
doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.02.067>

УДК 547.588.25+547.814.5

О. В. Шабликіна, В. В. Іщенко, З. В. Нагорна, В. П. Хиля

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: shablykina@ukr.net

Похідні 6-(ізокумарин-3-іл)-4-метилумбеліферону

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю

Досліджено синтетичний потенціал поліфункціональної молекули — 6-(ізокумарин-3-іл)-4-метилумбеліферону. Отримано ряд нових речовин з фрагментами дезоксибензоїн-2'-карбонової кислоти, 3,4-дигідроізокумарину, ізохінолону, 7-метоксикумарину, 8-амінометилумбеліферону.

Ключові слова: 7-гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)-2H-хромен-2-он, нуклеофільна атака 1H-ізохромен-1-ону, метилювання фенолів, амінометилювання фенолів.

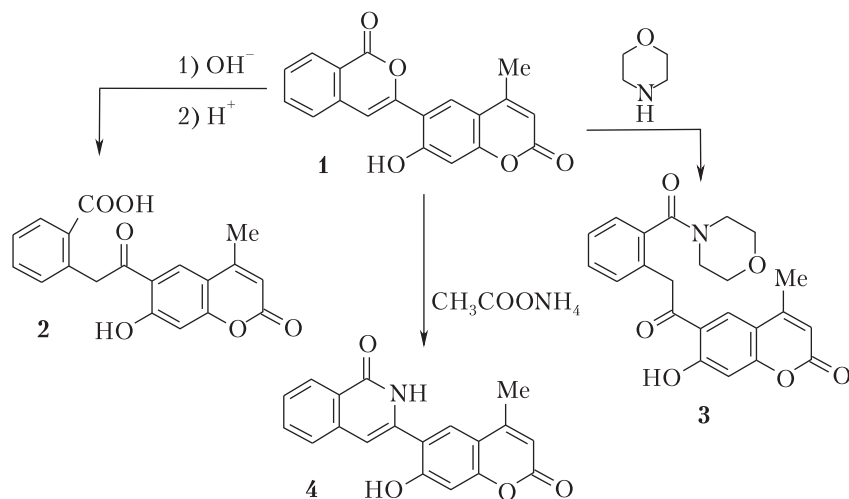
В продовження досліджень гетероциклічних ансамблів, що містять одночасно кумаринову й ізокумаринову системи, сполучені одинарним зв'язком, нами проведено серію хімічних перетворень 6-(ізокумарин-3-іл)-4-метилумбеліферону (7-гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)-2H-хромен-2-ону) **1**, отриманого раніше реакцією Пехмана на основі 3-(3,4-дигідроксифеніл)ізокумарину [1].

Поліфункціональна сполука **1** демонструє адитивність хімічних властивостей, характерних для обох гетероциклічних систем [2], особливо цікавими й різноманітними є трансформації ізокумаринового циклу під дією різноманітних нуклеофілів. Як і більшість представників групи 3-арилізокумаринів, сполука **1** розчиняється в лужному середовищі, даючи після підкислення розчину продукт розкриття ізокумаринового циклу — дезоксибензоїн-2'-карбонову кислоту **2**. Вочевидь, у лужному середовищі кумариновий цикл також існує у відкритій формі, але при підкисленні швидко закривається. Відкриту форму ізокумаринового циклу легко ідентифікувати за спектрами ¹H ЯМР, адже, порівняно з вихідною сполукою, у спектрах кислоти **2** відсутній однопротонний синглет при 7,58 м.ч. (4-й протон ізокумарину), а натомість з'являється двопротонний синглет метиленової ланки при 4,87 м.ч. Цікаво, що в результаті перекристалізації сполуки **2** із суміші вода — ДМФА формуються крупнокристалічні сольвати з молекулами ДМФА у співвідношенні 1:1.

