацетата натрия в кипящем толуоле изофлавоноидный аналог (**4г**) с мезитильным заместителем в цикле А образуется с выходом 72 %. А при кипячении в толуоле смеси β-трикетона (**3д**) и пропионового ангидрида в присутствии карбоната калия аналог (**4д**) с этильным заместителем в положении 2 хроменонового скелета был получен с выходом 75 % (рис. 2).

Формирование гетероциклической системы С 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов в предлагаемом методе состоит в первоначальном О-ацилировании находящихся в енольной форме β-трикарбонильных соединений (**3а–д**) ангидридами карбоновых кислот с образованием в качестве промежуточных продуктов реакции енолацилатов II. Последние в условиях основного катализа претерпевают внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию в результате атаки карбонильной группы О-ацильного заместителя пространственно сближенной с ней метиленовой компоненты в 2-(арил)ацетильном фрагменте (рис. 3).

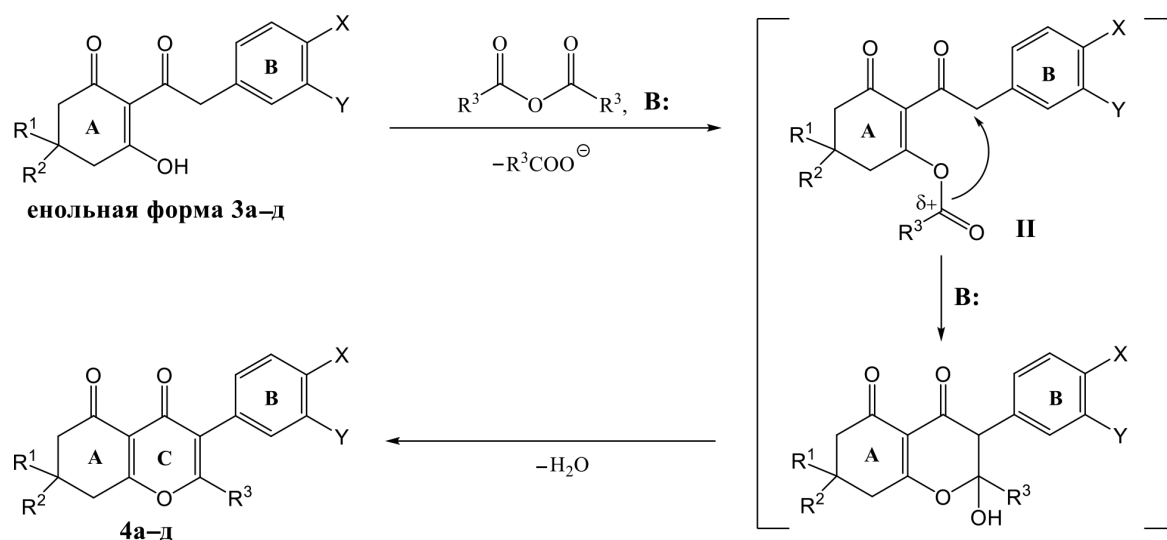


Рис. 3. Формирование гетероциклической системы С аналогов изофлавоноидов

Fig. 3. Construction of heterocyclic system C of isoflavonoid analogues

Экспериментальная часть. Температуры плавления полученных соединений измерены на блоке Voëtius. Спектры ЯМР ¹H (500 МГц) и ¹³C (125 МГц) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 с использованием остаточного сигнала CDCl₃ в качестве внутреннего стандарта (7,26 м. д. для ядер ¹H, 77,0 м. д. для ядер ¹³C). Различение сигналов первичных, вторичных, третичных и четвертичных атомов углерода в спектре ¹³C синтезированных веществ проводилось на основании результатов эксперимента DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Спектры ЯМР ¹⁹F соединений (**3в, 4в**) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (470 МГц) в растворе CDCl₃ с использованием в качестве внешнего стандарта α,α,α-трифтортолуола (реперный сигнал при -63 м. д.). Масс-спектры полученных соединений зарегистрированы на комплексе Agilent 6890N Network GC System с масс-детектором Agilent 5975 inert MSD в режиме электронной ионизации при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol

UV-254 или Alufol UV-254 (Merck). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Fluka) и окись алюминия.

