В. П. Хиля В.С.Москвіна О.В.Шабликіна В.В.Іщенко

ХІМІЯ ФЛАВОНОЇДІВ КУМАРИНИ ТА ІЗОКУМАРИНИ

NH2 COOH

0

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ КИЇВСЬКИЙ НАШОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

> В. П. ХИЛЯ В. С. МОСКВІНА О.В.ШАБЛИКІНА В. В. ІЩЕНКО

хімія флавоноїдів ГА ІЗ Монографія Винанський Санария Винанський Санария Санария Винанський Санария Санария КУМАРИНИ ТА ІЗОКУМАРИНИ



УДК 547.814:547.587.51:547.583.5 X45

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф., чл.-кор. НАН України А. І. Вовк (Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря); канд. хім. наук О. С. Огороднійчук (ПАТ "Ексимед"); д-р хім. наук, проф. В. Г. Пивоваренко (Київський національний університет імені Тараса Шевченка)

> Рекомендовано до друку вченою радою хімічного факультету (протокол № 15 від 15 червня 2021 року)

Хиля В. П.

X45

Хімія флавоноїдів. Кумарини та ізокумарини : монографія / В. П. Хиля, В. С. Москвіна, О. В. Шабликіна, В. В. Іщенко. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2021. – 288 с.

ISBN 978-966-933-159-5

Висвітлено актуальні аспекти хімії кумаринів та ізокумаринів. Окремі розділи цієї присвячено методам синтезу 3-гетарилкумаринів, 4-(гет)арилкумаринів та 3-(гет)арилізокумаринів; розглянуто хімічні властивості цих оксигеновмісних гетероциклів, а саме реакції тіонування кумаринів та реакції кумаринів і тіокумаринів з *N*-нуклеофілами, особливості взаємодії 3-арилізокумаринів з *O-, H-, N-, S-* та *C*-нуклеофілами; також представлено матеріал, що стосується методів синтезу амінокислотних похідних кумаринів та ізокумаринів. Монографія охоплює наукову літературу, а також публікації авторів у галузі хімії кумаринів та ізокумаринів.

Для спеціалістів-науковців у галузі органічної хімії гетероциклічних сполук, хімії природних сполук та суміжних дисциплін; буде корисним для студентів хімічних спеціальностей як додаткова література.

УДК 547.814:547.587.51:547.583.5

© Хиля В. П., Москвіна В. С., Шабликіна О. В., Іщенко В. В., 2021 © Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ВПЦ "Київський університет", 2021

ISBN 978-966-933-159-5

Присвячується 130-річчю кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка

вступ

Оксигеновмісні гетероциклічні сполуки, представниками яких є кумарини (2*H*-хромен-2-они або бензопіран-2-они) та ізокумарини (1*H*-ізохромен-1-они або бензопіран-1-они), складають велику групу речовин, широко розповсюджених в рослинному світі. Похідні кумаринів були виділені з насіння, коренів та листя багатьох видів рослин, що належать до родин *Rutaceae, Apiaceae, Umbelliferae, Clusiaceae, Guttiferae, Caprifoliaceae, Oleaceae, Nyctaginaceae* тощо. Похідні ізокумаринів у природі зустрічаються не лише у рослинах (зокрема, у складі представників родин *Hydrangeaceae, Rutaceae, Saxifragaceae, Salicaceae*): велике різноманіття цих гетероциклічних похідних продукується грибковими мікроорганізмами (наприклад, окремими видами *Aspergillus* та *Penicillium*).

Серед похідних кумаринів та ізокумаринів як природного, так і синтетичного походження є численні приклади біологічно активних сполук із низьким рівнем токсичності, що володіють антибактеріальною, протигрибковою, протипухлинною, протизапальною, антикоагулянтною, антиоксидантною, антидіабетичною, анальгетичною дією; також ці сполуки застосовуються як стимулятори росту рослин та стимулятори центральної нервової системи. Крім того, похідні кумаринів знайшли всебічне застосування в якості барвників, флуоресцентних зондів та маркерів, рН-індикаторів.

Значимість таких сполук підтверджується тим фактом, що як похідні кумаринів, так і похідні ізокумаринів є стартовими речовинами для синтезу нових класів гетероциклічних сполук, для проведення структурних модифікацій, дослідження фізикохімічних особливостей, спектральних та хімічних властивостей. Представлена монографія висвітлює окремі аспекти хімії кумаринів та ізокумаринів. Окремі розділи цієї книги присвячені методам синтезу 3-гетарилкумаринів (розділ 1), 4-(гет)арилкумаринів (розділ 2) та 3-(гет)арилізокумаринів (розділ 3). Розглядаються хімічні властивості цих оксигеновмісних гетероциклів, а саме реакції тіонування кумаринів та реакції кумаринів і тіокумаринів з *N*-нуклеофілами (розділ 4), особливості взаємодії 3-арилізокумаринів з *O*-, *H*-, *N*-, *S*- та *C*-нуклеофілами (розділ 5). У розділах 6 та 7 представлено матеріал, що стосується методів синтезу амінокислотних похідних, відповідно, кумаринів та ізокумаринів.

ратур зокумари. Монографія охоплює наукову літературу, а також публікації

Розділ 1 3-ГЕТАРИЛКУМАРИНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ

Кумарини (2*H*-1-бензопіран-2-они, 2*H*-хромен-2-они, *рис.* 1.1) вперше були вилучені з рослинної сировини (найбільш високий вміст в рослинах сімейства зонтичних, рутових, пасльонових і бобових), де вони знаходяться у вигляді глікозидів. Природні кумарини знайшли застосування в медицині (антикоагулянти), в харчовій і парфумерній промисловості. Синтетичні кумарини і їх аналоги використовуються як флуоресцентні зонди й мітки для біологічних досліджень, як антибіоти-

ки, протиракові та протиалергічні засоби, фунгіциди; і це ще далеко не повний перелік їх можливого застосування.



Вже досить давно дослідження в області хімії гетероциклічних сполук ведуться в

Puc. 1.1

напрямку синтезу і модифікації кумаринової системи шляхом введення в молекулу гетероциклічного фрагмента. В даному розділі подано стислий огляд робіт по основним методам синтезу кумаринів з гетероциклічним замісником у положенні 3.

В загальному випадку, методи синтезу гетарилкумаринів, речовин, що містять як мінімум дві гетероциклічні системи, можна розділити на дві групи:

- добудова кумаринової системи до іншого гетероциклу;

- створення гетероциклічного замісника в кумариновому циклі.

Окрім висвітлених у цьому розділі публікацій, для ознайомлення із сучасним станом проблеми корисно також буде звернутись до оглядових робіт [1–7].

1.1. Синтез 3-гетарилкумаринів шляхом добудови кумаринової системи до іншого гетероциклу

1.1.1. Реакція Кневенагеля між похідними саліцилових альдегідів та гетарилоцтових кислот

Синтез кумаринового фрагменту конденсацією за Кневенагелем, тобто, взаємодією саліцилових альдегідів або їх похідних і речовин з активною метиленової ланкою (наприклад, заміщених ацетонітрилів) є одним із найбільш універсальних способів одержання 3-гетарилкумаринів. Конденсацією саліцилових альдегідів і гетарилацетонітрилів або ж відповідних їм естерів (самі гетарилзаміщені оцтові кислоти використовують рідко через низьку активність) в етиловому або ізопропіловому спирті з додаванням в якості каталізатора основи (піперидин) було отримано різноманітні 3-гетарилкумарини загальної формули **1.1** (*схема 1.1*), де Het = 2-піридил [8, 9], заміщений 2-піридил [10], 3- і 4-піридил [11], 2-тіазоліл з різними замісниками [11заміщений [4], 1,2,4-триазол-1-іл 14], 4-тіазоліл [7]. 1,2,4-триазол-3-іл [15], 1,3,4-оксадіазол-2-іл [16, 17], 1,3,4-тіадіазол-2-іл [18], бензімідазол-2-іл [19, 20], *N*-метілбензімідазо-2-іл [21], бензооксазол-2-іл і бензотіазол-2-іл [9], 2-хіназолін-4-он [22], а також бензодіоксотіадіазін-3-іл [23].

Використання гетарилацетонітрилів приводить спочатку до утворення 2-імінокумаринів **1.2** (*схема 1.1*), які перетворюються на кумарини шляхом кислотного гідролізу, наприклад, кип'ятінням в системі спирт – вода – соляна кислота.



Схема 1.1

Аналогічна зображеній на *схемі* 1.1 реакція використовувалась і авторами даної монографії [24–27]; оскільки вихідними речовинами в синтезі були гетарилацетонітрили, окрім кумаринів **1.3–1.12** (*рис.* 1.2) було вилучено також деякі проміжні імінокумарини.

При взаємодії саліцилового альдегіду і HetCH₂CN в ізопропиловому спирті в присутності піперидину в більшості випадків можливо було виділити 3-гетарилімінокумарин. Використання в якості розчинника 96 % етанолу приводило до суміші кумарину й імінокумарину, хоча могло здатися кращим в випадку сполук **1.4b-d**, **1.9b,c**, **1.10c**, **1.12b,c** (*puc. 1.2*) через меншу розчинність вихідних речовин в *i*-PrOH. Гідроліз імінокумаринів або згаданої суміші проводився в розведеній сірчаній кислоті.



1.3f,i,j; 1.4a–j; 1.5f; 1.6f; 1.7f–h; 1.8f; 1.9b,c,f–j; 1.10c; f–j; 1.11f–j; 1.12b,c,f–j

R = H (3), 7-OH (4), 8-OH (5), 7,8-(OH)₂ (6), 8-OMe (7), 8-OEt (8), 6-NO₂ (9), 6-Cl (10), 6,8-Cl₂ (11), 6-Br (12);



В серії робіт [28–30] у такий же спосіб було синтезовано 3-(4-R-тіазол-2-іл)- та 3-(5-R-фуран-2-іл)кумарини, у яких до тіазольного чи фуранового замісника була безпосередньо або за допомогою лінкера була приєднана естерна група. Після її гідролізу, отримані кислоти було кон'юговано до біомолекул (нуклеозидів, олігонуклеотидів, L-трилейцину, D-глюкозаміну).



При проведенні конденсації саліцилового альдегіду з бензімідазолілацетонітрилами в киплячому хлороформі в присутності ZnCl₂ були виділені проміжні ариліденацетонітрили **1.13** (*схема 1.2*), які замикалися в кумарини додатковим нагріванням з ZnCl₂ [31].

В результаті конденсації нітрилів або естерів гетарилоцтових кислот з похідними саліцилових альдегідів – основами Шиффа **1.15** (*схема 1.3*) – в етанолі в присутності піперидину з виходом 40–90 % були отримані 3-гетарилкумарини **1.1** [32].



В роботі [14] описана реакція 4-ацетиламіносаліциліденаніліну з (1,2,4-триазол-1-іл)- або (імідазол-1-іл)оцтовою кислотою, що йде при нагріванні (12 год) в оцтовому ангідриді в присутності ацетату натрію та приводить до відповідних 1-(кумарин-3-іл)гетероциклів.



Схема 1.4

За допомогою реакції Губена – Геша можна синтезувати широке коло *а*-гетарилзаміщених *о*-гідроксиацетофенонів, які, в свою чергу, конденсацією за Кляйзеном можуть бути перетворені на 3-гетарил-4-гідроксикумарини, як це було зроблено для похідної фурану **1.16** (*схема 1.4*) [33, 34].

1.2. Синтез 3-гетарилкумаринів шляхом добудови гетероциклу до кумаринової системи

Різні похідні кумаринів з активними, здатними до гетероциклізації функціональними групами в положенні 3 використовують в якості вихідних речовин для одержання 3-гетарилкумаринів досить часто. Більшість наведених в даній частині реакцій є класичними гетероциклізаціями, і, переважно, їх можна використовувати без особливих застережень, оскільки кумариновий цикл в нейтральному та кислому середовищах є однією із найбільш стійких гетероциклічних систем.

1.2.1. 3-(а-Бромацетил)кумарин та 3-ацетилкумарин в реакціях гетероциклізації

Однією із зручних для синтезу 3-гетарилкумаринів речовин є $3-(\alpha-бромацетил)$ кумарин **1.17**, конденсація якого з тіоамідами, при короткочасному нагріванні в спирті приводить до 3-(2-X-тіазол-4-іл)кумаринів **18** (*схема 1.5*) [35].



R = H, 5,6-бензо, 7-NEt₂ X = NH₂, NHNH₂, CSN(CH₃)₂, CH₂CN, N(CH₂)₄, Ph, 4-MeC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 4-(Me₂N)C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-[N(CH₂)₄]C₆H₄

Схема 1.5

Зазначимо, що, якщо X = CH₂CN, то такі тіазолілкумарини можуть в подальшому також реагувати як метиленові компоне-

нти у реакції Кневенагеля з саліциловими альдегідами, утворюючи 2,4-(дикумарин-3-іл)тіазоли [35].

Аналогічний підхід до отримання 3-(тіазол-4-іл)кумаринів наводиться в роботах [11, 36–41].

Нагріванням бромокетонів **1.17** з еквімолярними кількостями *N*,*N*-диметилтіоамідів (*схема 1.6*) в оцтовому ангідриді в присутності Mg(ClO₄)₂ були отримані заміщені перхлорати 5-(кумарин-3-іл)оксатіолію **1.19** [35].



Із кумаринів **1.17** було синтезовано також похідні 3-(індол-3-іл)кумарину – при взаємодії з фенілгідразином [42].

При нагріванні в етанолі еквімолярної суміші 4-гідрокси-3-(α -бромацил)кумарину і тіосемикарбазону альдегіду утворюється арилгідразон заміщеного 3-(2-оксотіазол-4-іл)кумарину **1.20** (*схема 1.7*), а реакція тих же бромовмісних кумаринів із тіосемікарбазидом приводить до ряду 3-(1,3,4-тіадіазиніл-5-іл)кумаринів **1.21** [43].



Схема 1.7

Із 3-(α-бромацетил)кумарину **1.17** при дії гетероциклічних 1,3-бінуклеофілів, були отримані 3-(кумарин-3-іл)бензо[*f*]-імідазо[3,2-*b*]тіазоли **1.22** [44, 45] і 3-арил-7-(кумарин-3-іл)-тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазоли **23** [44] (*схема 1.8*).



За схожою схемою при взаємодії бромопохідної **1.17** з 2-аміно-1,3,4-тіадіазолами і 4-аміно-5-меркапто-*s*-триазолами утворюються, відповідно, 6-(кумарин-3-іл)імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазоли і 6-(кумарин-3-іл)-7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазини [46].

3-Ацетилкумарин також використовується як вихідна сполука для побудови 3-гетарилкумаринів; так, його обробка дигідробромідом формамідиндисульфіду з наступною нейтралізацією реакційної суміші дала змогу отримати 3-(2-амінотіазол-4-іл)кумарин **1.24**, а нагрівання з фенілгідразином в присутності ZnCl₂ – привело до 3-(індол-2-іл)кумаринів **1.25** [47] (*схема 1.9*).



Схема 1.9

3-(Тіазол-4-іл)кумарини із 3-ацетилкумарину отримують також при обробці останнього тіосечовиною в присутності *N*-бромосукциніміду та бензоїлпероксиду, або при взаємодії з тіосечовиною і Br₂ (каталізатори – комплекси La (III) і Sm (III)) [48, 49]; в результаті нагрівання на водяній бані з алкілтіосечовиною [46].

3-Ацетил-4,7-дигідроксикумарин в реакції Кляйзена з етилацетатом в присутності етилата натрію дає 3-ацетоацетил-4,7дигідроксикумарин (*схема 1.10*), який під дією відповідних бінуклеофілів перетворюється в різні 3-гетарилкумарини [50].



Зокрема, 3-(4,7-дигідроксикумарин-3-іл)-1-(2,4-дінітрофеніл)-5-метилпіразол **1.26** і 3-(4,7-дигідроксикумарин-3-іл)-5-метилізоксазол **1.27** (*схема 1.10*) отримують при кип'ятінні еквімолярної суміші реагентів в етанолі, а бензодіазепін **1.28** – при нагріванні в оцтовій кислоті.

Конденсація заміщених 3-ацетилкумаринів з різними *о*-гідроксибензальдегідами в присутності $HClO_4$ при короткочасному нагріванні в оцтовій кислоті (співвідношення реагентів 1 : 1) приводить до утворення перхлоратів 2-(кумарин-3-іл)бензопірилію **1.29** [51]. Ті ж продукти утворюються і при взаємодії згаданих альдегідів з ацетооцтовим естером у співвідношенні 2 : 1 (*схема 1.11*).



