

Новий підхід до синтезу 4'-діалкіламіно-3-гідроксифлавонів

С.А. Демченко, В.Г. Пивоваренко

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

Резюме. З метою створення нових флуоресцентних зондів синтезовано ряд 4'-піперазинозаміщених похідних 3-гідроксифлавонолу. Запропоновано новий підхід до синтезу цих сполук — за реакцією нуклеофільного заміщення атома Флуору в ароматичному ядрі. Дібрано оптимальні умови для препаративного одержання цільових сполук.

Ключові слова: флавоноли, 3-гідроксифлаволи, флуоресценція, флуоресцентні зонди, нуклеофільне заміщення.

Вступ. Явище флуоресценції відіграє важливу роль як у наукових дослідженнях, так і в діяльності суспільства взагалі. На сьогодні флуоресцентні сполуки широко застосовуються в техніці, біології, хімії і медицині, а методи флуоресцентної спектроскопії — при вивченні біологічних об'єктів клітинної природи та їх хімічних моделей — міцел, ліпосом тощо. У цих дослідженнях часто використовують молекулярні інструменти — флуоресцентні зонди.

Зараз відомо багато класів барвників, на основі яких створено флуоресцентні зонди. Насамперед потрібно згадати флавоноли (3-гідроксифлаволи, 3-ГФ) — добре відомий клас природних сполук і водночас перспективний клас барвників у дизайні оптико-електронних пристроїв молекулярної природи. Слід зазначити, що ці сполуки вже набули широкого застосування як лікарські засоби Р-вітамінної, гепатопротекторної та антиоксидантної дії [1] і лише починають використовуватися як флуоресцентні зонди під час вивчення молекулярних взаємодій у розчинах [2]. В останньому ви-

падку корисні властивості флавонолів пов'язані з їх високою чутливістю до фізико-хімічних параметрів молекул оточення. Флавоноли — один із небагатьох прикладів сполук, що мають двосмугову флуоресценцію. Завдяки реакції внутрішньомолекулярного фотоперенесення протона (ВФП, *англ.* excited state intramolecular proton transfer, ESIPT [3]) флавоноли можуть існувати у двох збуджених формах — нормальній (N^*) і таутомерній (T^*), що веде до наявності у спектрі флуоресценції двох добре розділених смуг. Положення та інтенсивність кожної смуги визначається параметрами полярності і протонодонорності оточення [4-7], у загальному випадку — наявністю і напрямом електростатичного поля в середовищі [8-10].

Найвищу чутливість до зміни зазначених зовнішніх умов мають 4-діалкіламінофлавоноли [4-10]. При створенні на їх основі нових зондів багато уваги приділяється покращенню спектральних характеристик у мікрогетерогенних системах шляхом уведення в молекулу ліпофільних або гідрофільних замісників, які змінюють локалізацію й орієнтацію зонда в середовищі, поліпшуючи цим виразність відповіді зонда на зміни зовнішніх умов [11]. Проте підходи до синтезу цієї перспективної групи

* Corresponding author.

Tel.: +38044-2351273

E-mail address: demcha_chem@ukr.net; pvg@mail.univ.kiev.ua

флуоресцентних зондів є недостатньо розробленими.

Метою даної роботи є пошук нових шляхів синтезу 4'-діалкіламінофлавонолів. У такому аспекті нуклеофільне заміщення атома Галогену на діалкіламіногрупу має значні перспективи, оскільки дає змогу з однієї доступної сполуки — галогенопохідного 3-ГФ — синтезувати ряд амінопохідних. У цій роботі ми з успіхом застосували цей спосіб, уперше синтезувавши ряд похідних 4'-діалкіламіно-3-ГФ, які надалі використовуватимуться у флуориметричних дослідженнях.