Синтез 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов (3а–д). К суспензии 0,01 моль димедона (**1а**) либо 5-мезитилциклогексан-1,3-дионона (**1б**) в 30 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавили 1,5 мл (0,011 моль) триэтиламина. К полученному раствору триэтиламмонийной соли последовательно добавили 0,61 г (50 мол. %) 4-(диметиламино)пиридина, 0,01 моль соответствующей арилуксусной кислоты (**2**) и, наконец, по порциям – 2,47 г (0,011 моль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Выпавшую дициклогексилмочевину отфильтровали и промыли хлористым метиленом. Фильтраты объединили и промыли 0,1 н соляной кислотой, затем – водой и сушили сульфатом натрия. После отделения от осушителя хлористый метилен упарили в вакууме. Продукты реакции в остатке перекристаллизовывали либо хроматографировали на колонке с силикагелем.

2-[2-(3,4-Диметоксифенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3а). Выход 64 %. Т. пл. 117–119 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1,07 с (6H, 2 CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,53 с (2H, CH_2 цикла), 3,85 с (3H, OCH_3), 3,86 с (3H, OCH_3), 4,32 с (2H, CH_2 цепи), 6,80–6,84 м (3H_{аром}), 17,95 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,1 (2 CH_3), 30,7 (C), 45,6 (CH_2 цикла), 46,6 (CH_2 цикла), 52,6 (CH_2 цепи), 55,8 (2 OCH_3), 111,0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 111,7 (C), 112,9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126,9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 148,0 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 148,7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 195,1 (C), 197,5 (C), 202,9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 [$\text{M}]^+$ (33), 167 (45), 152 (100), 151 (50), 83 (29).

2-[2-(4-Хлорфенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3б). Выход 71 %. Т. пл. 107–108 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,07 с (6H, 2 CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,54 с (2H, CH_2 цикла), 4,35 с (2H, CH_2 цепи), 7,21 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 7,28 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 17,81 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,1 (2 CH_3), 30,7 (C), 45,6 (CH_2 цикла), 46,5 (CH_2 цикла), 52,5 (CH_2 цепи), 111,7 (C), 128,5 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 131,2 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 132,8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132,9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 195,1 (C), 197,4 (C), 202,3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 [$\text{M}]^+$ (19), 167 (100), 125 (17), 83 (41).

2-[2-(4-Фторфенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3в). Выход 79 %. Т. пл. 137–139 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,07 с (6H, 2 CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,55 с (2H, CH_2 цикла), 4,35 с (2H, CH_2 цепи), 7,00 т (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 8,5$), 7,24 д. д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5, $^4J_{\text{H-F}}$ 5,5), 17,86 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м. д.): –115,94. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,2 (2 CH_3), 30,7 (C), 45,4 (CH_2 цикла), 46,5 (CH_2 цикла), 52,5 (CH_2 цепи), 111,7 (C), 115,2 д (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 21 Гц, $\text{C}^3\text{H} + \text{C}^5\text{H}$), 130,1 д ($\text{C}_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{C-F}}$ 2,4 Гц), 131,3 д (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 8 Гц, $\text{C}^2\text{H} + \text{C}^6\text{H}$), 161,9 д ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{F}$, $^1J_{\text{C-F}}$ 245 Гц), 195,1 (C), 197,4 (C), 202,6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 [$\text{M}]^+$ (49), 167 (100), 109 (30), 83 (44).