Схема 1.11

Семікарбазон 3-ацетилкумарину при обробці тіонілхлоридом циклізується в 4-(кумарин-3-іл)-1,2,3-тіадіазол [52]. Конденсація 3-ціанатоацетилкумаринів з гідрохлоридом аніліну приводить до 2-іміно-4-(кумарин-3-іл)-3-фенілдигідротіазолів [53].

3-(Аніліноацетил)кумарин, отриманий реакцією бромопохідної **1.17** з аніліном, циклізується під дією тіоціанат-аніону в 1-феніл-2-меркапто-4-(кумарин-3-іл)імідазол **1.30** (*схема 1.12*), а реакція з надлишком оцтового ангідриду при додаванні НСІО₄ приводить до перхлорату 3-феніл-5-(кумарин-3-іл)оксазолу **1.31** [35].



Схема 1.12

Кумаринові аналоги халконів (продукти конденсації активної метильної ланки 3-ацетилкумарину з ароматичними альдегідами) реагують з бромідами 1-(ароїлметил)піридинію в оцтовій кислоті в присутності ацетату амонію з утворенням 2-(кумарин-3-іл)піридинів [54]. 3-(Карбетоксиацетил)кумарини з різними замісниками в бензольному кільці під дією малонодинітрилу та порошкоподібної сірки були перетворені за реакцією Гевальда на заміщені 3-(2-тієніл)кумарини [55]. Кетофункція 3-ацетил- і 3-формілкумаринів в присутності катіоніту КУ-2 утворює з гліколями HOCH₂CH(R)OH (R = H, Me) циклічні ацеталі, які теж формально можна віднести до 3-гетарилкумаринів [56].

4-Гідрокси-3-формілкумарин при нагріванні з α-дикарбонільними сполуками в оцтовій кислоті в присутності ацетату амонію утворює заміщений 2-(кумарин-3-іл)імідазол **1.32** [57] (*схема 1.13*).



1.2.2. Похідні кумарин-3-карбонових кислот в реакціях гетероциклізації

До похідних кумаринів, що містять у положенні 3 функціональну групу, яку можна з легкістю перетворити на різноманітні гетероциклічні фрагменти, відносяться також кумарин-3-карбонові кислоти **1.33** [17], їх хлорангідриди **1.34** [58] та естери **1.35** [59–61] (*схема 1.14*).

3-Тіокарбамоїлкумарин використовувався для синтезу 4-R-2-(кумарин-3-іл)тіазолів **1.36** (*схема 1.15*) та відповідних імінокумаринів [11–13]. Реакцію проводили в етиловому або ізопропіловому спирті при нагріванні; але цей спосіб більш придатний для отримання кумаринів, ніж імінокумаринів, оскільки в останньому випадку може відбуватися частковий гідроліз іміногрупи внаслідок виділення HBr.

Ряд 3-гетарилкумаринів – хіноксалінові, тіазольні, піразольні та індольні похідні – були синтезовані з 3-ацетонілкумарину [62].

В результаті циклізації похідної кумарину – діацилгідразину **1.37** – було отримано заміщений кумаринілоксадіазол **1.38** [58] (*схема 1.16*), а взаємодія сполук **1.37** з P_2S_5 приводить до кумаринілтіадіазолів **1.39** [18].



Циклізація відбувається й при дії NaN на 3-цінамоїл-4-гідроксикумарин, який перетворюється в 3-феніл-5-(4-гідроксикумарин-3-іл)ізоксазол [63].

3-(α-Тіоціанатоацетамідо)кумарин конденсується з бензальдегідом у жорстких умовах (нагрівання в Ac₂O, 3 год) з одночасною циклізацією й утворенням 2-бензиліден-2-іміно-3-(кумарин-3-іл)тіазолідинону [64].

1.2.3. Гетероциклізації за участю 3-(кумарин-3-іл)-3-хлоракролеїнів та їх імінів

Широкі можливості для конструювання 3-гетарилкумаринів надають перхлорати 3-(кумарин-3-іл)-3-хлорпропеніл-2-імінів **1.40a** і 3-(кумарин-3-іл)-3-хлороакролеїни **1.40b** (*схема 1.17*); перші синтезують, витримуючи кілька годин 3-ацетилкумарин в еквімолярній суміші ДМФА і РОСІ₃ з подальшим додаванням концентрованої HClO₄; другі – аналогічно, але замість HClO₄ потрібно додавати воду [65].



Схема 1.17

Сполуки **1.40a** і **1.40b** легко конденсуються з заміщеними ацетонітрилами, а отримані 5-(кумарин-3-іл)-5-хлорпентадіенонітрили при заміні хлору на залишок аміну або R⁴NHC(S)S-(*схема 1.18*) і наступній дії HClO₄ зазнавали циклізації з утворенням (кумарин-3-іл)заміщених пірилієвих **1.41**, піридинієвих **1.42**, тіопірилієвих **1.43** і α-піронових систем **1.44** [65].



При взаємодії сполук **1.40а,b** з алкілзаміщеними тіосечовинами в присутності HClO₄ утворюється сполука **1.47** з малостійким тіазинієвим циклом, який під дією малонодінітрилу рециклізується в амінопіридин **1.48** [65] (*схема 1.19*).



R' = H, 5,6-бензо, 6-Br, 7-OH, 7-OMe, 7-NAlk₂ R" = H, 7-OH, 8-OH, 8-OMe, 7-NAlk₂

Схема 1.19

1.2.4. Рециклізації функціоналізованих за положенням 3 2-імінокумаринів

При взаємодії 2-імінокумарин-3-карбоксаміду з первинними амінами утворюються 2-*N*-заміщені імінокумарини [67], але в ряді випадків реакція не зупиняється на цій стадії, і відбувається рециклізація 2-*N*-R-імінокумаринів у 3-гетарилкумарини (*схема 1.20*) [19, 22, 23, 68].



Схема 1.20

N(1)-Бензоїламідразони кумарин-3-карбонових кислот **1.49** (отримані внаслідок рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксаміду під дією гідрохлориду бензгідразиду) циклізуються в кумаринілзаміщені триазоли **1.50**, оксадіазоли **1.51** та тіадіазол **1.52** [16] (*схема 1.21*).



У наступних роботах було показано, що розкриття циклу 2-імінокумарин-3-карбоксамідів при нагріванні їх у оцтовій кислоті з гідразидами карбонових кислот не відбувається, а утворюються продукти заміщення – 2-*N*-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксаміди. І лише потім останні легко перетворюються на 2-(кумарин-3-іл)-1,3,4-оксадіазоли шляхом нагрівання у висококиплячому розчиннику або в розплаві [69].

1.2.5. Інші методи гетарилювання кумаринів

Серед інших способів отримання 3-гетарилкумаринів можна згадати фотохімічну реакцію заміщення атома Йоду в 7-діетиламіно-3-йодо-4-метилкумарину на залишок гетероциклу – метод

цікавий, але виходи продуктів, як правило, низькі. Так були отримані 2-(кумарин-3-іл)-1-метилпірол, 3-(фуран-2-іл)-, 3-(тіофен-2-іл)-, 3-(2-селенієніл)кумарини, а також 2-, 3- і 4-(кумарин-3-іл)піридини, 3-(кумарин-3-іл)індол, 2-(кумарин-3-іл)імідазол і -бензімідазол [70].



При спробі ацилювання 4-гідроксикумарину надлишком оцтового ангідриду в піридині було зафіксовано приєднання кумарину до гетероциклу з утворенням *N*-ацетил-2-(4-ацетоксикумарин-3-іл-1,2-дигідро-2-піридину **1.53** (*рис. 1.3*) [71].

Наведемо ще кілька незвичних методів утворення 3-гетарилзаміщених кумаринів. Так, при окисненні умбеліферону FeCl₃ утворюється 3,3'-бікумарин [72]. Кумариновий цикл здатен до гомолітичного гетарилювання за положенням 3 [73]; 2-тіазолільний, 2-бензотіазолільний і 3-піридильний радикали генерували термічним розкладанням відповідних 1,3-дигетарилтриазенів. Деякі 3-гетарилкумарини було отримано також електрохімічним методом [74].

Таким чином, в літературі представлене достатнє різноманіття методів синтезу кумаринів з гетероциклічним замісником у положенні 3. Більшість підходів використовує прості та надійні реакції, сировиною для яких слугують сполуки, що є комерційно доступними, або можуть бути легко синтезовані. Все це забезпечує можливості для варіації структури 3-гетарилкумаринів у дуже широких межах. Окрім того, більшість із розроблених способів їх синтезу дозволяє отримувати структури із активними групами, здатними до подальшої модифікації.

Тому не дивно, що тепер ми маємо великий масив різноманітних за будовою 3-гетарилкумаринів; а їх практично корисні властивості (зокрема, оптичні і біологічні) досі спонукають дослідників до створення нових сполук даного класу.

Література до розділу 1

- 1. Vekariya R.H., Patel H.D. Synth. Commun. 2014. 44(8). 2756.
- Calcio Gaudino E., Tagliapietra S., Martina K. RSC Adv. 2016. 52(6). 46394.
- 3. Thakur A., Singla R., Jaitak V. Eur. J. Med. Chem. 2015. 101. 476.
- Stefanachi A., Leonetti F., Pisani L., *et al. Molecules*. 2018. 23(2). 250.
- 5. Jayashree B.S., Nigam S., Pai A., Chowdary P.V.R. Arabian J. Chem. 2014. 7(6). 885.
- 6. Cao D., Liu Z., Verwilst P., et al. Chem. Rev. 2019. 119(18). 10403.
- 7. Katerinopoulos H. Curr. Pharm. Des. 2004. 10(30). 3835.
- 8. Wolfbeis O.S., Marhold H. Chem. Ber. 1985. 118. 3664.
- Wolfbeis O.S., Koller E., Hochmuth P. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985. 58(2). 731.

- 10. Mohareb R.M., Ibrahim N.S. J. pract. Chem. 1989. 331(3). 387.
- 11. Белоконь Я.В., Коваленко С.Н., Силин А.В., Никитченко В.М. *XГС*. **1997**. *10*. 1417.
- 12. Vamvakaris C., Patsch M., Mach W. Ger. Offen. 2 807 761, *Chem. Abstr.* **1980**. 92. 41931x.
- 13. Сілін О.В. Авторефер. дис. канд. хім. наук, Харків, 1998.
- 14. Dorlars A., Schellhammer C.W., Wirth W.D., US 4 005 098, *Chem. Abstr.* **1977** 86 122955m.
- 15. Kazmierkiewicz W. Liebigs Ann. Chem. 1987. 6. 541.
- Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др. *XTC*. 1996.
 2. 186.
- Schwander H. Ger. Offen. 2 319 230, Chem. Abstr. 1974. 80. 134931q.
- Patsch M., Vamvakaris C. Ger. Offen. 2 529 434, Chem. Abstr. 1977. 86. 122953j.
- Коваленко С.Н., Васильев Ш.В., Сорокина И.В. и др. *ХГС*. 1998. 12. 1664.
- Карасев А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И. и др. Ж. общ. хим. 1995. 65(9). 1547.
- Карасев А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И. и др. ВХНУ. 1999. 454. Химия 4(27). 146.
- 22. Коваленко С.Н., Былов И.Е., Белоконь Я.В., Черных В.П. *ХГС*. **2000**. *9*. 1175.
- 23. Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкалат А.Е. и др. *ХГС*. **1998**. 7. 916.
- 24. Хиля О.В., Фрасинюк М.С., Туров А.В., Хиля В.П. *ХГС*. **2001**. 8. 1120.
- 25. Хиля О.В., Шаблыкина О.В., Фрасинюк М.С. и др. *ХГС*. **2004**. *11*. 1632.
- Хиля О.В., Шаблыкина О.В., Фрасинюк М.С. и др. *ХПС*.
 2005. 5. 428.
- Шаблыкина О.В., Хиля О.В., Ищенко В.В., Хиля В.П. *ХПС*. 2005. 5. 432.
 - 28. Кузів Я.Б., Іщенко В.В., Хиля В.П., Дубей І.Я. Ukr. Bioorg. Acta 2008. 6(1). 3.
 - 29. Кузів Я.Б., Іщенко В.В., Хиля В.П., Дубей І.Я. Ukr. Bioorg. Acta. 2009. 7(2). 47.

- 30. Kuziv Ia., Dubey L., Dubey I. *Tetrahedron Lett.* **2020**. *61*(35). 152272.
- 31. Srinivas K., Krishna K.L. Ind. J. Chem. 1998. 37(B). 963.
- 32. Czerney P., Hartman H. J. pract. Chem. 1981. 324(1). 21.
- 33. Хиля В.П., Ковалев С.В., Мирошниченко Н.С., Туров А.В. *ХПС*. **1998**. *1*. 45.
- 34. Сабо В., Гришко Л.Г., Борбей С., Хиля В.П. XГС. 1975. 2. 174.
- 35. Czerney P., Hartman H. J. pract. Chem. 1983. 325(4). 551.
- 36. Черних В.П., Гриценко І.С., Гридасов В.І. та ін. *Фарм. Журн.* **1991**. *4*. 48.
- 37. Силин А.В., Горобець Н.Ю., Исмаил О.М.С., Никитченко В.М. *ВХНУ*. **1997**. *395*, Химия 2(25). 264.
- 38. Bilokin Y.V., Gella I.M. Heterocycl. Commun. 1998. 4(4). 339.
- 39. Srimanth K., Rao V.R. Ind. J. Chem. 1999. 38B(4). 473.
- 40. Lacan M., Cacic M., Vekic L., Kokic C. Bull. Soc. Chim. Beograd. 1980. 45(7–8). 267.
- 41. Журавель И.А., Коваленко С.М., Порохняк А.О. и др. *Тез. докл. респ. науч. конф.*, Харьков. **1991**. С. 127.
- 42. Ebrahim A.E.F. Al-Azhar Bull. Sci. 1996. 7(2). 1173.
- Djudjuc R., Trkovnik M., Kitan D. Org. Prep. Proced. Int. 1985. 17(3). 206.
- 44. Kulkarni M.V., Patil V.D., Biradar V.N., Nanjappa S. Arch. Pharm. 1981. 314(5). 435.
- 45. Cisowski W. Herba Polonia. 1983. 29(3-4). 301.
- 46. Rao V.R., Rao M.S., Rao T.V.P. Collect. Czechosl. Chem. Commun. 1986. 64(10). 2214.
- 47. Rao L., Mukerjea A.K. Ind. J. Chem. 1994. 37B(2). 166.
- 48. Vardhan V.A., Rao V.R. Ind. J. Chem. 1997. 36B(12). 1085.
- 49. Vardhan V.A., Kumar V.R., Rao V.R. Ind. J. Chem. **1999**. 38B(1). 18.
- 50. Lacan M., Cacic M., Cizmar V., Babic M. Bull. Soc. Chim. Beograd 1981. 46(10). 531.
- 51. Czerney P., Hartman H. J. pract. Chem. 1983. 325(3). 505.
- Kumar V.R., Rao V.R. Phosphorus, Sulfur, Silikon Relat. Elem. 1997. 130. 185.
- 53. Yagodinets P.I. Russ. J. Gen. Chem. 1998. 68(8). 1249.

- 54. Brahmbhatt D.I., Raolji G.B., Pandya S.U., Pandya U.R. *Ind. J. Chem.* **1999**. *38B*(2). 212.
- 55. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. J. Heterocycl. *Chem.* **1999**. *36*(2). 333.
- 56. Гезалян Дж.И., Галстян Ш.П., Аветисян А.А., Гезалян Р.И. *Арм. хим. журн.* **1994**. 47(1). 102.
- 57. Bobarevic B., Trkovnik M. Monatsh. Chem. 1972. 103(4). 1064.
- 58. Davidson H., Johnson K.T., Leggeter B.E., Moore A.J. Ger. Offen. 2344834, *Chem. Abstr.* **1974**. 81. 38958d.
- Abdou S., Fahmy S. M., Khader M.M., Elnagdi M.H. Monatsh. Chem. 1982. 113. 985.
- 60. Brown H.D. US 3 338 784, Chem. Abstr. 1968 68 78284u.
- 61. Sarpeshkar A.M., Rajagopal S. Ind. J. Chem. 1975. 13B. 1368.
- 62. Westphai G. Tetrahedron. 1969. 25. 5199.
- Krstic L., Solujic S., Sukdolak S. J. Serb. Chem. Soc. 1998. 63(11). 841.
- 64. Abd El-Gawad I.I., Harhash A.H., Khalil A.M., Tawfik N.I. Indian Textile Journal. 1981. 91. 105.
- 65. Czerney P., Hartman H. J. pract. Chem. 1982. 324(2). 255.
- 66. El-Deen I.M. Chin. J. Chem. 1999. 17(4). 391.
- Зубков В.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Ивков С.М. *ХГС*. 1994. 6. 760.
- 68. Сорокіна І.В. Авторефер. дис. канд. хім. наук, Харків, 1997.
- Коваленко С.Н., Сытник К.М., Никитченко В.М. и др. *ХГС*. 1999. 2. 190.
- 70. Гордеева Н.А., Кирпиченок М.А., Паталаха Н.С., Грандберг И.И. *ХГС*. **1990**. 12. 1600.
- 71. Ahluwalia V.K., Kumar D., Mehta S. Heterocycles. 1979. 12(2). 259.
- 72. Reisch J., Zappel J. J. Heterocycl. Chem. 1992. 29. 1035.
- 73. Vernin G., Coen S., Metzger J., Párkányi C. J. Heterocycl. Chem. 1979. 16. 97.
- 74. Tabakovic I., Trkovnik M., Batusik K., Tabakovic K. Synthesis. **1979**. 590.