Результати й обговорення. Атом Флуору ароматичного циклу найлегше заміщується нуклеофілом у реакціях, що проходять за механізмом S_N2_{Ar} [12]. Його успішне заміщення у 4-флуоробензальдегіді [13] є перспективним для досягнення мети і у випадку 4'-флуоро-3-гідроксифлавонолу, хоча в цьому разі можна чекати шкідливих процесів деструкції піронового циклу, оскільки відомо багато прикладів таких реакцій під впливом різних нуклеофілів [14–18]. Для перевірки можливостей заміщення атома Флуору в 4'-флуоро-3-гідроксифлавононі було синтезовано сполуки **3** та **7** (схема 1) шляхом окисної гетероциклізації халконів **2** і **6** за реакцією Алгара-Флінна-Оямади [19]. Пасивність атома Флуору в 4'-флуоро-3-гідроксифлавононі змусила нас збільшити температу-

ру реакційної суміші у процесі заміщення до 150–180 °С.

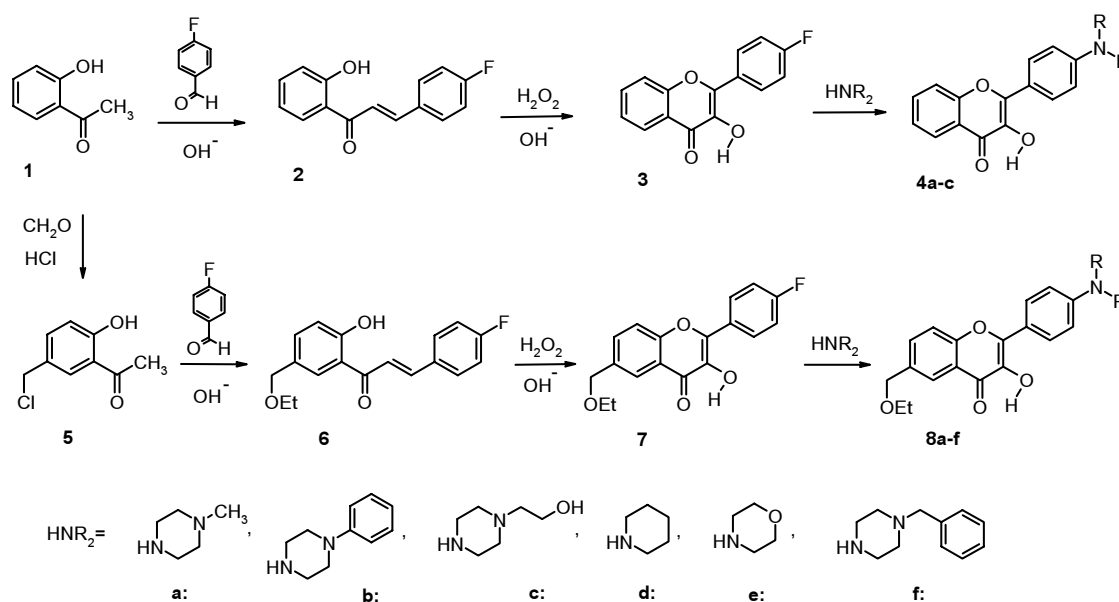
На першому етапі досліджень було синтезовано більш прості за будовою сполуки **4a-c**. Наступним кроком став синтез 6-етоксиметил-4'-діалкіламіно-3-гідроксифлавононів **8a-f**. Унікальною особливістю 6-етоксиметилпохідних **8a-f** є можливість подальшої їх іммобілізації на молекулах білків і ліпідів або введення ліпофільного замісника у положення 6 молекули.

Структура й індивідуальність синтезованих сполук підтверджена даними методів 1H -ЯМР і хроматомас-спектрометрії. Спектри 1H -ЯМР вихідного 4'-флуорофлавонолу та 4'-діалкіламінофлавонолів чітко відрізняються за формою і положенням сигналів протонів бокового фенільного залишку. Замість двох мультиплетів, які викликані взаємодією з атомом Флуору, з'являються два дублети з константою спин-спінової взаємодії $J=9,2$ Гц, що характерна для протонів пара-заміщеного фенільного залишку, та відповідні сигнали від уведених замісників в області поглинання аліфатичних протонів.

Слід зауважити, що продукти реакції нуклеофільного заміщення, де нуклеофілом виступали діетаноламін і *n*-метоксианілін, одержати цим способом не вдалося.