5-Мезитил-2-[2-(4-метоксифенил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3г). Выход 92 %. Т. пл. 104–105 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 2,26 с (3H, CH_3), 2,37 уш. с (6H, 2 CH_3), 2,61 д. д. д (1H, H^6_e , $^2J_{\text{H-H}}$ 16,5, $^3J_{\text{H-H}}$ 6, $^5J_{\text{H-H}}$ 4,0, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^4J_{\text{H-H}}$ 2,0), 2,69 д. д. д (1H, H^4_e , $^2J_{\text{H-H}}$ 18,0, $^3J_{\text{H-H}}$ 4, $^5J_{\text{H-H}}$ 4,0, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^4J_{\text{H-H}}$ 2,0), 3,13 д. д (1H, H^6_a , $^2J_{\text{H-H}}$ 16,5, $^3J_{\text{H-H}}$ 6, $^5J_{\text{H-H}}$ 14,0), 3,32 (1H, H^4_a , $^2J_{\text{H-H}}$ 18,0, $^3J_{\text{H-H}}$ 4, $^5J_{\text{H-H}}$ 14,0), 3,79 т. т (1H, H^5 , $^3J_{\text{H-H}}$ 5, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^6J_{\text{H-H}}$ 14,0, $^3J_{\text{H-H}}$ 5, $^4J_{\text{H-H}}$ 6, $^6J_{\text{H-H}}$ 4,0), 3,81 с (3H, OCH_3), 4,33 д (1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{H}_\beta\text{Ar}$, $^2J_{\text{H-H}}$ 16,0), 4,40 д (1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{H}_\alpha\text{Ar}$, $^2J_{\text{H-H}}$ 16,0), 6,86 уш. с (2H_{аром} Mes), 6,88 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 9,0), 7,25 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 9,0), 18,08 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 20,6 (2 CH_3), 21,8 (CH_3), 32,5 (CH), 37,1 (CH_2 цикла), 42,9 (CH_2 цикла), 45,5 (CH_2 цепи), 55,2 (OCH_3), 112,2 (C), 113,9 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 126,4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130,9 (4 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 133,7 (2 $\text{C}_{\text{аром}}$ Mes), 136,2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136,6 (C), 158,7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 195,2 (C), 198,3 (C), 203,7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 [$\text{M}]^+$ (23), 257 (18), 122 (100), 121 (44), 107 (46).

2-[2-(4-Метоксифенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3д). Выход 88 %. Т. пл. 81–83 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1,07 с (6H, 2 CH_3), 2,37 с (2H, CH_2 цикла), 2,53 с (2H, CH_2 цикла), 3,78 с (3H, OCH_3), 4,33 с (2H, CH_2 цепи), 6,85 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 7,20 д (2H_{аром}, $^3J_{\text{H-H}}$ 8,5), 17,96 с (1H, $\text{OH}_{\text{енольн}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 28,2 (2 CH_3), 30,7 (C), 45,3 (CH_2 цикла), 46,6 (CH_2 цикла), 52,6 (CH_2 цепи), 55,2 (OCH_3), 111,7 (C), 113,9 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 126,5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130,9 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 158,6 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 195,1 (C), 197,5 (C), 203,1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 [$\text{M}]^+$ (68), 167 (78), 122 (100), 121 (64), 83 (35).

а. Синтез 3-арил-2-алкил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дионов (4а–в). К раствору 0,0005 моль 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионона (**3а–в**) в 10 мл толуола по каплям добави-

ли 0,56 мл (0,004 моль) триэтиламина и 0,47 мл (0,005 моль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятили до исчезновения исходных веществ на хроматограмме реакционной смеси. Толуол упарили в вакууме. Остаток растворили в 30 мл хлороформа и полученный раствор обработали 1 н раствором соляной кислоты, а затем водой. Раствор сушили сульфатом натрия. После фильтрования и упаривания растворителя в вакууме остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия (элюент – хлороформ).

3-(3,4-Диметоксифенил)-2,7,7-триметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дион (4а). Выход 40 %. Т. пл. 158–161 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,13 с (6H, 2CH_3), 2,21 с (3H, CH_3), 2,40 с (2H, CH_2), 2,74 с (2H, CH_2), 3,82 с (3H, OCH_3), 3,86 с (3H, OCH_3), 6,70 д. д (1H, $\text{H}^6_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$, $^4J_{2,0}$), 6,76 д (1H, $\text{H}^2_{\text{аром}}$, $^4J_{2,0}$), 6,85 д (1H, $\text{H}^5_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 28,1 (2CH_3), 31,8 (C), 42,3 (CH_2), 52,3 (CH_2), 55,7 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 110,8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 113,4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 117,8 (C), 122,4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124,0 (C), 128,9 (C), 148,5 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 148,7 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 161,2 (C), 173,9 (C), 175,1 (C), 194,1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 [M^+] (100), 341 ($\text{M}-\text{CH}_3$) (43,5).

3-(4-Хлорфенил)-2,7,7-триметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дион (4б). Выход 81 %. Т. пл. 232–235 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,16 с (6H, 2CH_3), 2,20 с (3H, CH_3), 2,43 с (2H, CH_2), 2,75 с (2H, CH_2), 7,15 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$), 7,36 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 28,2 (2CH_3), 31,8 (C), 42,3 (CH_2), 52,4 (CH_2), 118,0 (C), 128,3 (C), 128,5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131,5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 134,1 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{Cl}$), 161,1 (C), 173,4 (C), 175,1 (C), 193,7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (20), 317 (41), 316 [M^+] (62), 315 (100), 301 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (13), 115 (47).