© О.В. Шабликіна, В.В. Іщенко, З.В. Нагорна, В.П. Хиля, 2017

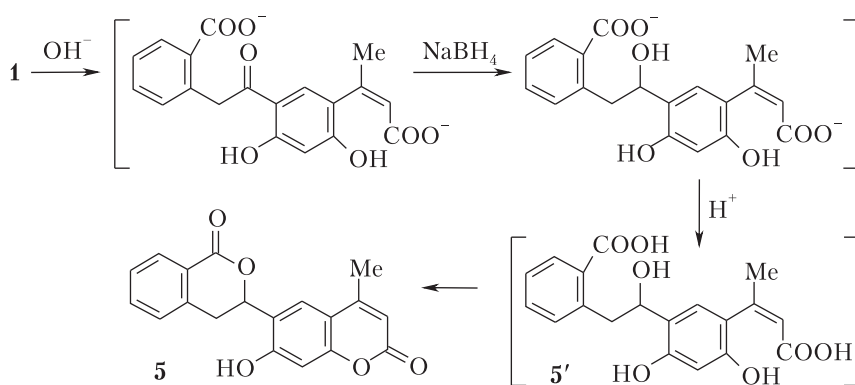
ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2017. № 2

67

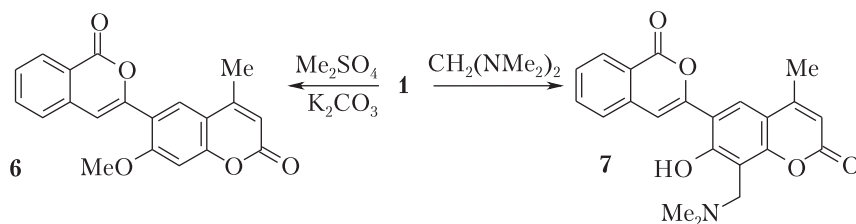


Розкриття ізокумаринового циклу з утворенням похідної дезоксибензоїн-2'-карбонової кислоти (аміду **3**) відбувається також внаслідок реакції з вторинним аміном за методикою, описаною в роботі [3], а взаємодія з амоніаком (точніше, нагрівання в оцтовій кислоті з ацетатом амонію) носить характер рециклізації в ізохінолонову систему **4**.

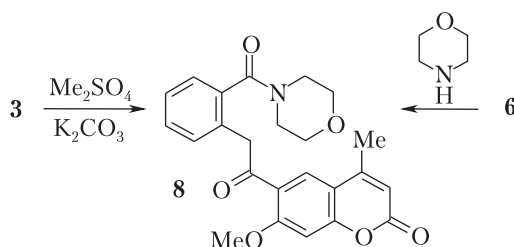
Ще одним очікуваним для ізокумаринового ядра перетворенням було відновлення в 3,4-дигідроізокумарин **5**, яке відбувається за такою послідовністю реакцій в одноколбовому варіанті: розкриття циклу в лужному середовищі, відновлення кетогрупи дезоксибензоїнового фрагмента, циклізація в кислому середовищі. Переважно відкриті форми дигідроізокумаринів (у нашому випадку – гідроксикислота **5'**) цілком стабільні, а їх циклізація потребує тривалої обробки кислотою. Але в результаті підкислення реакційної суміші після відновлення сполуки **4** було отримано відразу циклічну речовину **5**. Подібне явище нами виявлено і в процесі відновлення борогідридом натрію ізокумаринів із додатковою карбоксильною функцією [4].



Перетворення речовини **1** із залученням фрагмента умбеліферону насамперед обумовлені наявністю гідроксильної групи, яка не лише дає можливість отримати функціональну похідну **6** шляхом алкілювання (синтез *O*-ацетильної похідної описано в роботі [1]), але й активує положення 8 кумарину до електрофільної атаки в реакції амінометилювання за допомогою аміналю формальдегіду з утворенням основи Маніха **7**.



Можна також здійснити послідовно функціоналізацію речовини **1** за кількома реакційними центрами в різному порядку. Так, сполука **8** була синтезована як метилюванням аміду **3** (метод А, експ. частина), так і дією морфоліну на метоксипохідну **6** (метод Б).



