

УДК 547.588.25+547.814.5

© 2009

В. В. Іщенко, О. В. Шабликіна, Г. В. Ворона,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Кумаринілізокумарини

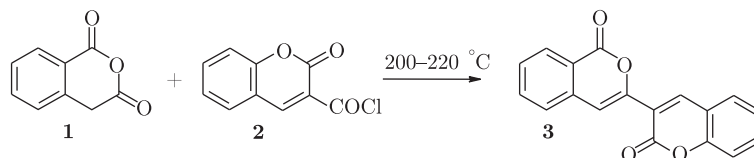
Синтезовано речовини, в яких кумаринова та ізокумаринова гетероциклічні системи з'єднані як безпосередньо простим зв'язком, так і через інші структурні фрагменти; випробувано різні підходи до синтезу таких структур.

Один з представників бензопіронів, найбільш поширеного в природі класу кисневмісних гетероциклічних сполук, — ізокумарин — відомий давно, але й досі в його хімії залишається багато нез'ясованих питань, а модифіковані введенням інших гетероциклів ізокумарини практично не досліджені. Особливо цікаві, зокрема взаємним впливом на хімічну поведінку, ізокумарини з фрагментом їх структурних ізомерів — кумаринів. Нечисленні існуючі речовини цього типу мають конденсовану будову [1, 2], а структури, в яких ці два гетероцикли були б з'єднані або безпосередньо простим зв'язком, або за допомогою замісника, навіть через інший гетероцикл, невідомі. Тому насамперед було необхідно розробити методи синтезу сполук такого типу.

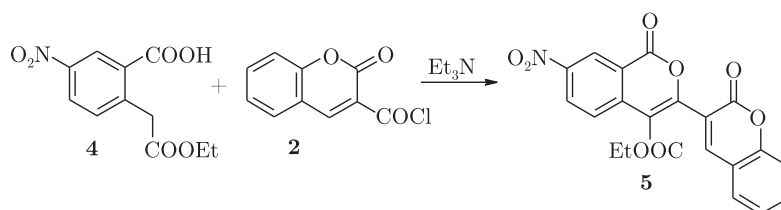
Синтезувати кумаринілізокумарини з різними замісниками можна: 1) утворенням ізокумаринового кільця на основі речовин, що містять кумаринове ядро; 2) добудовою кумаринового циклу до молекули з ізокумариновим фрагментом; 3) з'єднанням двох молекул з кумариновим та ізокумариновим циклом за допомогою активних функціональних груп; 4) модифікацією отриманих кумаринілізокумаринів.

1) *кумарин* → *ізокумарин*—*кумарин*.

Для отримання сполуки **3**, в якій ізокумаринова та кумаринова системи сполучені простим зв'язком за 3-ми положеннями, нами використано конденсацію гомофталевого ангідриду **1** з хлороангідридом кумарин-3-карбонової кислоти **2**. Реакція відбувається в піридині [3] або при сплавленні реагентів:

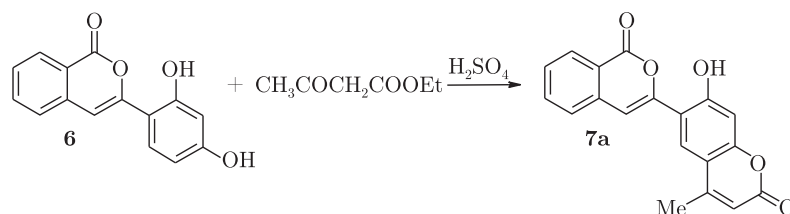


З метою отримання сполуки **5** з нітрогрупою в ізокумариновому ядрі було застосовано взаємодію хлороангідриду **2** з етиловим естером 4-нітрогомофталевої кислоти **4** у присутності триетиламіну:

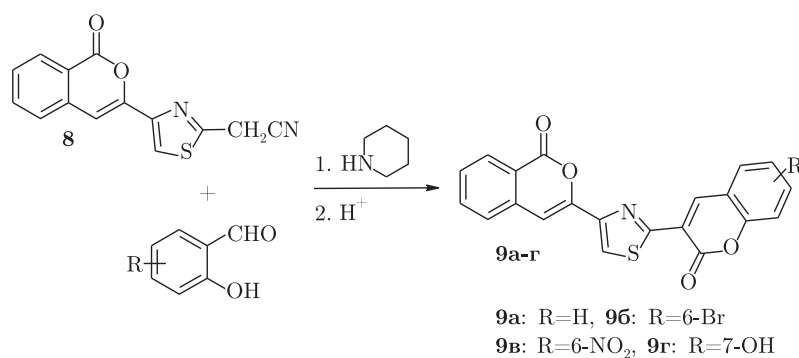


2) *ізокумарин* → *ізокумарин*—*кумарин*.