Розділ 2 4-(ГЕТ)АРИЛКУМАРИНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ

Кумарини (2*H*-бензопіран-2-они) є важливим класом оксигеновмісних гетероциклічних сполук — флавоноїдів, які широко представлені в рослинному світі [1–3]. Флавоноїди — поширена у природі група фенольних сполук із загальним структурним складом C₆-C₃-C₆. Більшість флавоноїдів можна розглядати як похідні хромону або хроману, в структурі яких присутні ароматичні замісники в 2-му (флавони), 3-му (ізофлавони, кумарини) або 4-му положеннях (4-фенілкумарини або неофлавони).



Похідні неофлавонів, як природні, так і синтетичні аналоги, володіють низькою токсичністю та проявляють біологічу активність широкого спектра дії – противірусну, протизапальну, антикоагулянтну, антибактеріальну, протигрибкову, протипухлинну, протитуберкульозну, протисудомну, антиоксидантну тощо [9]. Також, особливі фотохімічні і фотофізичні властивості 4-арилкумаринів надають можливість використовувати ці сполуки в якості флуоресцентних зондів та міток [10]. Актуальність досліджень в цій області підтверджується тим, що лише за останнє десятиліття опубліковано більше 500 робіт, що містять результати як синтетичних, так і біологічних досліджень 4-арилкумаринів, а зростаючі потреби людства стимулюють інтерес до виділення цих сполук з рослинних джерел, до розробки ефективних методів їх синтезу, а також до дослідження їх хімічних, фізико-хімічних, спектральних і біологічних властивостей.

Фізико-хімічних, спектральних гоюлогічних властивостен. Дані про природні неофлавони узагальнені в оглядах [11–13] до 2001 року включно і в монографіях [14–16]. Інформація про більшість методів синтезу та хімічні властивості 4-арилкумаринів узагальнено в огляді [17], який охоплює літературу по 2001 рік включно; а також частково розглянуті в оглядах [18, 19], де узагальнені методи побудови кумаринової системи, використовуючи каталіз перехідними металами, а також в огляді [20] та [21], в яких розглянуті важливі синтетичні підходи для отримання похідних кумаринів з протипухлинною активністю. В оглядах, що опубліковані нашою науковою групою в 2019 році, узагальнено наукову літературу щодо сучасних підходів до синтезу 4-(гет)арилкумаринів [22] та щодо застосування арилалкіноатів в радикальному синтезі 4-арилкумаринів [23]. Синтетичні методології побудови неофлавоноїдної системи

Синтетичні методології побудови неофлавоноїдної системи (4-арилкумаринової), відомі на сьогоднішній день, можна умовно поділити на дві групи: методи циклізації та методи арилювання. Класичні методи синтезу 4-арилкумаринів – реакції Пехмана, Перкіна, Понндорфа, Губена – Геша, а також реакції циклізації на основі пропіолових і акрилових кислот розглянуті в *підрозділі 2.1* і включають останні досягнення в цій галузі з використанням різноманітних гетерогенних каталізаторів та нестандартних методів активації. В останні десятиліття важливим інструментом в синтетичній органічній хімії стали реакції, що каталізуються перехідними металами. Так, в оглядах [18, 19] розглянуті методи синтезу і функціоналізації кумаринів з використанням каталізаторів на основі перехідних металів, проте одержання 4-арилкумаринів представлено досить обмежено. Розроблені стратегії синтезу 4-арилкумаринів, які відомі на сьогоднішній день, що базуються на методах арилювання як активованих по положенню 4 кумаринів, так і методиках прямого арилювання неактивованих кумаринів, представлені в *підрозділі 2.2* та *підрозділі 2.3* відповідно. Інші підходи охарактеризовані в *підрозділі 2.4*.

2.1. Методи циклізації в синтезі 4-арилкумаринів

2.1.1. Функціоналізація ароматичного С-Н зв'язку під дією каталізаторів

2.1.1.1. Реакція Пехмана

Конденсація заміщених фенолів 2.1 з естерами β -кетокислот 2.2 з утворенням кумаринів 2.3 відома вже понад 130 років. Варіант реакції Пехмана з використанням естерів бензоїлоцтових кислот до сих пір є найбільш вживаним методом синтезу 4-арилкумаринів (*схема 2.1*) [17]:



Схема 2.1

Сучасні дослідження методів синтезу неофлавонів по реакції Пехмана орієнтовані на пошук нових типів каталізаторів та застосування нестандартних способів активації, наприклад, під дією мікрохвильового та ультразвукового опромінення. В літературі за останні декілька років розглядають застосування таких каталізаторів, як MoO₃/Al₂O₃ [24], наночастинки сульфованого SnO₂ [25], LiBr [26], SnCl₄ [27], H₂SO₄/SiO₂ [28], VCl₃ [29], селектфлуор [30], метансульфонова кислота (CH₃SO₃H) [31], перхлорна кислота [32, 33], *n*-толуенсульфонова кислота (*p*-TsOH) при мікрохвильовому опроміненні [34, 35], BiCl₃ при ультразвуковому опроміненні [36], Bi(NO₃)₃×5 H₂O [37], ZrCl₄ [38], сульфамінова кислота (HSO₃NH₂) [39], трифлуорометансульфонова кислота (TfOH) [40], йонна рідина хлороалюмінату 1-бутилпіридину [41], монмориллоніт К-10 [42], великопористі (BEA) і ультрастабільні (USY) цеоліти [43], диметилсульфат [44].

2.1.1.2. Синтези на основі пропіолових кислот

Внутрішньомолекулярна і міжмолекулярна взаємодія фенолів з пропіоловими кислотами або їх естерами також приводить до утворення кумаринів **2.4**, які не містять замісника у 3-му положенні бензопіран-2-онової системи (*схема 2.2*). Реакція каталізується мінеральними кислотами, кислотами Льюїса, проте, у більшості випадків виходи цільових 4-арилкумаринів є досить низькими [45–48]:



Як і у випадку конденсації Пехмана, найактуальнішою галуззю досліджень для великого кола вчених всього світу є пошук нових та ефективних каталізаторів, а саме – застосування комплексів перехідних металів (*схема 2.3*). Реакції гідроарилювання алкінів, що каталізуються перехідними металами, знайшли широке застосування для конструювання різноманітних гетероциклічних систем, зокрема і кумаринових, оскільки часто синтез функціоналізованих бензопіран-2-онів здійснюється у декілька стадій, а вихідні реагенти є важкодоступними [49]. Даний синтетичний підхід для одержання 4-арилкумаринів базується на використанні як міжмолекулярної взаємодії, так і внутрішньомолекулярної. Так, приклади міжмолекулярної гетероциклізації з утворенням цільових 4-фенілкумаринів – схема 2.3, № 1-6 – ілюзастосування струють таких каталітичних систем, ЯК PtCl₂/AgOTf. $K_2PtCl_4/AgOTf$, K₂PtCl₄/AgOAc [50-52]. $Pd(OAc)_2/TFA$ [53, 54], Pd(OAc)₂/HCOOH/NaOAc [55], Pd(OAc)₂/TFA [56, 57], Pd₂(dba)₃ [58], PtCl₄ [59], Tl(OAc)₃/PPA [60]. Конденсація *п*-флуорофенолу з толілпропіолатом з використанням флуоросульфонової кислоти привела до утворення 4-(4метилфеніл)-6-флуорокумарину в якості побічного продукту; основним продуктом реакції виявився відповідний 3,3-діарилпропіолат (схема 2.3, № 7) [61]. 4-Арилкумарини також отримані при конденсації заміщених пропаргілових кислот з відповідними фенолами в присутності трифлуорооцтової кислоти (схема 2.3, № 8); ряд отриманих сполук продемонстрував антимікробну активність проти Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Bacillus dysenteriae та Candida albicans [62, 63]. Неофлавоноїди отримані також шляхом прямої естерифікації фенолів і фенілпропіолопроходила вих кислот. яка при вико гетерополікислоти структурою ристанні зi Прейслера (H₁₄P₅NaW₃₀O₁₁₀) як каталізатора (*схема 2.3, № 9*) [64]; автори також з успіхом застосовували цю синтетичну стратегію для отримання ряду природних неофлавоноїдів родини Dalbergia.



Схема 2.3

N⁰	R	Ar	Умови реакції	Вихід, %	Літ.
1.	3-OH → 7-OH	Ph	K2PtCl4/TFA або Pd2(dba)3	82	[50]
				85	[51]
				65	[52]
				50	[59]
				85	[54, 56]

N⁰	R	Ar	Умови реакції	Вихід, %	Літ.
2.	$3,4\text{-OCH}_2\text{O-} \rightarrow 6,7\text{-OCH}_2\text{O-}$	Ph	K2PtCl4/AgOTf/TFA або Pd(OAc)2/TFA	77 67 93 60	[50] [52] [56, 57] [54]
3.	<i>β</i> -нафтол	Ph	K2PtCl4/AgOTf/TFA або Pd(OAc)2/TFA	84 69 88	[50] [52] [54]
4.	$\begin{array}{c} 3,5\text{-}(\text{Me})_2 \rightarrow \\ 5,7\text{-}(\text{Me})_2 \end{array}$	Ph	K2PtCl4/AgOTf/TFA a6o Pd(OAc)2/TFA	50 35	[50] [54]
5.	$3,5-(MeO)_2 \rightarrow 5,7-(MeO)_2$	Ph	K ₂ PtCl ₄ /AgOTf/TFA або Pd(OAc) ₂ /TFA або Pd(OAc) ₂ /HCOOH/ NaOAc або Pd ₂ (dba) ₃	69 44 56	[50, 55] [52] [54, 56]
6.	3-OH → 7-OH	Ph	Tl(OAc) ₃ /PPA	85	[60]
7.	$4\text{-}\mathrm{F} \rightarrow 6\text{-}\mathrm{F}$	4-MeC ₆ H ₄	HSO₃F, -75 °C	9	[61]
8.	Н, ОН, ОМе	3-OH-4- MeO-C ₆ H ₃ , 3,4-(MeO) ₂ - C ₆ H ₃	ТFA, кім.т.	53–58	[62, 63]
9.	H, OH, OMe, Me	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄	H ₁₄ P ₅ NaW ₃₀ O ₁₁₀ 130°C, без розчинника	80–86	[64]

Розроблено метод синтезу 4-фенілкумаринів 2.7 на основі циклізації трициклічних алкенів 2.5 з фенілпропіолатами 2.6 при каталізі сполуками Ni(II) в присутності цинку (*схема* 2.4) [65].



Схема 2.4

Внутрішньомолекулярну циклізацію Фріделя-Крафтса інтернальних феніл-3-фенілпропіолатів 2.8 проводили, використовуючи трифлати Sc, In, Hf, Y, Yb, Lu в йонних рідинах [66, 67], а також з використанням монтморилоніту К-10 [68] (схема 2.5, № 1). Циклізація (4'-трет-бутилфеніл)фенілпропіолату (схема 2.5, № 2) проходила при каталізі ферум (III) хлоридом [69], а також сполуками таких перехідних металів, як Pd (II), Pt (II), Rh (II), Ni (II) [70]. У даній роботі показано, що в ряду Pd (II) > Pt (II) > Ni (II) > Rh (II) каталітична активність металів зменшується, що, в свою чергу, пояснюється відмінністю в активності електрофільного металювання ароматичного С-Н-зв'язку іонами відповідних металів. Так, найвищі виходи 6-трет-бутил-4-фенілкумарину (90-92%) досягнуті при каталізі сполуками паладію. У подальших своїх дослідженнях автори проводили внутрішньомолекулярну гетероциклізацію в умовах каталітичної системи Pd(OAc)₂/TFA (схема 2.5, № 4-7). Дослідники відзначають, що каталітична система PtCl₂/AgOAc/TFA володіє нижчою каталітичною активністю, ніж система Pd(OAc)₂/TFA, проте проявляє вищу селективність взаємодії (схема 2.5, № 2) [71]. Використовуючи арил(бромо)пропіолати, вдалося отримати бромокумарини, крос-сполучення яких з бороорганічними кислотами в умовах реакції Сузукі – Міяура приводить до утворення 4,6-дифенілкумаринів з високими виходами [72]. Також, внутрішньомолекулярне гідроарилювання з каталітичною системою AuCl₃/3AgOTf привело до отримання неофлавону з досить високим виходом [73].



Cuarta	2	5
Схема	4.	J

№	R	Каталізатор	Вихід, %	Літ.
1.	Н	Hf(OTf) ₂ (10 mol %), [bmim]-SbF ₆]	51	[66, 67]
		монтморилоніт К-10	64–95	[68]
2.	$4-t-Bu \rightarrow 6-t-Bu$	FeCl ₃ /CH ₃ NO ₂	53	[69]
		або Pd(OAc)2, PtCl2,	30–92	[70]
		Ni(OAc)	71	[71]
3.	$3,5-(Me)_2-4-Br \rightarrow$	1. Pd(OAc) ₂ /TFA	до 80	[72]
	5,7-(Me) ₂ -6-Ar	2. ArB(OH) ₂ /KF/THF		[/2]
4.	$\begin{array}{c} 3,5\text{-}(\text{Me})_2 \rightarrow \\ 5,7\text{-}(\text{Me})_2 \end{array}$	Pd(OAc) ₂ /TFA	87	[70]
5.	$\begin{array}{c} 3,4,5\text{-}(\text{MeO})_3 \rightarrow \\ 5,6,7\text{-}(\text{MeO})_3 \end{array}$	Pd(OAc) ₂ /TFA	91	[70]
6.	$3,5-(MeO)_2-4-Br$ \rightarrow $5,7-(MeO)_2-6-Br$	Pd(OAc) ₂ /TFA	85	[70]
7.	2-CHO-5-OMe → 8-CHO-5-OMe	Pd(OAc) ₂ /TFA	71	[70]
8.	Н	AuCl ₃ /3AgOTf	73	[73]

У роботі [74] автори проводили гідроарилювання метилфенілпропіолатів з МОМ-захищеною гідроксильною групою в *орто*положенні – сполук **2.9**, використовуючи різні арилборонові кислоти **2.10** в присутності 2-4 мол.% СиОАс в метиловому спирті при кімнатній температурі з подальшим кислотним гідролізом; 4-арилзаміщені кумарини **2.11** отримані з виходами 75–90% (*схема 2.6*).



Нещодавно опублікована робота [75], в якій розроблено одностадійний метод синтезу 4-арил-3-бромокумаринів **2.13** при взаємодії 3-арил-2-пропіонових кислот **2.12** з трифлатом діарилйодонію в присутності K_2CO_3 і Cul з наступною обробкою тетрабутиламонійбромідом (TBAB) та Na₂S₂O₈ (*схема 2.7*):



4-CIC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄,

Схема 2.7

Останнім часом інтерес вчених привертають синтетичні методи побудови гетероциклічних систем, які базуються на вільнорадикальних тандем-реакціях. Це обумовлено перш за все тим, що такі реакції, на відміну від класичних методів синтезу, дозволяють створити декілька хімічних зв'язків в одну стадію. Синтез сполук на основі бензопіран-2-онів, використовуючи радикальні реакції арил-алкіноатів протягом останніх років також привертає увагу, оскільки така синтетична стратегія дозволяє ввести одночасно з гетероциклізацією в кумаринову систему додаткову функціональну групу. Так, розроблено ефективний метод синтезу 3-ацил-4-арилкумаринів [76]. Ця синтетична методологія полягає в послідовному окиснювальному ацилюванні та карбоциклізації з утворенням двох нових С–С-зв'язків. Взаємодія феніл 3-фенілпропіолату **2.14** з алкіл(арил)альдегідами **2.15**, використовуючи пероксодисульфат калію (2 екв.) в присутності *тетра*-бутиламоній броміду (1 екв.; ТВАВ) привела до отримання 3-ацил-4-арилкумаринів **2.16** з виходами до 37–86%; виходи продуктів зменшувались при використанні алкілальдегідів і наявності замісника в *орто*-положенні арилальдегіду (*схема 2.8*).