Таким чином, за участю 6-(ізокумарин-3-іл)-4-метилумбеліферону нами здійснено низку хімічних перетворень і отримано нові різноманітні за будовою речовини, що свідчить про широкі синтетичні можливості даної комбінації кумаринової та ізокумаринової гетероциклічних систем.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів здійснювався методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на платівках Silufol UV-254, елюент – CHCl_3 – MeOH , 9:1. Спектри ^1H ЯМР виміряні на приладі Varian Mercury 400 (робоча частота 400 МГц; розчинник – $\text{DMCO}-d_6$ – CCl_4 1:1, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

7-Гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-3-ізохромен)-2H-2-хроменон (1). Методику синтезу, фізичні характеристики та дані ^1H ЯМР спектроскопії наведено в [1].

2-[2-(7-Гідрокси-4-метил-2-оксо-2H-6-хроменіл)-2-оксоетил]бензойна кислота (2). До суспензії 0,48 г (1,5 ммоль) сполуки **1** у 5 мл етанолу додають розчин 0,24 г гідроксиду натрію у 25 мл води та перемішують протягом 1 год при 60 °С; після чого ще гарячий розчин фільтрують, охолоджують до кімнатної температури, підкислюють розведеною соляною кислотою та охолоджують на льодяній бані. Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші вода–ДМФА (5:1). Вихід 53 %, $T_{\text{пл}} \sim 110$ °С розкл. (циклізується у вихідну сполуку). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,50 (3H, с, 4- CH_3), 4,87 (2H, с, CH_2CO), 6,17 (1H, с, H-3), 6,81 (1H, с, H-8), 7,32 (1H, д, $J = 7,6$, H-6'), 7,40 (1H, т, $J = 7,6$, H-4'), 7,52 (1H, т, $J = 7,6$, H-5'), 7,91 (1H, с, H-5), 8,01 (1H, д, $J = 7,6$, H-3'), 12,28 (уш. с, 7-ОН), 12,63 (уш. с, 2'- COOH).

7-Гідрокси-4-метил-6-[2-(2-морфолінокарбонілфеніл)ацетил]-2H-2-хроменон (3). Кип'ятять 0,48 г (1,5 ммоль) сполуки **1** та 1,3 мл (15 ммоль) морфоліну протягом 5 год; реакційну суміш охолоджують та розтирають із 10 мл ізопропанолу. Осад відфільтровують, промивають охолодженим пропанолом-2. Продукт є спектрально чистим, додаткове очищення можна здійснити шляхом перекристалізації із пропанолу-2. Вихід 86 %, $T_{\text{пл}} 203$ –

204 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,50 (3H, с, 4- CH_3), 3,31 (2H, уш. с, морфоліл-4), 3,55 (6H, уш. с, морфоліл-4), 4,57 (2H, уш. с, CH_2CO), 6,18 (1H, с, Н-3), 6,84 (1H, с, Н-8), 7,24–7,40 (4H, м, Н-3'–6'), 8,25 (1H, с, Н-5); встановити положення сигналу групи 7-ОН не вдалося через обмінні процеси.

3-(7-Гідрокси-4-метил-2-оксо-2H-6-хроменіл)-1,2-дигідро-1-ізохінолінон (4). Кип'ятять 0,32 г (1 ммоль) сполуки **1** та 0,16 г (2 ммоль) ацетату амонію в 2 мл льодяної оцтової кислоти протягом 4 год. Після охолодження осад відфільтровують, промивають пропанолом-2. Продукт є спектрально чистим, додаткове очищення можна здійснити шляхом перекристалізації з ДМФА. Вихід 82 %, $T_{\text{пл}} > 300$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,50 (3H, с, 4- CH_3), 6,06 (1H, с, Н-3), 6,81 (1H, с, Н-8), 6,87 (1H, с, Н-4'), 7,42 (1H, т, $J = 7,6$, Н-7'), 7,61 (2H, м, Н-5',6'), 7,79 (1H, с, Н-5), 8,22 (1H, д, $J = 7,6$, Н-8'), 11,12 (уш. с, 2-ОН, NH).