Експериментальна частина. Усі розчинники й реагенти (від Aldrich) використовувалися

Схема 1

Синтез 3-гідрокси-4'-діалкіламінофлавононів **4a-c** і **8a-f**

без додаткової очистки. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук проводився методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F-254, 1x10 см, елюенти — суміші хлороформ-метанол і етилацетат-гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно) із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм.

Температури плавлення виміряні на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри ^1H -ЯМР і ^{13}C -ЯМР знімалися на спектрометрах Varian Gemini 400 MHz і Bruker 500 MHz (внутрішній стандарт ТМС, розчинник DMCO-d_6 і CDCl_3). Хроматомаспектрометричний аналіз (LC/MSD) проведено на приладі серії Agilent 1100 (США) з використанням хімічного методу йонізації. За даними аналізу чистота всіх одержаних зразків завжди перевищувала 95 %.

3-Гідрокси-2-(4-флуорофеніл)-4Н-4-хроменон (3). Метод 1. А) Одержання 4-(4-флуорофеніл)-1-(2-гідроксифеніл)-2-пропен-1-ону (2). У колбі на 250 мл розчиняють 30 г КОН у 30 мл дистильованої води. Додають розчин 5,5 г (0,04 моль) 1-(2-гідроксифеніл)-1-етанолу **1** у 30 мл етилового спирта, а потім — 5 г (0,04 моль) 4-флуоробензальдегіду. Суміш перемішують упродовж п'яти-семи днів. Етанол упарюють у вакуумі, додають 100 мл дистильованої води. Розчин підкисляють оцтовою кислотою. Утворюється жовтий осад, який відфільтровують і перекристалізують із суміші етанол-вода. Речовина жовтого кольору. Вихід 8,5 г (87 %). $T_{\text{пл}}$ 106-108 °С (з етанолу), R_f 0.83 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 6.95 (2Н, дд, $J_1=7.6$ Гц, $J_2=8$ Гц, Н-3',5'), 7.22 (2Н, м, Н-3,5), 7.52 (1Н, т, $J=8$ Гц, Н-4), 7.83 (1Н, д, $J=15.6$ Гц, $\text{CO-CH}=\underline{\text{CH}}$), 7.95 (3Н, м, CO-CH_2 , Н-2,6), 8.23 (1Н, д, $J=7.6$ Гц, Н-6'), 12.67 (1Н, с, ОН).

Б) Одержання 3-гідрокси-2-(4-флуорофеніл)-4Н-4-хромену (3). 0,659 г халкону **2** розчиняють у 20 мл метилового спирта. Доливають 20 мл 4N розчину NaOH і при перемішуванні додають 9 мл 18 %-вого розчину перекису водню. Суміш забарвлюється у жовто-зелений колір. Далі додають соляну кислоту до утворення кислотної реакції середовища. Осад жовтуватого кольору відфільтровують. Вихід 0,430 г (47 %).

Метод 2 [18]. Готують розчини А, Б і В.

Розчин А: змішують 4,9 мл 1-(2-гідроксифеніл)-1-етанолу **1** і 5 мл 4-флуоробензальдегіду в 55 мл етилового спирта.

Розчин Б: розчиняють 7,7 г КОН у 8,25 мл дистильованої води.

Розчин В: розчиняють 4 мл КОН у 14 мл води і додають 275 мл етилового спирта. Розчин А вводять у Б і перемішують упродовж двох днів. До одержаного червоного розчину халкону **2** доливають розчин В і 23 мл 50 %-вого розчину H_2O_2 . Колір розчину змінюється на зеленуватий, через 20 хвилин випадає рясний осад. Підкисляють розчин соляною кислотою до кислотної реакції середовища. Осад, що утвориться, відфільтровують. Речовина жовтого кольору. Вихід 5,9 г (57 %). $T_{\text{пл}}$ 150-151 °С (з етанолу), R_f 0,81 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). Чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 257,2 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 7.45 (3Н, м, Н-7,3',5'), 7.80 (2Н, м, Н-6,8), 8.12 (1Н, д, $J=7.6$ Гц, Н-5), 8,29 (2Н, м, Н-2',6'), 9.68 (1Н, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м.ч.: 173.4, 164.1, 162.12, 155.0, 144.89, 139.3, 134.22, 130.61, 128.29, 125.26, 125.07, 121.78, 118.87, 116.08.