Схема 2.8

Альтернативний метод синтезу 3-ацил-4-арилкумаринів 2.16, розроблений іншою групою вчених, полягає в проведенні тандемної радикальної циклізації феніл 3-фенілпропіолатів 2.14 з 2-оксо-2-фенілоцтовими кислотами 2.17; у якості каталізатора використовували AgNO₃, а окисником був $K_2S_2O_8$ (*схема 2.9*) [77].



 $R^1 = 6-H$, Me, CI, Br, CF₃;

 $R^2 = C_6H_5$, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Me, *t*-Bu; Ar = C₆H₅, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Схема 2.9

Описано радикальне карбанелювання арилалкіноатів **2.14** з ксантогенатами **2.18**, використовуючи дилауроїл-пероксид в якості промоутера; ряд 4-арил-3-(β-карбоніл)кумаринів **2.19** отриманий з виходами 42–79 % (*схема 2.10*) [78].



Схема 2.10

Успішно здійснена радикальна циклізація арилалкіноатів 2.14 прямою функціоналізацією С-Н зв'язку етерів, в якій фотокаталізатор активувався за допомогою синьої світлодіодної лампи з подальшим електронним переносом *трет*-бутилгідропероксиду (ТВНР); цільові 4-арилкумарини 2.20 отримані з виходами 52– 82 % (*схема 2.11*) [79].



У роботі [80] отримані 3-ацилкумарини **2.16** з виходами до 78%, використовуючи окиснювальну циклізацію арилалкіноатів **2.14** з *α*-кетокислотами **2.21** при каталізі Ag₂CO₃ (*схема 2.12*).

Успішно здійснена окиснювальна циклізація арилалкіноатів **2.14**, яка супроводжувалась бромуванням тетрабутиламоній бромідом (ТВАВ) з утворенням в якості продуктів 4-арил-3-бромокумаринів **2.22** з виходами 64–80% (*схема 2.13*) [81].



Ряд 4-арил-3-ацетонілкумаринів **2.24** одержаний також, використовуючи окиснювальну функціоналізацію С-Н зв'язку арилалкіноатів **2.14** з 1,3-дикарбонільними сполуками **2.23** в присутності пероксидів (*схема 2.14*) [82].



Розроблено синтетичний підхід до створення 3-ацил-4арилкумаринів **2.16**, використовуючи фотокаталітичну реакцію арилалкіноатів **2.14** з арилальдегідами **2.15**; в якості каталізатора застосували *трет*-бутилантрахінон (2-*t*-BuAQN), бензоїлпероксид (ВРО) – в якості окисника (*схема 2.15*) [83].

У роботі [84] повідомляється про проведення прямого Си-каталізованого трифлуорометилювання арилалкіноатів **2.14** реагентом Тогні (**2.25**) – прекурсором трифлуорометильних радикалів; отриманий ряд 4-арил-3-трифлуорометилкумаринів **2.26** з помірними виходами (26–66%) (*схема 2.16*).


Розроблено ефективний спосіб отримання 4-арил-3-дифлуороацетильованих кумаринів 2.28 на основі тандемної реакції дифлуороацетилювання арилалкіноатів 2.14 за допомогою бромодифлуороацетату 2.27 при додатковому опроміненні (*схема 2.17*) [85]. Інтерес до таких сполук обумовлений тим, що CF₂-група є біоізостером карбонільної групи, а CF₂COOEt-групу можна легко трансформувати в різні CF₂-вмісні функціональні фрагменти.



 R^1 = H, 6-Me, 6-*t*-Bu, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-Ph, 6-MeO, 6-CF₃O, 6-I, 6,7-Me, 5,7-Me; Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-MeC₆H₄

Схема 2.17

Також розроблена стратегія синтезу різних 4-арилкумаринів, що містять в 3-му положенні кумаринової системи трифлуорометилтіольну (2.29) та тіоціаногрупи (2.30), в основі якої лежить використання окисно-радикальної реакції арилалкіноатів **2.14** з AgSCF₃ або AgSCN в якості джерела радикалів (*схема 2.18*) [86].



Описана радикальна реакція арилалкіноатів 2.14 з дифлуорометилсульфоном 2.31, використовуючи видиме світло, що дозволило отримати 4-арил-3-дифлуорометильовані кумарини 2.32 з гарними виходами (*схема 2.19*) [87].



Розроблено новий підхід до синтезу 4-арил-3-фосфонілкумаринів **2.33**, який заснований на проведенні тандемної радикальної реакції при каталізі Ag₂CO₃; додавання Mg(NO₃)₂ сприяло проходженню реакції за принципом одноелектронного переносу (SET) без додавання пероксидів з утворенням цільових кумаринів з виходами 31–90 % (*схема 2.20*) [88].



4-Арил-3-фосфонілкумарини **2.33** також отримані при використанні фотокаталізатора в умовах видимого світла при кімнатній температурі (*схема 2.21*). У роботі відмічено, що в якості окисника виступало повітря на сонячному світлі, а виходи отриманих кумаринів складали 35–88 % [89].



Розроблено синтетичний підхід до отримання 4-арил-3-органоселенілкумаринів **2.35**, використовуючи циклізацію арилалкіноатів **2.14** з діорганілселенідами **2.34** при каталізі FeCl₃ (*схема 2.22*) [90].



Схема 2.22

Ряд 4-арил-3-сульфонілкумаринів **2.37** одержано з виходами 60–94 %, використовуючи циклізацію арилалкіноатів **2.14** з сульфонілгідразидами **2.36** без застосування металокаталізаторів (*схема 2.23*) [91].



Розроблено метод синтезу 4-арил-3-сульфенілкумаринів **2.39**, що заснований на взаємодії арилалкіноатів **2.14** з *N*-сульфанілсукцинімідами **2.38** в присутності BF₃EtO₂ (*схема 2.24*) [92].



Також 4-арил-3-сульфенілкумарини **2.39** отримані при електрофільній циклізації арилалкіноатів **2.14** з арисульфінатом натрію **2.40** в якості джерела сульфуру (*схема 2.25*). Виявилось, що використання йонних рідин [C_2O_2 mim]BF₄ в діоксані супроводжувалось зростанням виходів цільових сполук до 87 % [93].



Схема 2.25

4-Арил-3-сульфокумарини 2.42 отримані при тандемній радикальній циклізації арилалкіноатів 2.14 з тетрафлуороборатами арилдіазонію 2.41 при використанні DABCO(SO₂)₂ (*схема* 2.26) [94].





В роботі [95] автори повідомляють про одержання 4-арил-3-йодокумаринів **2.44** з виходами до 98% при взаємодії арилалкіноатів **2.14** з *N*-йодосукцинімідом **2.43** на сонячному світлі та без застосування металокаталізаторів (*схема 2.27*).



Отримано ряд 4-арил-3-ціанометилкумаринів 2.45 при циклізації і ціанометилюванні арилалкіноатів 2.14, використовуючи ацетонітрил і *трет*-бутилпероксибензоат у якості окисника (*cxema 2.28*) [96].



Схема 2.28

Також розроблено синтетичний підхід до одержання 3-ціанометил-4-арилкумаринів **2.45**, використовуючи тандемну циклізацію доступного бромацетонітрилу з арилпропіолатами **2.14** при фотокаталізі у видимій області світла (*схема 2.29*) [97].



Основа: Li_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , NaOAc, Et_3N R¹= H, 6-Me, 6-Et, 6-i-Pr, 6-tBu, 6-CF₃, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-Ph, 6-MeO, 6-CF₃O; Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-t-BuC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 3-MeC₆H₄

Схема 2.29

2.1.1.3. Синтези на основі акрилових (цинамових) кислот

Взаємодія фенолів з похідними цинамових або акрилових кислот **2.46** – поширений метод синтезу 4-арил-3,4-дигідро-кумаринів **2.47** (*схема 2.30*).



Схема 2.30

Численні дослідження демонстують, що ця циклізація проходить у сильно кислих умовах – в концентрованій сульфатній кислоті, у гарячій хлороводневій кислоті, у суміші сульфатної та оцтової кислот, в поліфосфорній кислоті при 50–100 °С, в гарячій трифлуорооцтовій кислоті, з використанням хлориду алюмінію (III) або хлориду цинку (умови проведення реакцій і виходи продуктів узагальнені в огляді [17]). В залежності від структури реагентів і від природи каталізаторів, окрім кумаринів, утворюються і інші продукти – цинамати, халкони, флаванони, інданони. Сучасні підходи до синтезу похідних 4-арил-3,4-дигідрокумаринів і 4-арилкумаринів наведені на *схемах 2.31–2.42*. Так, на *схемі 2.31* наведено приклад застосування трифлуорометансульфонової кислоти, яка сприяє реакції Фриделя – Крафтса між фенолами та акриловими кислотами **2.48**; цільові 4-арил-3,4дигідрокумарини **2.49** отримані з виходами до 95 % [98].



Схема 2.31

4-Арилкумарини 2.52 отримували обробкою DDQ (дихлородиціанохіноном) відповідних дигідрокумаринів 2.51, одержаних при взаємодії фенолів з акриловими кислотами 2.50 в трифлуорооцтовій кислоті (*схема 2.32*); ряд отриманих сполук виявив цитотоксичну активність проти пухлинних клітин людини на лінії карценоми легень H460 [99].



Схема 2.32

Також, в даній циклізації в якості каталізаторів використовували діацетат паладію (*схеми 2.33 та 2.34*), а додавання $K_2S_2O_8$, як окисника, приводило до утворення саме 4-арилкумаринів [71, 100].



Внутрішньомолекулярна циклізація метил 3-(2-гідроксифеніл)акрилату **2.53** проходила в умовах міжфазного каталізу (*схема 2.35*) [101].



Використання монморилоніту К-10 в нітробензені [102], а також при мікрохвильовому опроміненні привело до утворення 4-арил-3,4-дигідрокумаринів **2.54** (*схема 2.36*) [68, 103].



Схема 2.36

Гетероциклізація *м*-метоксифенолу з етил 2-ціано-3-(3,5-диметоксифеніл)акрилатом **2.55** проходила з використанням гідриду натрію в якості основи, проте вихід продукту **2.56** виявився надзвичайно низьким (*схема 2.37*) [104].





Цікавим варіантом цієї синтетичної трансформації є перегрупування арилоксиметилцинамових кислот **2.57** в трифлуорооцтовій кислоті з утворенням суміші З-бензиліденкумарину **2.58** і З-метилен-4-фенілкумарину **2.59**, тоді як при використанні РЕG-200 проходить [3+3]-сігматропне перегрупування з утворенням виключно З-метил-4-фенілкумарину **2.60** (*схема 2.38*) [105].



Використання β , β -діарилакрилатів, в структурі яких міститься *о*-метоксильна група (**2.61**) в одностадійній реакції деметилювання/циклізації під дією циклогексилйодиду є ще одним альтернативним методом синтезу 4-арилкумаринів **2.62** з виходами 78–81 % (*схема 2.39*) [106].



Також розроблено ефективний метод синтезу неофлавонів, який полягає у проведенні каскадної реакції арилювання / циклізації естерів *о*-гідроксицинамової кислоти **2.63** з використанням солей арилдіазонію **2.64** при каталізі Pd (II) в реакції Хека – Мацуди; заміщені 4-арилкумарини **2.65** отримані з виходами 41– 91 % (*схема 2.40*) [107].



Ряд 4-арилкумаринів **2.67** був успішно отриманий при фотокаталітичній лактонізації шляхом карбоксильного радикального ароматичного заміщення різних 2-заміщених цинамових кислот **2.66** (*схема* 2.41) [108].

Слід детально зупинитись на роботі, в якій продемонстровано послідовне використання вищенаведених реакцій для побудови дигідрокумаринової і кумаринової систем (*cxema 2.42*). Арилювання диметоксифенолу з подальшим розкриттям циклу дигідрокумарину **2.68** під дією нуклеофілів з утворенням нового фенолу **2.69** і подальше арилювання цієї сполуки за допомогою як акрилової, так і пропіолової кислот, привело до отримання відповідних 4-феніл- (**2.70**) і 3,4-дигідро-4-фенілкумаринів **2.71** з високими виходами [109].



Схема 2.42

2.1.1.4. Реакція Губена – Геша в синтезі 4-фенілкумаринів

В першій половині XX століття для синтезу похідних 4-арилкумаринів ряд вчених застосовував реакцію Губена – Геша – ацилювання фенолів відповідними нітрилами в умовах кислотного каталізу. Так, при конденсації резорцину з нітрилами коричної кислоти **2.72** в присутності хлориду цинку і сухого хлороводню утворюються 3,4-дигідрокумарини **2.73**, подальше дегідрування яких веде до отримання похідних 4-арилкумаринів **2.74** (*схема 2.43*) [110, 111].



7-Гідрокси-3,4-дифенілкумарин **2.76** одержано при конденсації резорцину з бензоїлфенілацетонітрилом **2.75** під дією сухого хлороводню в метанольному розчині (*схема* 2.44) [111], а також деметилюванням *цис-а,β*-дифеніл- β -(2,4-диметоксифеніл)акрилонітрилу **2.77** дією гідрохлориду піридину, що є більш зручним та ефективним методом порівняно з класичною реакцією Геша (*схема* 2.45) [112].







При використанні бензоїлацетонітрилу **2.78** та безводного хлориду алюмінію з хлороводнем в якості каталізатора отримано гідрохлорид імінокумарину **2.79**, подальший гідроліз якого привів до 7-гідрокси-4-фенілкумарину **2.80** (*схема 2.46*) [113].



2.1.2. Циклізація 2-гідрокси-, 2-метокси-, 2-ацетилоксибензофенонів

2.1.2.1. Реакція Перкіна

Ще в 1868 році Перкін отримав кумарин нагріванням феноляту саліцилового альдегіду з оцтовим ангідридом [114]. Модифікація цієї реакції з використанням в якості карбонільної компоненти *о*-гідроксиарилкетонів також знайшла застосування в синтезі 4-арилкумаринів. Будова продуктів конденсації і вихід цільових сполук залежить від багатьох факторів – умов проведення реакції, природи каталізаторів тощо. Так, конденсація *о*-гідроксибензофенону **2.81** з оцтовим ангідридом у присутності ацетату натрію привела до утворення 4-фенілкумарину **2.82** з невисоким виходом (*схема 2.47*) [115].



В якості метиленової компненти окрім оцтового ангідриду використовували фенілоцтову кислоту, її хлорангідрид, амід тощо, а реакцію проводили при нагріванні в дифеніловому етері [116], а також використовуючи триетиламін з оцтовим ангідридом (*схема 2.48*) [117, 118].



Циклізацію 2-ацетилоксибензофенонів **2.83** та **2.85** з 2-фенілацетилхлоридом здійснювали, використовуючи в якості основи карбонат калію (*схема 2.49*) [119, 120], а також міжфазний каталіз (*схема 2.50*); цільові 3,4-дифенілкумарини **2.84** та **2.86** отримані з виходами 70–89% [121].







Схема 2.51 ілюструє конденсацію заміщених о-гідроксибензофенонів **2.83** з комплексом Вільсмайєра – Хаака **2.87** (*N*,*N*-діетилацетамід і хлорокис фосфору), яка привела до утворення 4-фенілкумаринів **2.88** [122].



2.1.2.2. Реакція Кневенагеля

Одним з поширених способів отримання кумаринів є реакція Кневенагеля – конденсація саліцилових альдегідів з метиленактивними сполуками. Використання саліцилових альдегідів в цій конденсації приводить до утворення 3-заміщених кумаринів. У літературі зустрічається декілька прикладів отримання 4-заміщених кумаринів, використовуючи даний підхід. Проведено ряд досліджень, де в конденсації Кневенагеля використовували 2-гідроксиацетофенони для синтезу 4-метилкумаринів, а для одержання 4-фенілкумаринів застосовували 2-гідроксибензофенони [0, 0]. Так, конденсація 2-гідроксибензофенонів 2.83 з фенілоцтовою кислотою дозволила отримати 3,4використовуючи дифенілкумарин 2.76, систему 2-хлоро-1-метилпіридиній йодид / триетиламін в якості конденсуючого агента (схема 2.52) [125].