Для добудови кумарину до готової ізокумаринової системи нами випробувалась реакція Пехмана. І дійсно, внаслідок конденсації 3-(2,4-дигідроксифеніл)ізокумарину з ацетоцтовим естером утворилась сполука **7a**, в якій ізокумарин та кумарин з'єднані, відповідно, за 3-м та 6-м положеннями:

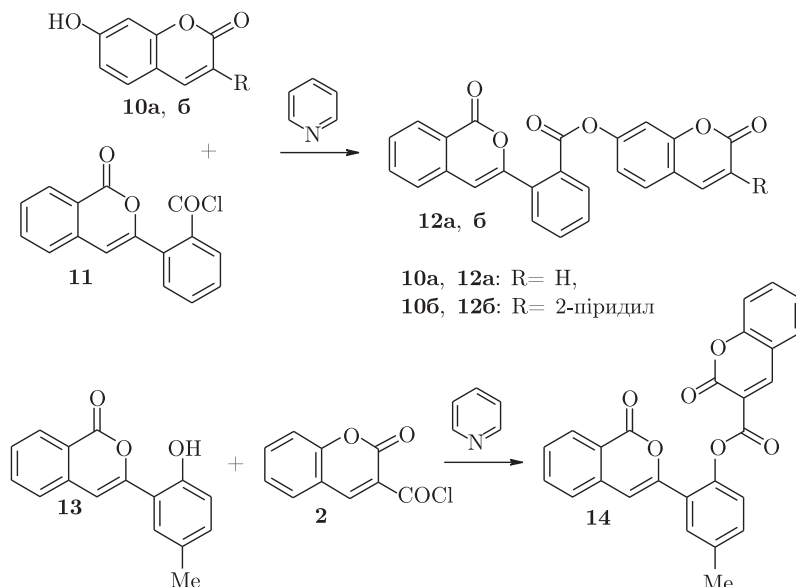


Іншим ізокумарином, на основі функціональної групи якого була отримана кумаринова система, є раніше синтезований нами нітрил **8**, його взаємодія за Кневенагелем з саліциловими альдегідами дає ряд сполук **9a** — **г**, в яких ізокумарин та кумарин поєднані за 3-ми положеннями через тіазольне ядро:



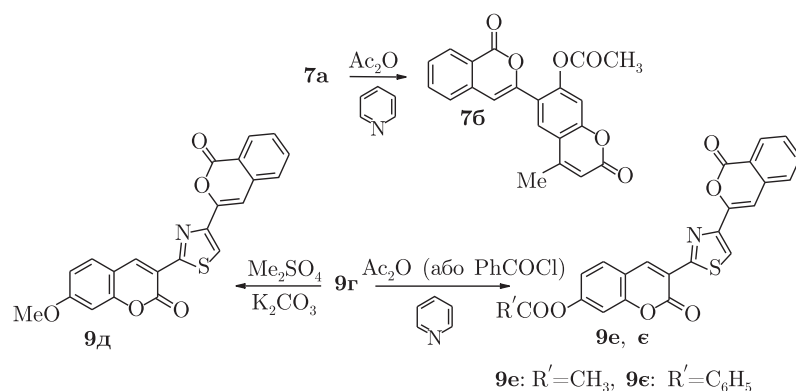
3) *ізокумарин* + *кумарин*.

Сполучення ізокумарину та кумарину через бензоїльний фрагмент в сполуках **12a**, **б** та **14** було нами здійснене за допомогою ацилювання гідроксикумаринів **10a**, **б** та 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)ізокумарину **13** відповідно хлороангідридами **11** та **2**:



4) ізокумарин — кумарин → модифікація.