Загальна методика одержання сполук (4a-c) і (8a-f). Змішують 0,5 ммоль флавонолу **3** або **8** і 1,5 г вторинного аміну й витримують у герметичному посуді при 150-180 °С упродовж 5-7 годин. Охолоджують до кімнатної температури і виливають у дистильовану воду. Підкисляють соляною кислотою до нейтральної реакції середовища. Осад, що утвориться, відфільтровують і сушать при 110 °С.

3-Гідрокси-2-[4-(4-метилпіперазино)феніл]-4Н-4-хроменон (4a). Вихід 67 %, цегляно-червоні кристали. $T_{\text{пл}}$ 184-186 °С (з етанолу), R_f 0.1 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , ТМС), δ , м.ч. (J , Гц): 2.24 (3Н, с, NMe), 2.46 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.31 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.1 (2Н, д, $J=9.2$ Гц, Н-3',5'), 7.45 (1Н, т, $J=7.2$ Гц, Н-6), 7.76 (2Н, м, Н-7,8), 8.09 (1Н, д, $J=8.0$ Гц, Н-5), 8.13 (2Н, д, $J=9.2$ Гц, Н-2',6'), 9.16 (1Н, уш. с, ОН).

3-Гідрокси-2-[4-(4-фенілпіперазино)феніл]-4Н-4-хроменон (4b). Вихід 72 %, червоножовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 226-228 °С (з етанолу), R_f

0.8 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 401,2 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , ТМС), δ , м.ч. (J , Гц): 3.41 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.56 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.96-7.30 (7Н, м, Н-3',5'+ C_6H_5), 7.46 (1Н, м, Н-6), 7.69 (2Н, м, Н-7,8), 8.10 (1Н, д, Н-5), 8.19 (2Н, д, $J=9.2$ Гц, Н-2',6'), 9.11 (1Н, уш. с, ОН).

Гідрохлорид 3-гідрокси-2-[4-[4-(2-гідроксиетил)піперазино]феніл]-4Н-4-хроменону (4с). Вихід 80 %, жовтогарячі кристали. $T_{\text{пл}}$ >250 °С (з етанолу), R_f 0,14 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 367,2 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , ТМС), δ , м.ч. (J , Гц): 3.28 (6Н, м, $2\text{CH}_2+2\text{H}$ -піпер.), 3.63 (2Н, д, $J=11.2$ Гц, 2H -піпер.), 3.84 (2Н, т, $J=4.8$ Гц, 2H -піпер.), 4.03 (2Н, д, $J=12.8$ Гц, 2H -піпер.), 5.40 (1Н, уш. с, ОН-аліф.), 7.18 (2Н, д, $J=9.2$ Гц, Н-3',5'), 7.46 (1Н, т, $J=7.2$ Гц, Н-6), 7.77 (2Н, м, Н-7,8), 8.10 (1Н, д, $J=8.0$ Гц, Н-5), 8.17 (2Н, д, $J=9.2$ Гц, Н-2',6'), 9.39 (1Н, с, ОН-аром.), 10.61 (1Н, уш. с, HCl).

1-(5-Хлорометил-2-гідроксифеніл)-1-етанон (5). Суміш 10 мл 1-(2-гідроксифеніл)-1-етанону **1** і 2,7 г параформу в 50 мл концентрованої соляної кислоти перемішують на водяній бані при температурі 35 °С упродовж 3-4 годин до випадання жовтуватого осаду, який відфільтровують і добре промивають водою. Підсушений на фільтрі продукт змішують із невеликою кількістю етанолу й після 10 хвилин перемішування білий осад відфільтровують. Вихід 65 %, безбарвні кристали. $T_{\text{пл}}$ 77-78 °С, R_f 0,87 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1), Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 2.64 (3Н, с, CH_3), 4.56 (2Н, с, CH_2), 6.97 (1Н, д, $J=8$ Гц, Н-6), 7.49 (1Н, дд, $J=8.6$ Гц, 2.1 Гц, Н-5), 7.73 (1Н, д, $J=2.1$ Гц, Н-3), 12.315 (1Н, с, ОН).