3-(4-Фторфенил)-2,7,7-триметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-дион (4в). Выход 85 %. Т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1,16 с (6H, 2CH_3), 2,21 с (3H, CH_3), 2,43 с (2H, CH_2), 2,76 с (2H, CH_2), 7,08 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 8,5$), 7,19 д. д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{H-H}} 8,5$, $^4J_{\text{H-F}} 5,5$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м. д.): –113,67. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 28,2 (2CH_3), 31,9 (C), 42,4 (CH_2), 52,4 (CH_2), 115,3 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}} 21,6$ Гц, $\text{C}^3\text{H} + \text{C}^5\text{H}$), 118,0 (C), 127,4 д ($\text{C}^1_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{C-F}} 2,4$ Гц), 128,4 (C), 131,9 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{C-F}} 8$ Гц, $\text{C}^2\text{H} + \text{C}^6\text{H}$), 161,2 (C), 162,5 д ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{F}$, $^1J_{\text{C-F}} 247$ Гц), 173,6 (C), 175,2 (C), 193,8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 [M^+] (62), 299 (100), 285 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (11), 178 (25), 133 (46).

б. Синтез 7-мезитил-3-(4-метоксифенил)-2-метил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-диона (4г). К раствору 0,76 г (0,002 моль) 5-мезитил-2-[2-(4-метоксифенил)ацетил]циклогексан-1,3-диона (3г) в 10 мл толуола добавили 0,164 г (0,002 моль) плавленого ацетата натрия и 0,47 мл (0,005 моль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 8 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали толуолом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили сульфатом магния. После фильтрования растворитель упаривали в вакууме. Продукт реакции (4г) кристаллизовали из смеси толуол–гексан 1 : 2. Выход 72 %. Т. пл. 197–199 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 2,24 с (3H, CH_3), 2,27 с (3H, CH_3), 2,63 уш. с (6H, 2CH_3), 2,65 д. д. д (1H, H^6_e , $^2J_{16,0}$, $^3J_{\text{H}^6_e/\text{H}^a} 4,0$, $^4J_{\text{H}^6_e/\text{H}^e} 1,0$), 2,85 д. д. д (1H, H^8_e , $^2J_{18,5}$, $^3J_{\text{H}^8_e/\text{H}^a} 5,0$, $^4J_{\text{H}^8_e/\text{H}^e} 1,0$), 3,19 д. д (1H, H^6_a , $^2J_{16,0}$, $^3J_{\text{H}^6_a/\text{H}^a} 14,5$), 3,52 д. д (1H, H^8_a , $^2J_{18,5}$, $^3J_{\text{H}^8_a/\text{H}^a} 13,0$), 3,82 с (3H, OCH_3), 3,90–3,97 м (1H, H^7), 6,88 уш. с ($2\text{H}_{\text{аром}}$ Mes), 6,93 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$), 7,16 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J_{8,5}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 18,6 (CH_3), 20,6 (2CH_3), 21,8 (CH_3), 32,7 (CH_2), 33,3 (CH), 42,6 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 113,7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 118,6 (C), 123,6 (C), 128,9 (C), 130,9 широк. ($2\text{CH}_{\text{аром}}$ Mes), 131,3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133,5 ($2\text{C}_{\text{аром}}$ Mes), 136,1 ($\text{C}_{\text{аром}}$ Mes), 136,8 (C), 159,3 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$), 160,6 (C), 174,0 (C), 175,9 (C), 193,8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 [M^+] (6), 401 (31), 400 (100), 399 (69), 237 (37), 207 (36).