Для дослідження реакційної здатності синтезованих сполук з метою їх подальших перетворень були проведені реакції алкілювання та ацилювання гідроксигрупи кумаринілізокумаринів **7a** та **9г**:



Варто відзначити, що ацетилювання сполуки **7a**, на відміну від **9г**, відбувається лише при кімнатній температурі в суміші піридину та оцтового ангідриду, і не проходить при нагріванні або в присутності більш сильних основ. Можливо, це пояснюється впливом близько розташованого до гідроксигрупи ізокумаринового ядра. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ¹H ЯМР та ІЧ, а також даними елементного аналізу, спектральні дані наведено у табл. 1.

Таким чином, нами отримано кумаринілізокумарини, в яких кумаринова та ізокумаринова системи поєднані як безпосередньо, так і через інші структурні фрагменти; випробувані різні підходи до синтезу цих сполук та показано, що подальші дослідження в цьому напрямі відкривають широкі можливості як для одержання нових речовин, так і для вивчення їх перетворень.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом ТШХ на платівках Silufol UV-254. Спектри ¹H ЯМР

Таблиця 1. Спектральні характеристики сполук **3**, **5**, **7а**, **б**, **9а** – **є**, **12а**, **б**, **14**

Сполука	Дані спектрів ^1H ЯМР, м. ч., J , Гц (9а – в , 9д – є – розчинник TFA, інші – DMSO- D_6)												Дані ГЧ-спектрів, cm^{-1} , KBr
	Сигнали протонів ізокумаринового циклу, $J = 8$ Гц					Сигнали протонів кумаринового циклу						Інші сигнали	
	H-4 (с)	H-5 (д)	H-6 (т)	H-7 (р)	H-8 (л)	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3	7,99	7,74	7,83	7,60	8,19	—	8,68 (с)	7,95 (д, $J = 8$)	7,39 (т, $J = 8$)	7,66 (т, $J = 8$)	7,40 (д, $J = 8$)	—	1723, 1600, 1487, 1460, 1390, 1313
5	1,14 (3H, т, $J = 7$, CH_3), 4,23 (2H, кв, $J = 7$, CH_2)	8,39	8,65 (м)	—	8,65 (м)	—	8,92 (с)	7,96 (д, $J = 8$)	7,45 (м)	7,34 (т, $J = 8$)	7,45 (м)	—	3065, 2988, 1770, 1741, 1605, 1579, 1523, 1483, 1380, 1345
7а	7,57	7,62	7,77	7,52	8,16	6,11 (с)	2,25 (3H, с, Me-4)	8,01 (с)	—	11,36 (1H, уш. с, OH-7)	6,91 (с)	—	3126, 1733, 1685, 1626, 1485, 1388, 1334, 1317
7б	7,30	7,72	7,83	7,60	8,19	6,13 (с)	2,55 (3H, с, Me-4)	8,10 (с)	—	2,31 (3H, с, Ac-7)	7,25 (с)	—	3080, 1724, 1627, 1610, 1560, 1495, 1420, 1387, 1365
9а	7,75	7,84–7,90 (м)	8,04–8,09 (м)	7,84–7,90 (м)	8,56	—	9,62 (с)	8,04–8,09 (м)	7,68–7,74 (м)	8,04–8,09 (м)	7,68–7,74 (м)	8,65 (1H, с, H-5 тіазолу)	1720, 1640, 1605, 1570, 1500, 1370, 1330
9б	7,79	7,87–7,94 (м)	8,11	7,87–7,94 (м)	8,59	—	9,56 (с)	8,99 (д, $J = 2$)	—	8,84 (дд, $J =$ $= 8; 2$)	7,59 (д, $J = 8,8$)	8,72 (1H, с, H-5 тіазолу)	1720, 1640, 1610, 1500, 1480, 1410, 1370, 1330
9в	7,80	7,82–7,92 (м)	8,08	7,82–7,92 (м)	8,57	—	9,68 (с)	8,99 (д, $J = 1,5$)	—	8,84 (дд, $J =$ $= 8,5; 1,5$)	7,82–7,92 (м)	8,77 (1H, с, H-5 тіазолу)	1720, 1640, 1610, 1545, 1500, 1350