Здійснено конденсацію 2-гідроксибензофенону **2.83** з малононітрилом в присутності піперидину з утворенням імінокумарину **2.89**, кислотний гідроліз якого привів до утворення 4феніл-3-ціанокумарину **2.90** (*схема 2.53*) [104].



Також розроблено ефективний метод синтезу неофлавоноїдів 2.92, заснований на конденсації 2-гідроксибензофенонів 2.91 з алкілмалонатами в присутності DBU при використанні мікрохвильового опромінення без застосування розчинника (*схема* 2.54) [126].



Ключова стадія в даній конденсації – лактонізація і декарбоксилювання, що проходять одночасно. При наявності метоксигрупи в бензофеноновому фрагменті відбувалось деметилювання, а використання метилмалонату замість етилмалонату приводило до отримання суміші етоксильованих та метоксильованих сполук. Слід відзначити, що проведення конденсації при довготривалому нагріванні супроводжувалось значним зниженням виходів цільових продуктів. Саме використання мікрохвильового опромінення дозволило провести цю конденсацію з утворенням 4-арилкумаринів з високими виходами.

2.1.2.3. Реакція Костанецького – Робінсона

Реакція Костанецького-Робінсона полягає у конденсації 2-гідроксиацетофенонів з відповідними ангідридами або хлорангідридами кислот в присутності каталізаторів (*схема 2.55*). Даний метод широко не застосовується і не є препаративним для одержання кумаринів, оскільки крім цільових сполук можуть утворюватись хромони, ізофлавони:



Схема 2.56

При використанні *о*-гідроксифенілкетонів в даній циклізації утворюються виключно 4-фенілкумарини. Проведення реакції в оцтовому ангідриді з ацетатом натрію привело до утворення 4-фенілкумаринів **2.93**, що не містять замісників у 3-ьому положенні кумаринової системи (*схема 2.56*) [127–129], а циклізація з пропіоновим ангідридом привела до отримання 3-метил-4-фенілкумарину **2.94** (*схема 2.57*) [130].



Схема 2.57

Конденсацією з хлорангідридом ціаноцтової кислоти в присутності метилату натрію в якості основи одержаний 4-феніл-3ціанокумарин **2.95** (*схема 2.58*) [104].



Слід відзначити, що дані трансформації мають ряд недоліків – застосування великого надлишку ацилюючого реагента, а також досить жорсткі умови проведення реакції, які сприяють зниженню вихода продуктів взаємодії. Авторам роботи вдалося підібрати оптимальні умови взаємодії 2-гідроксибензофенонів з оцтовим ангідридом, використовуючи DBU в якості основи [131]. Така досить проста у виконанні трансформація 2-гідроксибензофенонів **2.83** в 4-арилкумарини **2.96** проходила з виходами 82–89 % (*схема 2.59*). Також авторами роботи були отримані 3,4-діарилкумарини з виходами 39–60% при обробці 2-ацилоксибензофенонів DBU в ацетонітрилі.



2.1.2.4. Реакція Віттіга

Взаємодія карбонільних сполук з ілідами фосфору проходить з утворенням алкенів (або аленів). При використанні в даній реакції 2-гідроксибензофенонів **2.83** у м'яких умовах успішно одержані 4-фенілкумарини **2.97** з досить хорошими виходами (*схема 2.60*) [132–136].



2.1.3. Циклізація 2-галогенофенолів

2.1.3.1. Реакція Хека на основі о-галогенофенолів

Багатокомпонентні реакції, які каталізуються перехідними металами, є важливим методом сучасного органічного синтезу внаслідок того, що утворення декількох зв'язків С–С або С–гетероатом проходить в одному реакторі, використовуючи доступні і прості вихідні сполуки. В свою чергу, реакції циклокарбонілювання, що каталізуються сполуками Pd, є найефективнішими при створенні гетероциклічних сполук. Серед небагатьох прикладів, що зустрічаються в літературі, описано метод отримання 4-фенілкумарину **2.100**, використовуючи *о*-галогенофеноли **2.98** і алкени **2.99** в умовах реакції Хека з монооксидом карбону при каталізі Pd(OAc)₂ (*схема 2.61*) [137–142].



Також описано використання гетеробіметалічних наночастинок Co₂Rh₂ в каталітичному синтезі 3.4-дифенілкумарину **2.84** шляхом циклокарбонілювання алкінів **2.101** з 2-галогенофенолами **2.98** з 1 атм. монооксиду карбону (*схема 2.62*) [140]. Також в роботі [140] показана залежність виходів продуктів реакції від вихідних *о*-галогенофенолів; так, застосування *о*-йодофенолу приводило до отримання 3,4-дифеніл-кумарину з найвищим виходом, а *о*-хлорофенолу – з найнижчим.





Здійснена каталізована паладієм циклізація 2-йодофенолу 2.98 з різними алкінами 2.101 з використанням комерційно доступного гексакарбонілу молібдену ($Mo(CO)_6$) в якості твердого джерела монооксиду карбону [138]. Реакцію проводили при мікрохвильовому опроміненні і нагріванні до 160°С протягом 30 хв в присутності диізопропілетиламіну (DIEA) і диметиламінопіридину (DMAP) в діоксані; цільовий неофлавон 2.102 отриманий з виходом 78% (*схема 2.63*).



Циклізація інтернальних алкінів **2.101** з 2-йодофенолами **2.98**, що проходила в присутності СО при каталізі паладієм з тетрабутиламмоній хлоридом в диметилформаміді при 120 °С дозволила отримати 3,4-дифенілкумарин **2.84** з виходом 59 % (*схема 2.64*) [141]:



Використання в даній циклізації несиметричних алкінів **2.103** та **2.104** супроводжувалось утворенням регіоізомерних кумаринів **2.105**, **2.106** та **2.107**, **2.108** відповідно (*схема* 2.65, 2.66) [141, 142].



2.2. Методи арилювання кумаринів, активованих за 4-им положенням бензопіран-2-онової системи

Розробка нових методів синтезу, що приводять до отримання різноманітних сполук з функціональними групами має величезне значення при створенні нових лікарських сполук. В цьому відношенні, реакції, які каталізуються перехідними металами, мають величезний потенціал і є важливим інструментом в синтетичній органічній хімії для синтезу складних органічних сполук. Вчені всього світу розширюють межі застосування таких реакцій крос-сполучення, застосовуючи різні органічні електрофільні компоненти, найважливішими з яких є сполуки з гарною відхідною групою – тозилати, трифлати, мезилати, галогеніди. Такі тенденції охопили і синтетичну хімію 4-арил-кумаринів, тому, незважаючи на достатню кількість методів синтезу 4-арилкумаринів, в останні десятиліття для отримання цих сполук все ширше застосовують реакції крос-сполучення.

Так, крос-сполучення 4-галоген-, 4-трифліл-, 4-тозилкумаринів з арилбороновими кислотами (*реакція Сузукі – Міяура, розділ 2.2.1*), з органостананами (*реакція Стілле, розділ* 2.2.2), с металорганічними сполуками Zn, Pb, Mg, Bi (*розділ* 2.2.3), з арилгалогенідами (*розділ 2.2.4*) є досить ефективними для отримання 4-заміщених кумаринів.

2.2.1. Реакція Сузукі – Міяура

Реакція Сузукі-Міяура знашла широке застосування в синтетичній органічній хімії для синтезу практично важливих гетероциклічних сполук [143], зокрема і флавоноїдів – найважливішого класу природних сполук [144]. Використовуючи дану реакцію, вдалося отримати цілі бібліотеки сполук флавоноїдного ряду для вивчення їх біологічної активності. Перевагою даної реакції є доступність вихідних бороорганічних сполук (боронових кислот, їх естерів, боранів), їх стійкість до нагрівання, вологи, повітря, м'які умови проведення реакції, висока регіо- і стереоселективність, а також її масштабування.

В якості субстратів в реакції Сузукі-Міяура використовують галогеніди, трифлати, тозилати; найлегше реакція проходить з йодидами. Важливою компонентою реакції є каталізатор, тому останнім часом було досліджено та розроблено їх велику кількість. Так, на схемі 2.67 наведено приклади реакції крос-сполучення 4-галоген-, 4-трифліл-, 4-тозилкумаринів 2.109 з арилбороновими кислотами 2.110.



N⁰	X, Y	Ar	Умови реакції	Вихід, %	Літ.
1.	X=Br, Cl; Y=H R=H, MeO	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-MeOC ₆ H ₄ , 3-MeOC ₆ H ₄	Pd(PPh ₃) ₄ / Na ₂ CO ₃	72-99	[0, 0]
2.	X=OTf; Y=H R = H	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-MeOC ₆ H ₄ , 3-MeOC ₆ H ₄	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI/ Na ₂ CO ₃	71-96	[0, 0]
3.	X=Ar; Y=Br; R=H	$\begin{array}{c} Ar=Y=Ph, \\ 4-MeOC_{6}H_{4}, \\ 2-MeOC_{6}H_{4}, \\ 4-CF_{3}C_{6}H_{4}, \\ 4-NO_{2}C_{6}H_{4}, \\ 4-COOMeC_{6}H_{4} \end{array}$	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃ /K ₂ HPO ₄	78-98	[0]
4.	X=OTs; Y=Br; R=H	$\begin{tabular}{lllllllllllllllllllllllllllllllllll$	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃ /K ₂ HPO ₄	59-99	[0]

	5.	X=OTf; Y=Br R = H	$\begin{array}{c} Ph, \\ 4-MeOC_{6}H_{4}, \\ 2-MeOC_{6}H_{4}, \\ 4-CF_{3}C_{6}H_{4}, \\ 4-NO_{2}C_{6}H_{4}, \\ 4-COOMeC_{6}H_{4} \end{array}$	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ / PCy ₃ / NaHCO ₃	66-98	[0]
	6.	X=OTf; Y=H R=MeO	$\begin{array}{c} \text{4-BnOC}_6\text{H}_4,\\ \text{4-BnO-3-Me-}\\ \text{C}_6\text{H}_3,\\ \text{3-BnO-4-Me-}\\ \text{C}_6\text{H}_3,\\ \text{4-BnO-3,5-}\\ (\text{MeO})_2\text{-C}_6\text{H}_2,\\ \end{array}$	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI/ Na ₂ CO ₃	86-96	[0, 0]
	7.	X=OTf; Y=H R = H	Ph	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ /AsPh ₃ / Ag ₂ O	• 83	[0]
	8.	X=OTs; Y=H R=H, Me, MeO	Ph, 4-MeOC ₆ H4, 2-MeOC ₆ H4, 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 2-FC ₆ H ₄ ,	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / Na ₂ CO ₃	62-91	[0, 0]
	9.	X=OTs; Y=H R=H, Me	$\begin{array}{c} Ph, \\ 4-MeOC_{6}H_{4}, \\ 2-MeOC_{6}H_{4}, \\ 4-MeC_{6}H_{4}, \\ 3,5-Me_{2}C_{6}H_{3}, \\ 2-MeC_{6}H_{4}, \\ 4-t-BuC_{6}H_{4} \end{array}$	Ni(COD) ₂ /PCy ₃ /K ₃ PO ₄	84-94	[0]
	10.	X=OTs; Y=H R=H, Me, Cl, F	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄	RhCl(PPh ₃) ₃ / dppf/CsF	60-99	[0]
	11.	X=OTs; Y=H R=H, Me, Cl, F	$\begin{array}{c} \mathbf{ArBF_3K}\\ \mathrm{Ar=Ph,}\\ \mathrm{4-MeOC_6H_4,}\\ \mathrm{4-FC_6H_4} \end{array}$	RhCl(PPh ₃) ₃ / dppf/ K ₂ HPO ₄	54-94	[0]

12.	X=OTs; Y=H R=H, Me, Cl, F	ArBF₃K Ar=Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄	RhCl(PPh ₃) ₃ / dppf/ Cs ₂ CO ₃	до 92	[0]
13.	X=OTf; Y=H R=H, MeO	3-MOMO-4- MeO-C ₆ H ₃	Pd(dppf)Cl ₂ / K ₃ PO ₄ /BuNBr	72-88	[0]

Дана реакція може каталізуватися похідними Pd(0) або Pd(II) з різноманітними лігандами – найчастіше, заміщеними фосфінами та трифеніларсином. Застосування комплексів діацетату паладію або хлориду паладію з різними фосфіновими лігандами дозволило проводити реакцію Сузукі – Міяура з арилтозилатами (схема 2.67, № 4, 8-12) [146, 153, 154, 156–158, 161]. Також добре проявив себе комплекс Pd(PPh₃)₂(сахаринат)₂ в умовах кроссполучення Сузукі-Міяура [155]. Замість паладієвих каталізаторів використовували сполуки нікелю та родію (схема 2.67, № 9, 10-12) [156–158, 161], комплекси нікелю з пінцер-лігандом, похідною *N*-гетероциклічного карбену [160]. В якості основи в реакції Сузукі-Міяура найчастіше використовують карбонати і гідрокарбонати натрію (схема 2.67, № 1, 2, 5, 6, 8), фосфати (схема 2.67, № 3, 4, 9, 11, 12), оксид срібла (схема 2.67, № 7), фторид цезію (схема 2.67, № 10). При дослідженні кроссполучення 4-тозилоксикумаринів з арилтрифлуороборатами калію, показано, що Cs₂CO₃ краще підходить в якості основи, ніж Na₂CO₃, CsF, K₃PO₄, LiOH (схема 2.67, № 12) [161].

Проведена оптимізація різних каталітичних систем та підібрані оптимальні умови для проведення реакції кроссполучення трифлілкумаринів **2.111** з гетарилбороновими кислотами **2.112** (*схема* 2.68) [162, 163]. Використовуючи каталітичну систему PdCl₂(dppf) (0.05 екв.) / K₃PO₄ (3.0 екв.) / Bu₄NBr (0.1 екв.), вдалося отримати 4-гетарилзаміщені кумарини **2.113** з високими виходами, незалежно від наявності метоксильных груп в кумариновому циклі, а також незалежно від природи гетероциклу гетарилборонової кислоти; реакція завершувалась за 30 хв., лише у випадку використання дибензилоксипіримідинборонової кислоти потрібно більш тривалого часу проведення реакції – 2–3 год.



Застосування 4-хлоро-3-(гідроксиметил)кумарину 2.114 в реакції Сузукі – Міяура з арил(гетарил)трифлуороборатами калію 2.115, використовуючи каталітичну систему Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ дозволило отримати 4-арил(гетарил)кумарини 2.116 з виходами 76-92% (*схема 2.69*) [164].



Ar=Ph (90%), 4-FC₆H₄ (92%), 2-(MeO)C₆H₄ (81%), 4-(Ac)C₆H₄ (76%); Het= 2-бензофурил (82%)

Схема 2.69

Актуальність і цінність даних робіт підтверджується проведеними біологічними дослідженнями в ряду синтезованих 4-арил-(гетарил)кумаринів. Так, ряд сполук проявив цитотоксичну активність по відношенню до НВL100 клітин людини [163, 165] і високу інгібуючу активність по відношенню до білку HSP90 [166]. В іншій роботі досліджували антипротозойну активність серії 4-арилкумаринів проти *Plasmodium falciparum* та *Leishmania donovani*; 4-(3,4-диметоксифеніл)-6,7-диметоксикумарин проявив активність проти *L. donovani amastigotes* з індексом селективності SI ¹/₄ 265, що у два рази вище за амфотерицин B (SI ¹/₄ 140) – природний противогрибковий препарат [167]. Також, 6-хлоро-4-(3-флуоро-4-метоксифеніл)кумарин і 6-хлоро-4-(4-(метиламіно)феніл)кумарин показали високу цитотоксичну дію на клітинну лінію аденокарциноми товстої кишки [168].

Взаємодія арилкарбаматів **2.117** з фенілбороксином **2.118** в умовах крос-сполучення Сузукі – Міяура при каталізі солями нікелю привела до утворення 4-фенілкумарину **2.102** (*схема* 2.70) [169].