в. Синтез 3-(4-метоксифенил)-2-этил-7,7-диметил-7,8-дигидро-4H-хромен-4,5(6H)-диона (4д). К раствору 0,58 г (0,002 моль) 2-[2-(4-метоксифенил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (3д) в 10 мл толуола добавили 0,14 г (0,001 моль) безводного карбоната калия и 0,76 мл (0,006 моль) пропионового ангидрида. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 8 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали толуолом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили сульфатом магния. После фильтрования растворитель упаривали в вакууме. Целевое соединение (4д) кристаллизовали из смеси толуол–гексан 1 : 2. Выход 75 %. Т. пл. 124–125 °С. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl₃, δ, м. д., J, Гц): 1,16 с (6H, 2CH₃), 1,18 т (3H, CH₂CH₃, ³J 7,5), 2,43 с (2H, CH₂ цикла), 2,49 к (2H, CH₂CH₃, ³J 7,5), 2,76 с (2H, CH₂ цикла), 3,81 с (3H, OCH₃), 6,92 д (2H_{аром}, ³J 8,5), 7,12 д (2H_{аром}, ³J 8,5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 11,8 (CH₂CH₃), 25,2 (CH₂CH₃), 28,2 (2CH₃), 31,8 (C), 42,3 (CH₂ цикла), 52,5 (CH₂ цикла), 55,2 (OCH₃), 113,7 (2CH_{аром}), 117,9 (C), 123,7 (C_{аром}), 128,3 (C), 131,2 (2CH_{аром}), 159,3 (C_{аром}-OCH₃), 165,0 (C), 174,1 (C), 175,0 (C), 193,8 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 326 [M]⁺ (87), 325 (100), 311 [M - CH₃]⁺ (25), 145 (42).

Заключение. Таким образом, нами предложен простой и удобный метод синтеза 2-алкилзамещенных аналогов изофлавоноидов с неароматическим циклом А, заключающийся в кипячении 2-[2-(арил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов и ангидридов карбоновых кислот в толуоле в присутствии основных агентов (триэтиламин, ацетат натрия, карбонат калия). Полученные соединения представляют интерес в качестве новых потенциальных противоопухолевых средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Dias, M. C. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity / M. C. Dias, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, N 17. – Art. 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
2. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids / S. Chen, X. Wang, Y. Cheng [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, N 13. – Art. 4982. <https://doi.org/10.3390/molecules28134982>
3. Liga, S. Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques / S. Liga, C. Paul, F. Péter // *Plants*. – 2023. – Vol. 12, N 14. – Art. 2732. <https://doi.org/10.3390/plants12142732>
4. Flavonoid production: current trends in plant metabolic engineering and *de novo* microbial production / H. Tariq, S. Asif, A. Andleeb [et al.] // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – Art. 124. <https://doi.org/10.3390/metabo13010124>
5. Gryniewicz, G. Isoflavone research towards healthcare applications / G. Gryniewicz // *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. – 2020. – Vol. 6. – Art. 48. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.112>
6. The role of isoflavones in the prevention of breast cancer and prostate cancer / T. Pejčić, M. Zeković, U. Bumbaširević [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, N 2. – Art. 368. <https://doi.org/10.3390/antiox12020368>
7. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling / P. Ramesh, R. Jagadeesan, S. Sekaran [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 779638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>
8. Yari, Z. Review of isoflavones and their potential clinical impacts on cardiovascular and bone metabolism markers in peritoneal dialysis patients / Z. Yari // *Preventive Nutrition and Food Science*. – 2022. – Vol. 27, N 4. – P. 347–353. <https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.4.347>
9. Isoflavones / L. Křížová, K. Dadáková, J. Kašparovská, T. Kašparovský // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 6. – Art. 1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
10. Sajid, M. Recent advances in heterologous synthesis paving way for future green-modular bioindustries: a review with special reference to isoflavonoids / M. Sajid, S. R. Stone, P. Kaur // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2021. – Vol. 9. – Art. 673270. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673270>
11. Anticancer perspectives of genistein: a comprehensive review / H. Nacem, U. Momal, M. Imran [et al.] // *International Journal of Food Properties*. – 2023. – Vol. 26, N 2. – P. 3305–3341. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2281257>
12. Поиск новых противоопухолевых средств среди синтетических соединений флавоноидного ряда / С. Э. Огурцова, Д. Б. Рубинов, Ф. С. Пашковский [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф.* – Минск, 2023. – С. 422–425.
13. Цитотоксическая активность новых синтетических соединений ряда флавоноидов / С. Э. Огурцова, Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр.* – Минск, 2022, вып. 32. – С. 186–191.
14. Gazard, M. M. Synthesis of isoflavone-amino-acid conjugates / M. M. Gazard, M. S. Frasinuk // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – Vol. 55, N 5. – P. 813–817. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02821-5>
15. Ac₂O-Mediated dearylacetylation dimerization of 2-arylacetyl-1-naphthols: synthesis of naphtho[1,2-*b*]furan-3-ones / M.-Y. Chang, K.-T. Chen, Y.-T. Hsiao, S.-M. Chen // *Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85, N 5. – P. 3605–3616. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03298>