3-Гідрокси-6-етоксиметил-2-(4-флуорофеніл)-4Н-4-хроменон (7). 1 г 5-хлорометил-2-гідроксиацетофенону **5** розчиняють у 10 мл етанолу. Суміш обробляють 1,52 г КОН у 10 мл води й обережно нагрівають до температури кипіння. Через 30 хвилин утворюється прозорий жовтуватий розчин. Після охолодження до нього додають 0,67 г 4-флуоробензальдегіду, суміш перемішують упродовж 8 годин при кімнатній температурі й залишають ще на 3 доби. Одержаний темно-червоний розчин калієвої солі 6-етоксиметил-4'-флуоро-2-гідроксихалкону **6** охолоджують у крижаній бані,

обробляють 50 %-вим розчином перекису водню при перемішуванні. Хід реакції контролюють за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) (етилацетат:гептан — 1:1). Після закінчення реакції суміш обробляють концентрованою соляною кислотою, осад відфільтровують, висушують й очищують перекристалізацією з етанолу. Вихід 34 %, кристали тілесного забарвлення. $T_{\text{пл}}$ 158-159 °С (з етанолу), R_f 0,63 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 315,2 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.18 (3Н, т, $J=6.8$ Гц, CH_3), 3.52 (2Н, кв, $J=6.8$ Гц, CH_2), 4.58 (2Н, с, 6- CH_2 -О), 7.41 (2Н, т, $J=8.8$ Гц, Н-3',5'), 7.73 (2Н, м, Н-7,8), 8.03 (1Н, с, Н-5), 8.27 (2Н, дд, $J_1=6$ Гц $J_2=8$ Гц, Н-2',6'), 9.71 (1Н, с, ОН).

3-Гідрокси-6-етоксиметил-2-[4-(4-метилпіперазино)феніл]-4Н-4-хроменон (8а). Вихід 60 %, жовтогарячі кристали. $T_{\text{пл}}$ 167-169 °С (з етанолу), R_f 0,09 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 395,2 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.21 (3Н, т, $J=6.8$ Гц, CH_2 - CH_3), 2.25 (3Н, с, N-CH_3), 2.47 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.28 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55 (2Н, кв, $J=6.8$ Гц, CH_2 - CH_3), 4.6 (2Н, с, 6- CH_2 -О), 7.1 (2Н, д, $J=8.4$ Гц, Н-3',5'), 7.73 (2Н, м, Н-7,8), 8.04 (1Н, с, Н-5), 8.15 (2Н, д, $J=8.4$ Гц, Н-2',6'), 9.37 (1Н, уш. с, ОН).

3-Гідрокси-6-етоксиметил-2-[4-(4-фенілпіперазино)феніл]-4Н-4-хроменон (8б). Вихід 50 %, жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 224-225 °С (з ДМФА), R_f 0,70 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 457,2 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.2 (3Н, т, $J=7.2$ Гц, CH_2 - CH_3), 3.2 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.48 (4Н, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55 (2Н, кв, $J=7.2$ Гц, CH_2 - CH_3), 4.59 (2Н, с, 6- CH_2 -О), 6.82 (1Н, т, $J=7.6$ Гц, Н-4"), 7.0 (2Н, д, $J=8.4$ Гц, Н-3',5'), 7.15 (2Н, д, $J=7.6$ Гц, Н-2",6"), 7.24 (2Н, т, $J=7.6$ Гц, Н-3",5"), 7.7 (2Н, м, Н-7,8), 8.03 (1Н, с, Н-5), 8.16 (2Н, д, $J=8.4$ Гц, Н-2',6'), 9.05 (1Н, уш. с, ОН).