Схема 2.71

Також, даний підхід може успішно використовуватись для конструювання різних полізаміщених олефінів. Отримано використовуючи 4-арилкумарини 2.121, реакцію кроссполучення Сузукі – Міяура 4-трифлуорометансульфокумаринів 2.119 з пінаколіл З-Вос-аміно-4-метоксифенілборонатом 2.120 [170]. Найкращі виходи цільових продуктів 2.121 (72-94%) спостерігались при використанні в якості каталізатора Pd(PPh₃)₄ в присутності K₂CO₃/CuI у киплячому толуені (схема 2.71). При знятті захисної функції з аміногрупи отримані водорозчинні солі 4-арилкумаринів 2.122, які володіють цитотоксичною активністю проти клітинних ліній HBL-100 і HaCaT.



Подібну синтетичну стратегію для синтезу ряду неофлавонів автори використали в своїх більш ранніх роботах [171, 172]. Так, крос-сполученням 4-трифлуорометансульфокумаринів 2.119 з 3-гідрокси-4-метоксифенілбороновою кислотою 2.123, використовуючи каталітичну систему Pd(dppf)Cl₂/K₃PO₄/Bu₄NBr отримані 4-арилкумарини 2.124 з виходами 72-88% (*схема 2.72*). Подальші синтетичні трансформаії – зняття метоксиметильної (МОМ) захисної групи, фосфорилювання, а також дебензилювання дозволили отримати водорозчинні 4-арил-заміщені кумарини 2.125 з ліпофільними властивостями.

Реакція крос-сполучення Сузукі – Міяура 4-трифлуорометилсульфоніл-6-бромокумарину **2.126** з 1 екв. арилборонової кислоти проходила з утворенням 4-арил-6-бромокумаринів **2.127** (70–95%), а використання 2.2 екв. арилборонових кислот привело до отримання 4,6-діарилзаміщених кумаринів **2.128** з виходами 60–88% (*схема 2.73*) [173].



Також досліджено крос-сполучення Сузукі – Міяура біс-(трифлатів) 4,7-дигідроксикумаринів **2.129** з арилбороновими кислотами; при використанні 1 екв. арилборонової кислоти реакція проходила регіоселективно з утворенням 4-арил-7-(трифлуорометансульфонілокси)-кумаринів **2.130** з виходами 64–82%, а при надлишку арилборонової кислоти (2.4 екв.) отримані 4,7-діарилзаміщені кумарини **2.131** з виходами 65– 81% (*схема* 2.74) [174].



2.2.2. Реакція Стілле

Ще однією важливою реакцією крос-сполучення, що каталізусться різними комплексами Pd (0), є реакція Стілле – взаємодія арил-, алкініл-, алкілстананів з алкеніл(арил)галогенідами, трифлатами тощо з утворенням нового С-С-зв'язку. Дану реакцію також використовують для синтезу 4-арилкумаринів і 4-гетарилкумаринів. Використовують в даному сполученні як станілкумарини **2.132** (*схема* 2.75) [175], так і різні арил(гетарил)станани **2.133–2.136** (*схеми* 2.75–2.79) [149, 176, 177].



1-тозил-3-йодоіндол, 2-нафтил трифлат

Схема 2.75

Дослідження показали, що допоміжні ліганди впливають на ефективність проходження реакції сполучення – найчастіше використовують трифенілфосфін, а швидкість реакції підвищується при додаванні каталітичної кількості йодиду купруму (І) або хлориду літію.



Ряд вчених успішно поширюють перетворення, знайдені в хімії ароматичних сполук на гетероароматичні системи. Так, використовуючи 3-йодотіофен і 3-йодопіридин, італійські вчені отримали 4-(3-тієніл)кумарин і 4-(3-піридил)кумарин з виходами

67% і 71% відповідно (*схема* 2.75) [175]. За цією синтетичною методологією одержано також 4-(3-тієніл)кумарин, використовуючи трибутил(3-піридил)станан (*схема* 2.75) [176]. Використання в реакції Стілле трибутилстананів піридилу, фурилу, тієнілу дозволило отримати 4-(2-піридил)-, 4-(2-фурил)- та 4-(2-тієніл)-кумарини (*схеми* 2.78, 2.79) [177].



Ar(Het) = Ph (60%), 2-піридил (14%), 2-фурил (74%), 2-тієніл (61%)

Схема 2.79

2.2.3. Реакції крос-сполучення металорганічних сполук Zn, Pb, Mg, Bi

Окрім вище зазначених методів крос-сполучення для одержання похідних 4-арил- і 4-гетарилкумаринів досліджені також методи сполучення ароматичних фрагментів, використовуючи цинк- та магнійорганічні сполуки, а також триацетат арилплюмбуму [176, 178–180]. Так, згаданий вище 4-(2-тієніл)кумарин 2.139 (див. *схеми* 2.75 та 2.79) отримано при взаємодії бромо(2-тієніл)цинку 2.138 з 4-тозилоксикумарином 2.137, використовуючи в якості каталізатора тетракіс(трифеніл)фосфін паладію (0) (*схема* 2.80) [178].



Схема 2.80

Ця ж група вчених проводила дану реакцію сполучення цинкоорганічних сполук з 4-діетилфосфонілоксикумарином, використовуючи каталітичну систему – хлорид никелю(II)-1,2-біс-(дифенілфосфіно)етан (*схема 2.81*) [168].



Сполучення трифлілоксикумарину **2.142** з 4-флуорофенілмагнійбромідом **2.143** в присутності йодиду купруму проходило з утворенням 4-(4-флуорофеніл)кумарину **2.144** з помірним виходом; за відсутності солей купруму реакція не відбувалась (*схема 2.82*) [0].



68

Описано новий зручний метод синтезу 4-арил-(гетарил)кумаринів 2.147 на основі крос-сполучення броміду 4-кумаринілцинку 2.145 з арил(гетарил)галогенідами 2.146 [181]. Реакція проходила в м'яких умовах за 30 хв в ТГФ з додаванням 1% моль Pd(PPh₃)₄, а виходи продуктів складали 75–88 % (*схема 2.83*).

Взаємодія 3-ціанокумарину **2.148** з надлишком *n*-толілмагнійброміду **2.149** в якості нуклеофільного реагенту проходила у сухому бензені з утворенням єдиного продукту – 3-ціано-4-(*n*-толіл)кумарину **2.150** (*схема 2.84*) [182].



Пряме арилювання за допомогою триацетататів арилплюмбуму **2.151** – металорганічних реагентів, які виступають еквівалентами арильних катіонів – дозволило отримати 4-арил-3гідроксикумарини **2.152** з високими виходами; а наявність гідроксильної групи в 3-му положенні активувала положення при С-4 кумаринового циклу для прямого селективного арилювання (*схема 2.85*) [180].



4-Арилкумарини **2.139** отримано при крос-сполученні 4-бромо-, 4-хлоро і 4-(трифлуорометилсульфонілокси)кумаринів **2.153** зі сполуками триарилбісмуту **2.154** [183, 184]. У цих умовах проведення реакції – застосування каталітичної системи PdCl₂(PPh₃)₂ (0.9 екв.)/K₃PO₄ (1 екв.) в диметилацетаміді при 90°С – активовані кумарини виявились високореакційними сполуками, а використання їх 3-кратного надлишку дозволило отримати серію 4-заміщених арилкумаринів з високими виходами в межах 80–98 % (*схема 2.86*).



Вдалося провести реакцію крос-сполучення 3-бромо-4-(трифлуорометилсульфонілокси)кумаринів **2.155** (4 екв.) зі сполуками триарилбісмуту **2.154** (1 екв.) регіоселективно, використовуючи каталітичну систему Pd(OAc)₂(Cy₂NH)₂/NaHCO₃; 3-бромо-4-арил-кумарини **2.156** одержані з виходом 63–88% (*схема 2.87*) [185].



70

2.2.4. Реакції крос-сполучення 4-мезилоксикумаринів з арилгалогенідами

Японські вчені [186] у своїй роботі для отримання природних сполук та їх аналогів, в тому числі і 4-арилкумаринів, викорикаталітичну систему NiCl₂(PPh₃)₂/PPh₃/Zn/NaH стали (схема 2.88). За наведених умов проходило гомосполучення різних кумаринсульфонатів 2.157, причому найвищі виходи 2.158 використанні пролуктів досягнуті при 4-мезилоксикумарину (схема 2.88). Тому саме його застосовували в подальших дослідженнях.




При крос-сполученні мезилоксикумарину **2.159** з арилгалогенідами **2.160** переважно утворюються 4-арилкумарини **2.161**; проте, з реакційної суміші також були виділені продукти гомосполучення як арилгалогенідів (сполуки **2.162**), так і мезилоксикумарину (сполуки **2.163**) (*схема* 2.89).

2.3. Методи арилювання неактивованих кумаринів

Незважаючи на прогрес в галузі арилювання кумаринів, активованих по 4-му положенню, синтез 4-арилкумаринів шляхом прямого арилювання неактивованих кумаринів залишається мало дослідженим. Найбільш привабливою є реакція Хека – сполучення борорганічних сполук і сполук, що містять C=C зв'язок, при каталізі комплексами паладію. Ця реакція є широко вживаним методом створення нового C-C-зв'язку, а комерційна доступність борорганічних реагентів, стабільність функціональних груп і низька токсичність сприяє стійкому зростанню інтересу до даної трансформації.

Дослідникам вдалося підібрати оптимальні умови проведення реакції Хека, використовуючи кумарини як з електронодонорними, так і електроноакцепторними замісниками. Реакція сполучення кумаринів **2.163** із заміщеними арилбороновими кислотами **2.164** проходила в присутності кисню та системи Pd(OAc)₂ (10 моль %) / phen (20 мол. %) в ДМФА при 100 °C з утворенням відповідних 4-арилкумаринів **2.139** з виходами 68–88 % (*схема 2.90*) [187].



Слід відзначити, що дана взаємодія проходила регіоселективно – утворення 3-арилзаміщених кумаринів не спостерігалоь. Виявилось також, що при використанні 3-нітро-фенілборонової та 3(4)-хлорофенілборонових кислот реакція не відбувалась, а 4-бромофенілборонова кислота в реакції сполучення привела до отримання відповідного 4-(4'-бромофеніл)кумарину з виходом 80%.

Розроблено синтетичний підхід до отримання 4-арилзаміщених кумаринів **2.139**, використовуючи реакцію окиснювального сполучення Хека незаміщених кумаринів **2.165** і арил(феніл)боронових кислот, яка каталізується Pd(II) [188]. 4-Арилкумарини як з електронодонорними, так і електроноакцепторними групами отримані з виходами до 87% (схема 2.91).



Ar = C₆H₅, 2-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-SMeC₆H₄, 2-нафтил

Схема 2.91



 $\begin{array}{l} \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = \mathsf{H}, 83\%; \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 3'.\mathsf{NO}_2, 52\%; \\ \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 3', 4'-ди \mathsf{Me}, 82\%; \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 3', 5'-ди \mathsf{Me}, 85\%; \\ \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 3', 4'-ди \mathsf{CI}, 83\%; \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 3', 5'-дu \mathsf{CI}, 73\%; \\ \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 4'-\mathsf{CI}.3', 5'-дu \mathsf{Me}; 66\%; \mathsf{R}^1 = \text{7-OMe, R}^2 = 2', 5'-du \mathsf{F}, 71\%; \\ \mathsf{R}^1 = \mathsf{R}^- \mathsf{OMe, R}^2 = 3', 5'-du \mathsf{CF}_3, 55\%; \\ \mathsf{R}^1 = \mathsf{R}^2 = \mathsf{H}, 66\%; \mathsf{R}^1 = 6, 7-du \mathsf{OMe, R}^2 = \mathsf{H}, 84\%; \mathsf{R}^1 = \text{7-Me, R}^2 = \mathsf{H}, 74\%; \\ \mathsf{R}^1 = 6-\mathsf{Br}, \mathsf{R}^2 = \mathsf{H}, 44\%; \mathsf{R}^1 = \text{7-OTf}, \mathsf{R}^2 = \mathsf{H}, 51\%; \mathsf{R}^1 = 6-\mathsf{CI}, \mathsf{R}^2 = \mathsf{H}, 72\%; \\ \mathsf{R}^1 = 7-\mathsf{OH, R}^2 = \mathsf{H}, 41\%; \mathsf{R}^1 = \mathsf{NEt}_2, \mathsf{R}^2 = \mathsf{H}, 53\% \end{array}$

Схема 2.92

Розроблено регіоселективний спосіб проведення С-Н функціоналізації кумаринів **2.165** в умовах їх окиснювальної реакції крос-сполучення з різними аренами **2.166**. При дослідженні ряду каталізаторів на основі Рd (II) в різних умовах проведення реакції крос-сполучення, виявлено, що найефективнішим каталізатором є Pd(OPiv)₂ (0.2 екв.) в присутності окисника – AgOPiv (3 екв.) і основи – CsOPiv (3 екв.) у піваліновій кислоті при 100 °C (*схема 2.92*) [189].

В даних умовах С-4 арилювання кумарину при кроссполученні з бензеном проходило з найвищим виходом цільового продукту (91%) та високою селективністю (спостерігалось утворення продукту С-3 арилювання, 9%). В роботі проведені дослідження даної реакції із заміщеними аренами і показано, що крос-сполучення відбувалось з високою регіоселективністю при використанні метил-, трифлуорометил-, флуоро-, хлоро-, нітроаренів. Також продемонстровано ефективне використання кумаринів з різноманітними функціональними групами; наявність електронодонорної метоксильной групи в 7-му положенні сприяла підвищенню виходу продукту реакції, а у випадку 7-діетиламінокумарину вихід цільового продукту був нижчим, що обумовлено, імовірно, зменшенням електронодонорних властивостей при частковому протонуванні діетиламіногрупи.

В роботі [190] розроблено новий нанокаталізатор МСМ-41@aPEI-Pd та оптимізовані умови проведення реакції Хека, що дозволило отримати заміщенні 4-арилкумарини **2.139** з гарним виходом (*схема* 2.93):



74

2.4. Інші методи синтезу похідних 4-арилкумаринів

У літературі наведені лише поодинокі приклади застосування інших підходів для побудови неофлавоноїдної системи. При окисненні неофлавену **2.167** DDQ в діоксані був отриманий *О*-бензилдалбергін (**2.168**) з виходом 77% (*схема 2.94*) [191].



Реакція Гриньяра бензилідендіетилмалонату **2.169** з фенілмагнійбромідом проходила з утворенням 3-фенілінданону **2.170**, окиснення якого за Байєром – Віллігером з подальшим дегідруванням привело до неофлавону **2.102** (*схема 2.95*) [192].



Схема 2.95

Виявлено, що α,β -дибромофенілгідроцинамати **2.171** в сірчаній кислоті циклізуються з утворенням 4-арил-3-бромодигідрокумаринів **2.172**. Дегідробромування проводили в присутності триетиламіну в якості основи з утворенням 4-арилкумаринів **2.139** (*схема 2.96*) [193].



Одностадійна реакція окиснювальної дегідратації третинних циклічних спиртів – оксабензоциклогексанолів **2.173**, з використанням каталітичної системи Cu(0)/селектфлуор, є альтернативним способом одержання 4-арилкумаринів **2.139** з виходами 56-95% (*схема 2.97*) [194].



$$\begin{split} \mathsf{R} &= \mathsf{H}: \mathsf{Ar} = \mathsf{C}_6\mathsf{H}_5, \, 86\%; \, 4\text{-}\mathsf{MeC}_6\mathsf{H}_4, \, 70\%; \, 4\text{-}\mathsf{EtC}_6\mathsf{H}_4, \, 56\%; \, 4\text{-}\mathsf{PhC}_6\mathsf{H}_4, \, 64\%; \\ \mathsf{C}_{10}\mathsf{H}_7, \, 60\%; \, 4\text{-}\mathsf{ClC}_6\mathsf{H}_4, \, 72\%; \, 3,5\text{-}\mathsf{guClC}_6\mathsf{H}_3, \, 75\%; \, 3,4\text{-}\mathsf{guClC}_6\mathsf{H}_3, \, 79\%; \\ \mathsf{R} &= 6\text{-}\mathit{i}\mathsf{Pr}, \, \mathsf{Ar} = \mathsf{C}_6\mathsf{H}_5, \, 86\%; \, \mathsf{R} = 6\text{-}\mathit{t}\mathsf{Bu}, \, \mathsf{Ar} = \mathsf{C}_6\mathsf{H}_5, \, 90\%; \\ \mathsf{R} &= 6\text{-}\mathsf{c}\mathsf{I}, \, \mathsf{Ar} = \mathsf{C}_6\mathsf{H}_5, \, 95\% \end{split}$$

Схема 2.97



R¹ = H, Me, *t*-Bu, OMe, Cl, CF₃; R² = Ph, 4-MePh; R³ = Me, *i*-Pr, *n*-Pr, Ph, *t*-Bu *Cxema 2.98*

Різноманітні 3,4-дизаміщені кумарини **2.175** отримані взаємодією 2-(гідроксиметил)фенолів **2.174** з β-кетоестерами при каталізі з наночастинками Mn₃O₄ (*схема 2.98*) [195].