7-Гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-3,4-дигідро-1H-3-ізохроменіл)-2H-2-хроменон (5). Кип'ятять 0,48 г (1,5 ммоль) сполуки **1** у 15 мл водно-спиртового (1:2) 1,5 % розчину гідроксиду натрію до розчинення; після чого додають 0,2 г борогідриду натрію, кип'ятять 1,5 год, додають другу порцію борогідриду натрію (0,1 г) та кип'ятять ще 0,5 год. Розчин охолоджують та фільтрують, підкислюють розведеною соляною кислотою та охолоджують на льодяній бані. Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного ізопропанолу (1:2). Вихід 58 %, $T_{\text{пл}} 282\text{--}283$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,43 (3H, с, 4- CH_3), 3,22 (1H, дд, $J = 16,0$, $J = 2,8$, Н-4_с), 3,32 (1H, дд, $J = 16,0$, $J = 11,6$, Н-4_а), 5,82 (1H, дд, $J = 11,6$, $J = 2,8$, Н-3), 6,06 (1H, с, Н-3), 6,81 (1H, с, Н-8), 7,39 (1H, д, $J = 7,6$, Н-5'), 7,44 (1H, т, $J = 7,6$, Н-7'), 7,61 (1H, т, $J = 7,6$, Н-6'), 7,74 (1H, с, Н-5), 8,01 (1H, д, $J = 7,6$, Н-5'), 10,85 (1H, уш. с, 7-ОН).

7-Метокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-3-ізохромен)-2H-2-хроменон (6). Кип'ятять у 40 мл сухого ацетону протягом 4 год при перемішуванні 0,48 г (1,5 ммоль) сполуки **1**, 0,19 г (3 ммоль) метилйодиду та 0,84 г (6 ммоль) свіжопрожареного дрібно розтертого поташу. До реакційної суміші додають 100 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА–пропанол-2 (1:3). Вихід 84 %, $T_{\text{пл}} 178\text{--}179$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,50 (3H, с, 4- CH_3), 4,06 (3H, с, 7- OCH_3), 6,20 (1H, с, Н-3), 7,18 (1H, с, Н-8), 7,39 (1H, с, Н-4'), 7,55 (1H, т, $J = 7,6$, Н-7'), 7,63 (1H, д, $J = 7,6$, Н-5'), 7,79 (1H, т, $J = 7,6$, Н-6'), 8,06 (1H, с, Н-5), 8,17 (1H, д, $J = 7,6$, Н-8').

8-Диметиламінометил-7-гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-3-ізохроменіл)-2H-2-хроменон (7). Кип'ятять у 10 мл сухого діоксану протягом 2 год 0,48 г (1,5 ммоль) сполуки **1** та 0,25 мл (1,2 екв.) біс(диметиламіно)метану (під час кип'ятіння утворюється жовтий осад). Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують, промивають гексаном. Продукт є спектрально чистим, додаткове очищення можна здійснити шляхом перекристалізації із суміші діоксан – гексан (1:1). Вихід 76 %, $T_{\text{пл}} \sim 280$ °С розкл. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,46 (3H, с, 4- CH_3), 2,67 (6H, с, 8- CH_2NMe_2), 4,24 (2H, с, 8- CH_2NMe_2), 5,89 (1H, с, Н-3), 7,47 (1H, т, $J = 7,6$, Н-7'), 7,52 (1H, д, $J = 7,6$, Н-5'), 7,73 (1H, т, $J = 7,6$, Н-6'), 8,00 (1H, с, Н-5), 8,12–8,16 (2H, м, Н-4',8'); встановити положення сигналу групи 7-ОН не вдалося через обмінні процеси.

7-Метокси-4-метил-6-[2-(2-морфолінокарбонілфеніл)ацетил]-2H-2-хроменон (8).

Метод А. Згідно з методикою, наведеною для аміду **3**, із 0,48 г (1,5 ммоль) 7-метокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-3-ізохромен)-2H-2-хроменону **6** та 1,3 мл (15 ммоль) морфоліну. Вихід 83 %.

Метод Б. Згідно з методикою, наведеною для метоксипохідної **6**, із 0,62 г (1,5 ммоль) амідю **3**, 0,3 мл (2 екв.) диметилсульфату та 0,84 г (6 екв.) поташу в 20 мл ацетону. Вихід 91 %.