3-Гідрокси-6-етоксиметил-2-[4-[4-(2-гідроксиетил)піперазино]-феніл]-4Н-4-хроменон (8с). Вихід 53 %, жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 177 °С (із суміші етанол/ДМФ), R_f 0,06 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 425,2 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.2

(3H, т, $J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.46 (2H, м, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.59 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.28 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.57 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3 + \text{CH}_2\text{-OH}$), 4.49 (1H, уш. с, OH-аліф.), 4.6 (2H, с, 6- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.09 (2H, д, $J=8.4$ Гц, H-3',5'), 7.73 (2H, м, H-7,8), 8.04 (1H, с, H-5), 8.15 (2H, д, $J=8.4$ Гц, H-2',6'), 9.35 (1H, с, OH-аром.).

3-Гідрокси-6-етоксиметил-2-(4-піперидинофеніл)-4H-4-хроменон (8d). Вихід 55 %, коричневі кристали. $T_{\text{пл}}$ 168-169 °C (з етанолу), R_f 0.37 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 380,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺(100). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.59 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$), 3.33 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (2H, кв, $J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.57 (2H, с, 6- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.05 (2H, д, $J=8.0$ Гц, H-3',5'), 7.69 (2H, м, H-7,8), 8.01 (1H, с, H-5), 8.1 (2H, д, $J=8.0$ Гц, H-2',6'), 9.26 (1H, уш. с, OH).

3-Гідроксиетоксиметил-2-(4-морфолінофеніл)-4H-4-хроменон (8e). Вихід 63 %, жовтогарячі кристали. $T_{\text{пл}}$ 168-169 °C (з етанолу), R_f 0.31 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 382,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺(100). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.

(J , Гц): 1.18 (3H, т, $J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.25 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (2H, кв, $J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.75 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 4.55 (2H, с, 6- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.08 (2H, д, $J=8.4$ Гц, H-3',5'), 7.7 (2H, уш. с, H-7,8), 8.01 (1H, с, H-5), 8.13 (2H, д, $J=8.4$ Гц, H-2',6'), 9.37 (1H, с, OH).

3-Гідрокси-6-етоксиметил-2-[4-(4-бензилпіперазино)феніл]-4H-4-хроменон (8f). Вихід 57 %, жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 146-147 °C (з ацетону), R_f 0.30 (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 9:1). LC/MSD: чистота >95 %, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 471,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺(100). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.5 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.28 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3 + \text{Ph-CH}_2$), 4.58 (2H, с, 6- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.07 (2H, д, $J=8.8$ Гц, H-3',5'), 7.3 (5H, м, Ph), 7.7 (2H, м, H-7,8), 8.01 (1H, с, H-5), 8.11 (2H, д, $J=8.8$ Гц, H-2',6'), 9.33 (1H, с, OH).

Висновки. Одержано ряд 4'-діалкіламіно-3-гідроксифлавонів за методикою нуклеофільного заміщення атома Флуору в ароматичному ядрі, що є новим підходом у синтезі амінопохідних цього класу флуоресцентних сполук.

Надійшла до редакції 09.03.2006 р.

New approach to the synthesis of 4'-dialkylamino-3-hydroxyflavones

S.A. Demchenko, V.G. Pivovarenko

Taras Shevchenko National University
64 Volodymyrska str., Kyiv, 01033, Ukraine

Abstract. A series of 3-hydroxy-4'-piperazinoflavones (3HF) were synthesized with the purpose of development of new fluorescence probes. A new approach was proposed to the synthesis of this group of compounds, consisting in nucleophilic substitution of fluorine atom in aromatic ring by the dialkylamino group of secondary amines. Optimal conditions for the preparation of 3HF were found.

Key words: flavonols, 3-hydroxyflavones, fluorescent probes, nucleophilic substitution.