4-Арилкумарини 2.177 з гарними виходами отримані в умовах реакції Вільсмайєра; проста у виконанні, а також швидка та ефективна конденсація нафтолів з арилальдегідами і малононітрилом привела до отриання 2-аміно-4-арил-4*H*-хромен-3-карбонітрилів 2.176, обробка яких реагентом Вільсмайєра при 120°С протягом 1-1.5 годин привела до утворення 4-арил-3-ціанокумаринів 2.177 (*схема 2.99*) [196].



Ророблено зручний та ефективний метод синтезу 4-поліфлуороарилкумаринів **2.180**, використовуючи реакцію кроссполучення 4-хлорокумаринів **2.178** з поліфлуороаренами **2.179** при каталізі Pd(OAc)₂ (*схема 2.100*) [197]:



Протягом останнього десятиліття розробка нових методів синтезу 4-арилкумаринів (неофлавонів) успішно розвивалась. Застосування різноманітних неорганічних каталізаторів, йонних рідин, мікрохвильового опромінення тощо в реакціях циклізації (реакція Пехмана, Перкіна, Кневенагеля та ін.) дозволило провести дані реакції селективно, з високою чистотою і високими виходами продуктів. Також для отримання 4-арилкумаринів успішно використовують реакції, що каталізуються перехідними металами. В даному підрозділі узагальнені методи циклізації із застосуванням сполук Pd як каталізаторів (реакція Хека), методи арилювання активованих в 4-му положенні кумаринів (реакція Сузукі – Міяура, реакція Стілле тощо) і методи арилювання неактивованих кумаринів.

Література до розділу 2

- 1. Murray R.D.H. Nat. Prod. Rep. 1995. 12. 477.
- 2. Estevez-Braun A., Gonzalez A.G. Nat. Prod. Rep. 1997. 14. 465
- 3. Malikov V.M., Saidkhodzhaev A.I. *Khim. Prir. Soedin.* **1998**. 34. 250.
- 4. Ormancey-Potier A., Buzas A., Lederer E. Bull. Soc. Chem. Fr. 1951. 577.
- 5. Dewick P.M. Isoflavonoids. In *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*, Chapman and Hall, London, 1986. 117.
- 6. Donnelly D.M.X., Boland G. Neoflavonoids. In *The Flavonoids: Advances in Research since 1994*, Chapman and Hall, London, 1994. 239.
- 7. Monachep G.D., Borr B., Neto A.S., De Lima R.A. *Phytochemistry*. **1983**. 22. 1657.
- 8. Donnelly D.M. X., Finet J.-P., Guiry P.J., Hutchinson R.M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1990. 2851.
- Costa M., Dias T., Brito A., Proenca F. Eur. J. Med. Chem. 2016. 123. 487.
- Kulkarni M.V., Kulkarni G.M., Lin Ch.-H., Sun Ch.-M. Curr. Med. Chem. 2006. 13(23). 2795.

- 11. Garcia M. del R., Calzada F., Mata R. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1990**. 21(3 – 4). 122.
- 12. Ishikawa T. Heterocycles. 2000. 53(2). 453.
- 13. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Хиля В.П. *ХПС*. **2003**. *39*(1). 47.
- 14. Donnelly D.M.X. Neoflavonoids. In Harborne J.B., Mabry T.J., *The flavonoids*, Chapman&Hall, London, 1975. 801.
- Murray R.D.H., Mendez J., Brown S.A. *The Natural Coumarins* – *Occurrence, Chemistry and Biochemistry*, John Willey&Sons Ltd., New York, 1982.
- Wang L., Ma T., Liu G. Recent progress in Calophyllum coumarins as potent anti-HIV agents. In Liang X.-T., Fang W.-Sh., *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J., 2006, 325–355.
- 17. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Хиля В.П. *ХПС*. **2005**. *41*(3). 199.
- 18. Priyanka, Sharma R.K., Katiyar D. Synthesis. 2016. 48(15). 2303.
- 19. Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Beletskaya I.P. Chem. Heterocycl. Comp. 2012. 48(1). 166.
- 20. Salem M.A., Helal M.H., Gouda M.A., et al. Synt. Commun. 2018. 48(13). 1534.
- 21. Thakur A., Singla R., Jaitak V. Eur. J. Med. Chem. 2015. 101. 476.
- 22. Moskvina V.S., Khilya V.P. Chem. Nat. Comp. 2019. 55(2). 401.
- 23. Moskvina V.S., Khilya V.P. Chem. Heterocycl. Comp. 2019. 55(11). 300.
- 24. Singal S., Jain S.L., Sain B. Heterocycles. 2008. 75(5). 1205.
- 25. Sowmiya M., Sharma A., Parsodkar S., Mishra B.G. Appl. Cat., A: Gen. 2007. 333(2). 272.
- 26. Kumar S., Saini A., Sandhu J. ARKIVOC. 2000. 15. 18.
- Naik M.A., Mishra B.G., Dubey A. React. Kinet. Catal. Lett. 2007. 91(1). 169.
- 28. Dabiri M., Salehi P., Zolfigol M.A., Baghbanzadeh M. *Heterocycles*. 2007. 71(3). 677.
- 29. Kumar B.S., Kumar P.S., Srinivasulu N., et al. Chem. Heteroc. Comp. 2006. 42(2). 172.
 - 30. Kumar B.S., Reddy Y.T., Reddy P.N., et al. J. Heterocycl. Chem. 2006. 43(2). 477.
 - 31. Zhang B.-L., Wang F.-D., Yue J.-M. Synlett. 2006. 4. 567.

- Rosa I.A., Almeida L., Alves K.F., et al. Med. Chem. Res. 2017. 26. 131.
- Liu Ch.-F., Shen Q.-K., Li J.-J., et al. J. Enz. Inhib. Med. Chem. 2017. 32(1). 1111.
- Manhas M.S., Ganguly S.N., Mukherjee S., et al. Tetrahedron Lett. 2006. 47(14). 2423.
- 35. Teizo S., Koichi T. Chem. Lett. 2001. 2. 110.
- 36. Patil S., Bhat R., Raje V., Samant S. Synth. Commun. 2006. 36(4). 525.
- Varughese A.M., Ramakrishna B.P., Shriniwas S.D. Tetrahedron Lett. 2005. 46(40). 6957.
- Sharma G.V.M., Reddy J.J., Lakshmi P S., Krishna P.R. *Tetra*hedron Lett. 2005. 46(36). 6119.
- Pankajkumar S.R., Devendrapratap S.U., Shriniwas S.D. Synlett. 2004. 11. 1909.
- 40. Sekino E., Kumamoto T., Tanaka T., *et al. J. Org. Chem.* **2004**. *69*(8). 2760.
- 41. Khandekar A.C., Khadikar B. M. Synlett. 2002. 1. 152.
- 42. Lee J.-M., Tseng T.-H., Lee Y.-J. Synthesis. 2001. 15. 2247.
- 43. Opanasenko M., Shamzhy M., Cejka J. ChemCatChem. 2013. 5. 1024.
- 44. Paradkar M.V., Kulkarni M.S., Kulkarni S.A. Org. Prep. Proced. Int. 1996. 28(3). 348.
- 45. Ganguly A.K., Joshi B.S., Kamat V.N., Manmade A.H. *Tetrahedron.* **1967**. *12*. 4777.
- 46. Polyanskaya N.L., Starkov S.P., Volkotrub M.N. Izv. Vissh. Ucheb. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. 1992. 35(1). 26.
- 47. Satyanarayana P. Curr. Sci. 1980. 49(15). 592.
- 48. Woods L.L., Hollands V. Tex. J. Sci. 1969. 21(1). 91.
- 49. Yamamoto Y. Chem. Soc. Rev. 2014. 43. 1575.
- 50. Oyamada J., Kitamura T. Tetrahedron. 2006. 62(29). 6918.
- 51. Oyamada J., Kitamura T. Chem. Lett. 2005. 34(10). 1430.
- 52. Oyamada J. Kitamura T. Tetrahedron Lett., 2005. 46, 3823.
- 53. Kotani M., Yamamoto K., Oyamada J. Synthesis. 2004. 9. 1466.
- Kitamura T. Yamamoto K. Kotani M. Bull. Chem. Soc. Jap. 2003. 76(10). 1889.

- Trost B.M., Toste F.D., Greenman K. J. Am. Chem. Soc. 2003. 125(15). 4518.
- 56. Oyamada J., Jia Ch., Fujiwara Y., Kitamura T. *Chem. Lett.* 2002. 3. 380.
- 57. Kitamura T., Ojamada J., Tsubota T. Nat. Prod. 2007. 2(4). 845.
- 58. Trost B.M., Toste F.D., J. Am. Chem. Soc. 1996 118(26). 6305.
- 59. Pastine S.J., Youn S.W., Sames D. Tetrahedron. 2003. 59(45). 8859.
- 60. Shamsuddin K.M., Siddiqui M.J.A. J. Chem. Res. S. 1998. 7. 392.
- Savechenkov P.Yu., Rudenko A.P., Vasil'ev A.V., Fukin G.K. Russ. J. Org. Chem. 2005. 41(9). 1316.
- Sun J., Ding W.-X., Hong X.-P., et al. Chem. Nat. Prod. 2012. 48(1). 16.
- Sun J., Ding W.-X., Zhang K.-Yu., Zou Y. Chin. Chem. Lett. 2011. 22. 667.
- 64. Escobar A.M., Ruiz D.M., Autino J.C., Romanelli G.P. Res. Chem. Intermed. 2015. 41(12). 10109.
- Rayabarapu D.K. Sambaiah T., Cheng Ch.–H. Angew. Chem., Int. Ed. 2001. 40(7). 1286.
- Yoon M.Y., Kim J.H., Choi D.S. Adv. Synth. Catal. 2007. 349(10). 1725.
- Song Ch.E., Jun D., Choung S.-Y. Angew. Chem., Int. Ed. 2004. 43(45). 6183.
- 68. Wang B., Li N., Liu T., et al. RSC Adv. 2017. 7. 34448.
- 69. Li R., Wang S.R., Lu W. Org. Lett. 2007. 9(11). 2219.
- 70. Jia C., Piao D., Kitamura T., Fujiwara Y. J. Org. Chem. 2000. 65(22). 7516.
- 71. Jia C., Lu W., Oyamada J. J. Am. Chem. Soc. 2000. 122(30). 7252.
- Li K., Zeng Y., Neuenswander B., Tunge J.A. J. Org. Chem. 2005. 70(16). 6515.
- 73. Shi Z., He C., J. Org. Chem. 2004. 69. 3669.
- 74. Yamamoto Y., Kirai N. Org. Lett. 2008. 10(24). 5513.
- Sasaki T., Moriyama K., Togo H. Beilstein J. Org. Chem. 2018. 14, 345.
- 76. Mi X., Wang Ch., Huang M., et al. J. Org. Chem. 2015. 80(1). 148.
- 77. Yan K., Yang D., Wei W., et al. J. Org. Chem. 2015. 80(3). 1550.

- Pan C., Chen R., Shao W., Yu J.T. Org Biomol Chem. 2006. 14. 9033.
- 79. Feng S., Xie X., Zhang W. Org. Lett., 2016. 18. 3846.
- Liu T., Ding Q., Zong Q., Qiu G. Org. Chem. Front. 2015.
 2. 670.
- 81. Qiu G., Liu T., Ding Q. Org. Chem. Front. 2016. 3. 510.
- 82. Liu T., Din Q., Qiu G., Wu J. Tetrahedron. 2017. 72. 279.
- Kawaai K., Yamaguchi T., Yamaguchi E., et al. J. Org. Chem. 2018. 83. 1988.
- 84. Li Y., Lu Y., Qiu G., Ding Q. Org Lett. 2014. 16. 4240.
- 85. Fu W., Zhu M., Zou G., et al. J. Org. Chem. 2015. 80(9). 4766.
- 86. Zeng Y.F., Tan D.H., Chen Y. Org. Chem. Front. 2015. 2. 1511.
- Zhu M., Fu W., Wang Z. et al. Org. Biomol. Chem. 2017. 15. 9057.
- 88. Mi X., Wang C., Huang M., et al. Org. Lett., 2014. 16. 3356.
- Liu D., Chen J.Q., Wang X.Z., Xu P.F. Adv. Synth. Catal. 2017. 359. 2773.
- Mantovani A.C., Goulart T.A.C., Back D.F., et al. J. Org. Chem. 2014. 79. 10526.
- 91. Wei W., Wen J., Yang D., Chem. Commun. 2015. 51. 768.
- 92. Gao W.C., Liu T., Zhang B. J. Org. Chem. 2016. 81. 11297.
- 93. Wu W., An Y., Li J., et al. Org. Chem. Front. 2017. 4. 1751.
- 94. Zheng D., Yu J., Wu J., Angew. Chem. Int. Ed. 2016. 55. 11925.
- 95. Ni S., Cao J., Mei H., et al. Green Chem. 2016. 18. 3935.
- 96. Yu Y., Zhuang S., Liu P., Sun P. J. Org. Chem. 2016. 81. 11489.
- Zhang W., Yang Ch., Pan Yu-L., et al. Org. Biomol. Chem. 2018. 16. 5788.
- 98. Krawczyk H., Albrecht L., Wojciechowski J., Wolf W.M. *Tetrahedron*. **2007**. *63*. 12583.
- Rizzi E., Dallavalle S., Merlini L., *et al. Synth. Commun.* 2006. 36(8). 1117.
- 100. Aoki Sh., Oyamada J., Kitamura T., *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2005**. 78(3). 468.
 - Battistuzzi G., Cacchi S., De Salve I., *et al. Adv. Synth. Catal.* 2005. 347(2+3). 308.
 - 102. Li N., Wang B., Sun J.-Y., et al. Chem. Nat. Comp. 2017. 53(5). 860.

- 103. Singh J., Kaur J., Nayyar S., Kad G.L. J. Chem. Res., S. 1998. 5. 280.
- 104. Cai S.X., Zhang H., Kemmitzer W.E., *et al.* Patent WO 2002092076 USA. 2002.
- 105. Krishnamoorthy T.V., Rajagopalan K., Balasubramanian K.K. *Tetrahedron Lett.* **1985**. 26(14). 1747.
- 106. Sharma D., Reddy C.B., Shil A.K., et al. Mol. Divers. 2013. 17(4). 651.
- 107. Barancelli D.A., Salles A.G. Jr., Taylor J.G., Correia C.R.D. Org. Lett. 2012. 14(23). 6036.
- 108. Yang Q., Jia Z., Li L., et al. Org. Chem. Front. 2017. 5. 237.
- 109. Li K., Tunge J.A. J. Comb. Chem. 2008. 10(2). 170.
- 110. Das Gupta A.K., Das K.R., Das Gupta A. Ind. J. Chem. 1972. 10(1). 32.
- 111. Das Gupta A.K., Paul M.S. J. Ind. Chem. Soc. 1970. 47(10). 1017.
- 112. Buu-Hoi Ng., Ekert B., Royer R. J. Org. Chem. 1954. 19(9). 1548.
- 113. Sato K., Amakasu T. J. Org. Chem. 1968. 33(6). 2446.
- 114. Perkin W.H. J. Chem. Soc. 1868. 21. 53.
- 115. Kawase Y., Yamaguchi S., Aoyama K., Matsuda M. Bull. Chem. Soc. Jap. 1978. 51(6). 1907.
- 116. Kamat S.P., D'Souza A.M., Paknikar S.K., Beauchamp Ph.S. *J. Chem. Res.*, *S.* **2002**. *5*. 242.
- 117. Indra Sh., Suprabhat R. Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 1988. 27B(4). 374.
- 118. Kirkiacharian S., Bigou A., Bakhchinian R. Patent FR 2849653. 2004.
- 119. Narayanan V., Natarajan M. *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **1992**. 2(2). 69.
- 120. Rao P.P., Srimannarayana G. Synthesis. 1981. (11). 887.
- 121. Ahluwalia V.K., Khanduri C.H. Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 1989. 27B(7). 599.
- 122. Patil V.O., Kelkar Sh.L., Wadia M.S. Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 1987. 26B(7). 674.
 - 123. Bandgar B.P., Uppalla L.S., Sadavarte V.S. J. Chem. Res. (S). 2002. 40.
 - 124. Sreenivasulu B., Sarma P.N. Synth. Commun. 1996. 26. 3373.