$T_{пл}$ 190–191 °С. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,43 (3H, с, 4-CH₃), 3,31 (2H, уш. с, морфоліл-4), 3,55 (6H, уш. с, морфоліл-4), 4,04 (3H, с, 7-OMe), 4,2–4,6 (2H, дуже широкий сигнал, CH₂CO), 6,20 (1H, с, H-3), 7,16 (1H, с, H-8), 7,21 (1H, д, $J = 7,2$, H-6'), 7,25 (1H, д, $J = 7,2$, H-3'), 7,30 (1H, т, $J = 7,2$, H-4'), 7,36 (1H, т, $J = 7,2$, H-5'), 7,91 (1H, с, H-5).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Іщенко В.В., Шаблякіна О.В., Ворона Г.В., Хілія В.П. Синтез кумаринілізокумаринів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2009. № 3. С. 141–147.
2. Гетероциклические соединения. В 8 т. Р. Эльдерфилд (ред.). Москва: Изд-во иностр. лит., 1954. Т. 2. 438 с.
3. Москвіна В.С., Шаблякіна О.В., Туров О.В., Іщенко В.В., Хілія В.П. Дослідження продуктів взаємодії 2'-карбоксібенозоїнів та їх амідів з диметилацеталем диметилформамідю. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2012. № 11. С. 144–149.
4. Іщенко В.В., Воевода Н.М., Шаблякіна О.В., Туров А.В., Хілія В.П. Восстановление 3-(карбоксиирил-изокумаринов боргидридом натрия. *Химия гетероцикл. соед.* 2011. № 10. С. 1471–1484.

Надійшло до редакції 07.07.2016

REFERENCES

1. Ishchenko, V. V., Shablykina, O. V., Vorona, A. V., Khilya, V. P. (2009). *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No 3, pp. 141-147 (in Ukrainian).
2. Heterocyclic compounds, Vol. 2, R. C. Elderfield (Ed.). (1951). New York: Wiley Inc.
3. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V., Turov, O. V., Ishchenko, V. V., Khilya, V. P. (2012). *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No 11, pp. 144-149 (in Ukrainian).
4. Ishchenko, V. V., Voevoda, N. M., Shablykina, O. V., Turov, A. V., Khilya, V. P. (2012). *Chem. Heterocycl. Comp.*, 47, Iss. 10, pp. 1212-1224 (in Russian). <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0896-3>

Received 07.07.2016

О.В. Шаблякина, В.В. Ищенко, З.В. Нагорная, В.П. Хилия

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Киев

E-mail: shablykina@ukr.net

ПРОИЗВОДНЫЕ 6-(ИЗОКУМАРИН-3-ИЛ)-4-МЕТИЛУМБЕЛЛИФЕРОНА

Исследован синтетический потенциал полифункциональной молекулы — 6-(изокумарин-3-ил)-4-метилумбеллиферона. Получен ряд новых веществ с фрагментами дезоксибензоин-2'-карбоновой кислоты, 3,4-дигидроизокумарина, изохинолона, 7-метоксикумарина, 8-аминометилумбеллиферона.

Ключевые слова: 7-гидрокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-изохромен-3-ил)-2H-хромен-2-он, нуклеофильная атака 1H-изохромен-1-она, метилирование фенолов, аминометилирование фенолов.

O.V. Shablykina, V.V. Ishchenko, Z.V. Nagorna, V.P. Khilya

Taras Shevchenko National University of Kiev

E-mail: shablykina@ukr.net

DERIVATIVES OF 6-(ISOCOUMARIN-3-YL)-4-METHYLUMBELLIFERONE

The synthetic potential of 6-(isocoumarin-3-yl)-4-methylumbelliferone as a multifunctional molecule has been investigated. A number of new substances with fragments of deoxybenzoin-2'-carbonic acid, 3,4-dihydroisocoumarin, isoquinolone, 7-methoxycoumarin, 8-aminomethylumbelliferone are obtained.

Keywords: 7-hydroxy-4-methyl-6-(1-oxo-1H-isochromen-3-yl)-2H-chromen-2-one, nucleophilic attack of 1H-isochromen-1-one, methylation of phenols, aminomethylation of phenols.