Перелік літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М., 1984. — Ч. 1. — 624 с. — Ч. 2. — 575 с.
2. Пивоваренко В.Г. Дизайн флуоресцентних зондів на основі 3-гідроксифлавонів та їх аналогів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2004. — Т. 1, №№ 1-2. — С. 40-49.
3. Sengupta P.K., and Kasha M. Excited state proton-transfer spectroscopy of 3-hydroxyflavone and quercetin // Chem. Phys. Lett. — 1979. — Vol. 68, No 2-3. — P. 382-385.
4. Swinney T.C., Kelley D.F. Proton transfer dynamics in substituted 3-hydroxyflavones: Solvent polarization effects // J. Chem. Phys. — 1993. — Vol. 99, No 1. — P. 211-221.
5. Chou P.-T., Martinez M.L., Clements J.-H. Reversal of excitation behavior of proton-transfer vs. charge-transfer by dielectric perturbation of electronic manifolds // J. Phys. Chem. — 1993. — Vol. 97, No 11. — P. 2618-2622.
6. Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. Elimination of hydrogen bonding effect on the solvatochromism of 3-hydroxyflavones // J. Phys. Chem. A. — 2003. — Vol. 107. — P. 4211-4216.
7. Klymchenko A.S., and Demchenko A.P. Multiparametric probing of intermolecular interactions with fluorescent dye exhibiting excited state intramolecular proton transfer // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2003. — Vol. 5. — P. 461-468.
8. Shynkar V.V., Klymchenko A.S., Mely Y., Duportail G., Pivovarenko V.G. Anion formation of 4'-(dimethylamino)-3-hydroxyflavone in phosphatidylglycerol vesicles induced by HEPES buffer: a steady-state and time-resolved fluorescence investigation // J. Phys. Chem. B. — 2004. — Vol. 108. — P. 18750-18755.
9. Klymchenko A.S., Duportail G., Mely Y., Demchen-

ko A.P. Ultrasensitive two-color fluorescence probes for dipole potential in phospholipid membranes // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, No 20. — P. 11219-11224.

10. Klymchenko A.S., Demchenko A.P. Electrochromic modulation of excited-state intramolecular proton transfer: the new principle in design of fluorescence sensors // J. Am. Chem. Soc. — 2002. — Vol. 124. — P. 12372-12379.

11. Klymchenko A., Duportail G., Ozturk T., Pivovarenko V., Mély Y., Demchenko A. Novel two-band ratiometric fluorescence probes with different location and orientation in phospholipid membranes // Chem. Biol. — 2002. — Vol. 9. — P. 1199-1208.

12. Власов В.М. Нуклеофильное замещение нитрогруппы, фтора и хлора в ароматических соединениях // Успехи химии. — 2003. — Т. 72. — С. 764-786.

13. Magdolen P., Meciarova M., and Toma S. Ultrasound effect on the synthesis of 4-alkyl-(aryl)aminobenzaldehydes // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57. — P. 4781-4785.

14. Хиля В.П., Купчевская И.П., Гришко Л.Г. Взаимодействие модифицированных изофлавонов с гид-

разином и его производными // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. — М.: «Иридиум-пресс», 2001. — Т. 1. — С. 147-154.

15. Горбуленко Н.В., Фрасинюк М.С., Хиля В.П. Химия гетероаналогов изофлавонов. 16. Бензтиазольные аналоги изофлавонов // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 464-471.

16. Туров А.В., Ткачук Т.М., Шевчук Л.И., Хиля В.П. Реакция тиазольных аналогов изофлаволигнанов с амидинами // ХПС. — 2001. — № 4. — С. 264-268.

17. Сосновских В.Я. Синтез и реакции галогенсодержащих хромонов // Успехи химии. — 2003. — Т. 72, № 6. — С. 550-578.

18. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sizov A.Yu., Barabanov M.A. A Simple one-pot synthesis of 2,6-disubstituted 4-(polyfluoroalkyl)pyridines and -pyrimidines by reaction of 2-polyfluoroalkylchromones with aromatic methyl ketimines and amidines // Synthesis. — 2004. — No 6. — P. 942-948.

19. Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A. A modification of the Algar-Flynn-Oyamada preparation of flavonols // J. Heterocyclic Chem. — 1968. — Vol. 5. — P. 425-426.