References

1. Dias M. C., Pinto D. C. G. A., Silva A. M. S. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 17, art. 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
2. Chen S., Wang X., Cheng Y., Gao H., Chen X. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 13, art. 4982. <https://doi.org/10.3390/molecules28134982>
3. Liga S., Paul C., Péter F. Flavonoids: overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques. *Plants*, 2023, vol. 12, no. 14, art. 2732. <https://doi.org/10.3390/plants12142732>
4. Tariq H., Asif S., Andleeb A., Hano C., Abbasi B. H. Flavonoid production: current trends in plant metabolic engineering and *de novo* microbial production. *Metabolites*, 2023, vol. 13, no. 1, art. 124. <https://doi.org/10.3390/metabo13010124>

5. Gryniewicz G. Isoflavone research towards healthcare applications. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2020, vol. 6, art. 48. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.112>
6. Pejić T., Zeković M., Bumbaširević U., Kalaba M., Vovk I., Bensa M., Popović L., Tešić Ž. The role of isoflavones in the prevention of breast cancer and prostate cancer. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 2, art. 368. <https://doi.org/10.3390/antiox12020368>
7. Ramesh P., Jagadeesan R., Sekaran S., Dhanasekaran A., Vimalraj S. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, vol. 12, art. 779638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>
8. Yari Z. Review of isoflavones and their potential clinical impacts on cardiovascular and bone metabolism markers in peritoneal dialysis patients. *Preventive Nutrition and Food Science*, 2022, vol. 27, no. 4, pp. 347–353. <https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.4.347>
9. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 6, art. 1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
10. Sajid M., Stone S. R., Kaur P. Recent advances in heterologous synthesis paving way for future green-modular bioindustries: a review with special reference to isoflavonoids. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, vol. 9, art. 673270. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673270>
11. Naem H., Momal U., Imran M., Shahbaz M., Hussain M., Alsagaby S. A., Al Abdulmonem W., Umar M., Mujtaba A., El-Ghorab A. H., Ghoneim M. M., Shaker M. E., Abdelgawad M. A., AL JBawi E. Anticancer perspectives of genistein: a comprehensive review. *International Journal of Food Properties*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 3305–3341. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2281257>
12. Ogurtsova S. E., Rubinov D. B., Pashkovsky F. S., Tumar E. M., Savin A. O. Search for new antitumor agents among synthetic flavonoid compounds. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Health and environment: collection of materials of the International scientific and practical conference]. Minsk, 2023, pp. 422–425 (in Russian).
13. Ogurtsova S. E., Pashkovsky F. S., Rubinov D. B., Chukarina T. V., Prokopovich O. A. Cytotoxic activity of new synthetic flavonoid compounds. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik nauchnykh trudov* [Health and environment: collection of scientific papers]. Minsk, 2022, iss. 32, pp. 186–191 (in Russian).
14. Gazard M. M., Frasinjuk M. S. Synthesis of isoflavone-amino-acid conjugates. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, no. 5, pp. 813–817. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02821-5>
15. Chang M.-Y., Chen K.-T., Hsiao Y.-T., Chen S.-M. Ac₂O-Mediated dearylacetylative dimerization of 2-arylacetyl-1-naphthols: synthesis of naphtho[1,2-*b*]furan-3-ones. *Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol. 85, no. 5, pp. 3605–3616. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03298>

Информация об авторах

Пашковский Феликс Сигизмундович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

Рубинов Дмитрий Брониславович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubinov@iboch.by.

Линник Владислав Игоревич – магистр, мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlad.linnik00@gmail.com.

Лаквич Федор Адамович – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvich@iboch.by.

Information about the authors

Pashkovsky Felix S. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

Rubinov Dmitry B. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubinov@iboch.by.

Linnik Vladislav I. – Master of Science, Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlad.linnik00@gmail.com.

Lakhvich Fedor A. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvich@iboch.by.