Таблиця 1. Продовження

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
9г	7,55	7,71	7,83	7,59	8,20	—	9,00 (с)	7,76 (д, $J = 8,5$)	6,89 (дд, $J = 8,5; 1,5$)	10,85 (1H, уш. с, ОН-7)	6,81 (д, $J = 1,5$)	8,09 (1H, с, Н-5 тiazолу)	3240, 1733, 1695, 1643, 1591, 1560, 1480, 1373, 1328
9д	7,71	7,85–7,90 (м)	8,06	7,85–7,90 (м)	8,55	—	9,50 (с)	7,95 (д, $J = 8,5$)	7,30 (дд, $J = 8,5; 1,5$)	4,12 (3H, с, MeO)	7,18 (д, $J = 1,5$)	8,51 (1H, с, Н-5 тiazолу)	3125, 1755, 1715, 1647, 1618, 1600, 1565, 1500, 1377
9е	7,75	7,84–7,90 (м)	8,05–8,11 (м)	7,84–7,90 (м)	8,56	—	9,60 (с)	8,05–8,11 (м)	7,50 (дд, $J = 8,5; 1,5$)	2,56 (3H, с, Ac)	7,58 (д, $J = 1,5$)	8,66 (1H, с, Н-5 тiazолу)	3517, 3088, 1760, 1727, 1645, 1610, 1566, 1500, 1370
9є	7,76	7,80–7,96 (м)	8,08	7,80–7,96 (м)	8,57	—	9,64 (с)	8,16 (д, $J = 8,5$)	7,62–7,67 (м)	Ph: 8,32 (д, $J = 8$) 7,80–7,96 (м), 7,62–7,67 (м)	7,70 (уш. с)	8,68 (1H, с, Н-5 тiazолу)	3117, 1734, 1610, 1497, 1365
12а	7,19	7,58–7,86 (м)			8,22	6,39 (д, $J = 9$)	7,99–8,06 (м)	7,58–7,86 (м)	7,26 (д, $J = 8,5$)	—	7,34 (уш. с)	7,58–7,86 (м), 7,58–7,86 (м)	3052, 1734, 1645, 1616, 1481, 1397
12б	7,17	7,64–7,84 (м)			8,20	—	8,87 (с)	7,91 (д, $J = 7,5$)	7,28 (д, $J = 8$)	—	7,34 (уш. с)	7,64–7,84 (м), 8,06 (д, $J = 7$), 2-піридил: 8,65 (уш. с), 8,30 (1H, д, $J = 8$), 7,64–7,84 (м)	3065, 1735, 1610, 1467
14	7,35–7,47 (м)	7,61	7,76 (м)	7,54	8,13	—	9,07 (с)	7,93 (д, $J = 7,5$)	7,35–7,47 (м)	7,76 (м)	7,35–7,47 (м)	2,25 (3H, с, Me), 7,24 (1H, д, $J = 8$), 7,35–7,47 (м), 7,70 (1H, уш. с)	3120, 3037, 2922, 1755, 1725, 1710, 1632, 1611, 1654, 1500, 1485, 1446, 1302

виміряні на приладі Varian Mercury 400, ІЧ-спектри — на ІЧ-Фур'є-спектрометрі “Bruker”. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

3-(Кумарин-3-іл)ізокумарин 3. 0,01 моль гомофталевого ангідриду **1** та 0,011 моль хлороангідриду кумарин-3-карбонової кислоти **2** нагрівали 2 год при 200–220 °С. Після охолодження розплав розчиняли у ДМФА, виливали у 2,5% розчин NaHCO₃, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, кристалізули із суміші ДМФА — ацетон. Вихід 67%. Т. топ. 275–276 °С.

4-Карбетокси-3-(кумарин-3-іл)-7-нітроізокумарин 5. 0,01 моль етилового естеру 4-нітрогомофталевої кислоти **4** та 0,012 моль хлороангідриду кумарин-3-карбонової кислоти **2** нагрівали на водяній бані до утворення рідкого розплаву, після чого обережно додавали 0,02 моль триетиламіну. Реакція екзотермічна, реакційна суміш потемніла. Витримували її на водяній бані ще 15 хв, після чого охолоджували, обробляли водою, осад відфільтровували та кристалізули із суміші ДМФА — ацетон. Вихід 40%. Т. топ. 185 °С розкл.

7-Гідрокси-6-(ізокумарин-3-іл)-4-метилкумарин 7а. 5 ммоль 3-(2,4-дигідроксифеніл)ізокумарину **6** суспендували у 7,5 ммоль ацетооцтового естеру, додавали 0,5 мл концентрованої сірчаної кислоти, злегка підігрівали до утворення гомогенної суміші і залишали на ніч. Потім обробляли водою, осад відфільтровували, промивали водою, кристалізували із ДМФА. Вихід 48%. Т. топ. >330 °С.

3-(2-(Кумарин-3-іл)тіазол-4-іл)ізокумарини 9а–г. 5 ммоль 3-(2-ціанометилтіазол-4-іл)ізокумарину **8** та 5,5 ммоль відповідного саліцилового альдегіду розчиняли при нагріванні у мінімальному об'ємі ізопропанолу, додавали 1 ммоль піперидину та залишали реакційну суміш на добу, після чого додавали 50 мл 3% сірчаної кислоти та кип'ятили 6 год. Осад відфільтровували, кристалізували з ДМФА. Вихід **9а** 82%, **9б** 88%, **9в** 85%, **9г** 72%. Т. топ. **9а** 284–285 °С, **9б** >330 °С, **9в** >330 °С, **9г** >330 °С.

2-(Ізокумарин-3-іл)бензойної кислоти кумарин-7-ілові естери 12а, б та кумарин-3-карбонової кислоти 2-(ізокумарин-3-іл)-4-метилфенільний естер 14. 2,5 ммоль 7-гідроксикумарину **10а** або **10б** та 2,75 ммоль хлороангідриду **11** (для синтезу сполук **12а, б**) або, відповідно, 2,5 ммоль 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)ізокумарину **13** та 2,75 ммоль хлороангідриду **2** (для сполуки **14**) розчиняли при нагріванні у 5 мл сухого піридину та залишали на ніч. Потім додавали 50 мл води та розбавленої соляної кислоти до нейтральної реакції, осад фільтрували, промивали водою та кристалізували з ДМФА. Вихід **12а** 77%, **12б** 83%, **14** 73%. Т. топ. **12а** 205–206 °С, **12б** 212–214 °С, **14** 237–238 °С.

7-Ацетокси-6-(ізокумарин-3-іл)-4-метилкумарин 7б. До суспензії 2,5 ммоль сполуки **7а** у 10 мл сухого піридину додавали 5 ммоль оцтового ангідриду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до утворення розчину, залишали на ніч, після чого додавали 50 мл води та підкислювали розбавленою соляною кислотою до слабкокислої реакції. Осад фільтрували, промивали водою та кристалізували з ДМФА. Вихід 78%. Т. топ. 236–238 °С.

3-(2-(7-Метоксикумарин-3-іл)тіазол-4-іл)ізокумарин 9д. 2,5 ммоль сполуки **9г**, 3 ммоль диметилсульфату та 0,5 г K₂CO₃ кип'ятили при перемішуванні у 20 мл сухого ацетону 4 год. До реакційної суміші додавали 100 мл води, осад фільтрували, промивали водою та кристалізували з ДМФА. Вихід 86%. Т. топ. >330 °С розкл.

3-(2-(7-Ацилоксикумарин-3-іл)тіазол-4-іл)ізокумарини 9е, є. 2,5 ммоль сполуки **9г**, 3 ммоль оцтового ангідриду або бензоїлхлориду розчиняли при нагріванні у 7 мл сухого піридину та залишали на ніч. Додавали 50 мл води та розбавленої соляної кислоти до нейтральної реакції, осад фільтрували, промивали водою та кристалізували з ДМФА. Вихід **9е** 89%, **9є** 92%. Т. топ. **9е** 252–253 °С, **9є** 295–297 °С.

1. *Биохимия фенольных соединений* / Под ред. Дж. Харборна // Москва: Мир, 1968. – 452 с.
2. Chatterjea J. N., Banerjee B. K., Prasad N. Isocoumarino[3, 4: 4', 3']coumarin // J. Indian Chem. Soc. – 1965. – **42**, No 5. – P. 283–288.
3. Іщенко В. В., Шаблюкіна О. В., Туров О. В. та ін. 3-Гетарилізокумарини: синтез та хімічні властивості // Доп. НАН України. – 2006. – № 4. – С. 133–138.

*Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка*

Надійшло до редакції 14.07.2008

V. V. Ischenko, O. V. Shablykina, A. V. Vorona,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **V. P. Khilya**

Coumarinylisocoumarins

Substances, in which coumarin and isocoumarin systems are connected by a single bond or by another groups, are synthesized. Different variants of the synthesis of such structures are developed.