- 125. Mashraqui S.H., Vashi D., Mistry H.D. Synth. Commun. 2004. 34. 3129.
- 126. Crecente-Campo J., Vazquez-Tato M.P., Seijas J.A. Eur. J. Org. Chem. 2010. 4130.
- 127. Dischendorf O., Limontschew W. Monatsh. 1949. 80. 58.
- 128. Limontschew W., Dischendorf O. Monatsh. 1950. 81. 737.
- 129. Desai R.D., Mavani C.K. Proc. Indian Acad. Sci. 1947. 25A. 353.
- Raju M.S., Subba Rao N.V. Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A. 1974. 79(5). 223.
- Hwang In-T., Lee S.-Ah, Hwang J.-S., Lee K.-In. *Molecules*, 2011. 16(8). 6313.
- 132. Ahluwalia V.K., Sing D., Sing R.P. Monatsh. 1985. 116(67). 869.
- 133. Fortin R., Girard Y., Grimm E., *et al.*, Patent CA 2125824. **1994**.
- 134. Ahluwalia V.K., Gupta R., Grover M. Ind. J. Chem. Sect. B. 1988. 27B(12). 1138.
- 135. Britto N., Gore V.G., Mali R.S., Ranade A.C. Synth. Commun. 1989. 19(11–12). 1899.
- 136. Gallagher B.D., Taft B.R., Lipshutz B.H. Org. Lett. 2009. 11(23). 5374.
- 137. Ulgheri F., Marchetti M., Piccolo O. J. Org. Chem. 2007. 72(16). 6056.
- 138. Cao H., Xiao W.-J. Can. J. Chem. 2005. 83(6-7). 826.
- Piccolo O., Ulgheri F., Marchetti M. Patent WO 2005005356.
 2005.
- 140. Park K.H., Jung I.G., Chung Y.K. Synlett. 2004. 14. 2541.
- 141. Kadnikov D.V., Larock R.C. J. Org. Chem. 2003. 68(24). 9423.
- 142. Kadnikov D.V., Larock R.C. Org. Lett. 2000. 2(23). 3643.
- 143. Israr H., Kaousar S., Rasool N., *et al. Preprints.* **2017**. 2017050115 (doi: 10.20944/preprints201705.0115.v1).
- 144. Selepe M.A., Heerden F.R.V. Molecules. 2013. 18. 4739.
 - 145. Boland G.M., Donnelly D.M.X., FinetJ.-P., Rea M.D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1996. 21. 2591.
 - 146. Chen L., Hu T.-Sh., Yao Z.-Y. J. Org. Chem. 2008. 36. 6175.
 - 147. Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Guiry P.J., Rea M.D. Synth. Commun. 1999. 29(15). 2719.

- 148. Zhang L., Meng T., Fan R., Wu J. J. Org. Chem. 2007. 72(19). 7279.
- 149. Bally Ch., Bal Ch., Barbier P. J. Med. Chem. 2003. 46(25). 5437.
- 150. Lunazzi L., Mancinelli M., Mazzanti A., Pierini M. J. Org. Chem. 2010. 75(17). 5927.
- 151. Wong P.Yu., Chow W.K., Chung K.H. Chem. Commun. 2011. 7(29). 8328.
- 152. Yao M.L., Deng M.-Z. Heteroatom Chem. 2000. 11(6). 380.
- 153. Wu J., Wang L., Fathi R., Yang Zh. Tetrahedron Lett. 2002. 43(24). 4395.
- 154. Luo Y., Wu J. Tetrahedron Lett. 2009. 50(18). 2103.
- 155. Shah P. Tetrahedron. 2013. 69(5). 1446.
- 156. Tang Zh.-Yu., Hu Q.-Sh. Adv. Synth. Catal. 2004. 346(13–15). 1635.
- 157. Wu J., Zhang L., Gao K. Eur. J. Org. Chem. 2006. 23. 5260.
- 158. Wu J., Zhang L., Luo Y. Tetrahedron Lett. 2006. 47(38). 6747.
- 159. Xing Ch.-H. Adv. Synth. Catal. 2011. 353(11–12). 2051.
- Kuroda J., Inamoto K., Hiroya K., Doi T. *Europ. J. Org. Chem.* 2009. 14. 2251.
- 161. Wu J., Zhang L., Xia H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**. *47*(10). 1525.
- 162. Beletskaya I.P., Ganina O.G. Tsvetkov A.V., Synlett 2004. 15. 2797.
- 163. Ganina O.G., Daras E., Bourgarel-Rey V. Bioorg. Med. Chem. 2008. 16(19). 8806.
- 164. Rajale T., Sharma Sh., Stroud D., *et al. Tetrahedron Lett.* **2014**. *55*. 6627.
- 165. Combes S., Barbier P., Douillard S., et al., J. Med. Chem. 2011. 54. 3153.
- 166. Radanyi Ch., Bras G.Le, Messaoudi S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**. *18*(7). 2495.
- Pierson J.-T., Dumetre A., Hutter S., et al. Eur. J. Med. Chem. 2010. 45. 864.
- 168. Mutai P., Breuzard G., Pagano A., et al. Bioorg. Med. Chem. 2017. 25(5). 1652.
- 169. Xu L., Li B.-J., Wu Z.-H., et al. Org. Lett. 2010. 12(4). 884.

- 170. Malysheva Yu.B., Voitovich Yu.V., Sharonova E.A., *et al. Russ. Chem. Bull.* **2013**. *62*(4). 1103.
- 171. Sitnikov N.S., Shavyrin A.S., Fukin G.K., et al. Rus. Chem. Bull. 2010. 59(3). 626.
- 172. Selikhov A.N., Malysheva Y.B., Nyuchev A.V., et al. Russ. Chem. Bull. 2011. 60(10). 2003.
- 173. Akrawi O.A., Nagy G.Z., Patonay T., et al. Tetrahedron Lett. 2012. 53. 3206.
- 174. Khaddour Z., Akrawi O.A., Suleiman A.S., et al. Tetrahedron Lett. 2014. 55(32). 4421.
- 175. Ciattini P.G., Morera E., Ortar G. Synth. Commun. 1995. 25(18). 2883.
- 176. Wattanasin S. Synth. Commun. 1988. 18(16–17). 1919.
- 177. Schio L., Chatreaux F., Klich M. *Tetrahedron Lett.* **2000**. *41*(10). 1543.
- 178. Wu J., Liao Y., Yang Zh. J. Org. Chem. 2001. 66(10). 3642.
- 179. Wu J., Yang Zh. J. Org. Chem. 2001. 66(23). 7875.
- 180. Donnelly D.M.X., Finet J.P., Guiry P.J., Hutchinson R.M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1990. 10. 2851.
- 181. Rieke R.D., Kim S.-H. Tetrahedron Lett. 2011. 52(24). 3094.
- 182. El-Agrody A.M., Bedair A.H., Aly F.M., Abu-Shanab F.A. J. Chem. Soc. Pakistan. 1993. 15(4), 261.
- 183. Rao M.L.N., Venkatesh V., Jadhav D.N. Eur. J. Org. Chem. 2010. 3945.
- 184. Rao M.L.N., Kumar A. Tetrahedron. 2014. 70. 6995.
- 185. Rao M.L.N., Kumar A. Tetrahedron. 2015. 71. 5137.
- 186. Lei J.-G., Xu M.-H., Lin G.-Q. Synlett. 2004. 13. 2364.
- 187. Khoobi M., Alipour M., Zarei S., et al. Chem. Commun. 2012. 48. 2985.
- 188. Li Y., Qi Z., Wang H., et al. J. Org. Chem. 2012. 77. 2053.
- 189. Min M., Hong S. Chem. Commun. 2012. 48. 9613.
- 190. Motevalizadeh S.F., Alipor M., Ashori F., et al. Appl. Organometal. Chem. 2017. 32(3). e4123.
 - 191. Li S.-R., Chen L.-Y., Tsai J.-Ch. *Tetrah. Lett.* **2007**. *48*(12). 2139.
 - 192. Patra A., Misra S.K. Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 1990. 29B(1). 66.

- 193. Natarajan M., Manimaran T., Ramakrishnan V.T. Ind. J. Chem. - Sect. B. 1984. 23B(6). 529.
- 194. Ren Sh., Zhang J., Zhang J., et al. Europ. J. Org. Chem. 2015. 5381.
- 195. Sun H., Zhang Y., Guo F., et al. Eur. J. Org. Chem. 2012. 480.
- 196. Banothu J., Velpula R., Gali R., et al. Tetrahedron Lett. 2013. 54(29). 3862.

in Padenter .

197. Fang L., Xue L., Yang P. et al. Chem. Lett. 2017. 46(8). 1223.

87

Bencie He He How is

Розділ 3 3-(ГЕТ)АРИЛІЗОКУМАРИНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ

Особливості хімічної поведінки та різноманітність підходів до синтезу ізокумаринів (1*H*-ізохромен-1-онів) надають вченим для досліджень широкий простір і багато напрямків, від власне органічного синтезу ізокумаринів та їх подальших хімічних перетворень, до досліджень біологічних властивостей або ролі різноманітних ізокумаринів у природі. За час розвитку цієї галузі органічної хімії була опублікована досить велика кількість оглядових робіт, присвячена різним аспектам хімії та біології похідних ізокумарину; більшість із них є актуальними і тепер.

Так, огляд [1] охоплював усі важливі на той час факти, що стосувались синтетичних і природних ізокумаринів; у роботі [2] представлено широке коло природних (дигідро)ізокумаринів; автори [3] зосередились передусім на способах замикання діарилалкінів в ізокумариновий цикл; в огляді [4] розглядаються особливості метиленактивних субстратів для синтезу ізокумаринів; один із розділів книги [5] присвячено різним типам конденсації гомофталевого ангідриду, що приводить переважно до похідних ізокумарину; цікаві підходи до синтезу, що включають також періциклічні реакції, підсумовано у огляді [6]; з важливими для хімії ізокумаринів процесами олефінування аренів можна ознайомитись в огляді [7], купрум-каталізованого сполучення –

[8]; а книга [9] детально висвітлює інформацію про знаходження в природі, методи синтезу та використання як лікарських засобів не лише ізокумаринів, але і їх тіа- та фосфааналогів. Деякі природні ізокумарини (в першу чергу – Охратоксин) сумнозвісно відомі як сильні



мікотоксини, і про їх місце серед інших токсичних грибкових метаболітів можна дізнатись із огляду [10]. У цьому підрозділі буде розглянуто різноманітні методи синтезу головним чином 3-арилізокумаринів – речовин загальної формули **3.1** (*puc. 3.1*), а також способи одержання поки що малочисельної групи ізокумаринів з гетероароматичним залишком у положенні 3.

3.1. Синтез ізокумаринів на основі гомофталевої кислоти та її похідних

Одними з найбільш застосовних вихідних речовин для синтезу ізокумаринів є гомофталеві кислоти 3.2 або їх циклічні ангідриди 3.3. Ацилюванням за Фріделем – Крафтсом сполуками 3.2 чи 3.3 похідних бензену з наступною циклізацією кетону 3.4 одержано велику кількість 3-арилізокумаринів (схема 3.1, LA кислота Льюїса), але коло можливих ароматичних субстратів обмежується власне бензеном і сполуками із електронодонорними замісниками (алкіл-, гідрокси-, алкокси-). Із двох карбоксильних груп гомофталевої кислоти чи ангідриду ацилюючою є аліфатична, а будова продукту визначається звичайними правилами орієнтації при електрофільному заміщенні у ароматичному ряду: зокрема, продуктом ацилювання гомофталевою кислотою анізолу буде 3-(4-метоксифеніл)ізокумарин, а утворення ізомеру із метоксигрупою у положенні 3 фенільного замісника неможливе. Ця реакція оптимальна для синтезу похідних 3-фенілізокумарину 1.1 (схема 3.1) із наступними групами у фенільному заміснику: R² = H [11–14]; 4-Me [11]; 4-OH [15-24]; 4-MeO [11, 16, 23, 25-29]; 4-EtO [23]; 2,4-(OH)2 [16, 19]; 3,4-(OH)2 [30]; 2,5-(OH)2 [31]; 4-OH-3-Me [19, 23]; 4-OH-2-Me [19]; 2-Me-4-HO [32]; 2,5-Me₂-4-OH [32, 33]; 2,6-Me₂-4-OH [32]; 2,4-(MeO)₂ [33]; 3,4-(MeO)₂ [34]; 2,3,5-Me₃ [33], 4-OH-2,6-Me₂ [32], 4-OH-5-*i*-Pr-2-Me [23].



R¹ = H, 7-NO₂, 7-OH, 7-MeO

Схема 3.1

Як каталізатор застосовують AlCl₃, SnCl₄, ПФК; останні дві кислоти Льюїса відіграють також роль і розчинника. Уточнимо, що циклізація кетонів **3.4** в ізокумарини **3.1** зазвичай відбувається самочинно у процесі реакції, хоча інколи результатом реакції є похідна **3.4** або суміш **3.1** та **3.4**.

Гомофталева кислота та її похідні в реакціях конденсації, що приводять до утворення ізокумаринового циклу, можуть виступати як метиленактивні компоненти. Так, дія хлорангідридів карбонових кислот на похідні **3.2**, **3.3** або на динітрил гомофталевої кислоти **3.5** приводить до 3-заміщених ізокумаринів [29, 35–44]; це можна зобразити загальною *схемою 3.2*.



З гомофталевою кислотою **3.2** хлороангідриди реагують при нагріванні впродовж 2–4 год при 150–240 °C; для вилучення речовини з реакційної суміші та очистки від великого надлишку одного із реагентів може знадобитись колонкова хроматографія. При застосуванні як вихідної ангідриду **3.3** реакцію проводять у м'яких умовах у присутності основи, наприклад, піридину. У разі застосування гомофталевої кислоти висока температура та надлишок хлороангідриду необхідна для її дегідратації до ангідриду **3.3**, хлороангідрид ацилює метиленову ланку ангідриду й утворює кетони **3.6**. Останні перегруповуються в 3-арил-4карбоксиізокумарини **3.7**; і завершує процес утворення цільових сполук **3.1** (*схема 3.3*) стадія декарбоксилювання.







Ця схема дозволяє отримувати ізокумарини із ароматичними, гетероароматичними і навіть аліфатичними замісниками у положенні 3: все визначається лише доступністю відповідного хлороангідриду і стійкістю його в умовах реакції.

Використання замість хлорангідридів ангідриду фталевої кислоти дозволило отримати 3-(2-карбоксифеніл)ізокумарин **3.8** (*схема 3.4*, побічний продукт – спірофталід **3.9**) [45, 46], хоча у ранніх публікаціях повідомлялось лише про вилучення кислоти **3.8** із реакційної суміші [47].



Якщо цю реакцію проводити протягом тривалого часу при кімнатній температурі, то основним продуктом буде 4-карбокси-3-(2-карбоксифеніл)ізокумарин, що при нагріванні декарбоксилюється з утворенням кислоти **3.8** [48, 49]. При застосуванні як основи і розчинника піридину (нагрівання на водяній бані) утворюється лише один продукт – **3.8**, але вихід, порівняно з попередніми методиками, дещо менший [50].

Аніон гомофталевого ангідриду може атакувати карбонільну групу іншої молекули ангідриду, тоді продуктом реакції буде 3-(*о*-карбоксибензил)ізокумарин **3.10** (*схема 3.5*). Утворення сполуки **3.10** можливе в будь-якій реакції за участю гомофталевого ангідриду та в присутності достатньо сильної основи, і цей побічний процес може суттєво зменшити вихід цільового продукту. Сполука **3.10** з гарним виходом синтезована нагріванням ангідриду **3.3** в розчині піридину з додаванням піперидину [46, 47].



Аналогічна похідній **3.9** спіросполука **3.11** утворюється поряд з кислотою **3.10** (*схема 3.6*), якщо нагрівати еквімолярну суміш гомофталевої кислоти **3.2** та її ангідриду **3.3** при 200 °С у присутності ацетату натрію [51].



3.2. Циклізація дезоксибензоїнкарбонових кислот, їх амідів, нітрилів та естерів з утворенням ізокумаринів

При дії лугу на проміжну сполуку **3.6** [52, 53], або на сам ізокумарин **3.1**, утворюються вищезгадані дезоксибензоїн-2'-карбонові кислоти **3.4** (*схема 3.7*, R = OH), що зворотньо циклізуються в ізокумарини при нагріванні з POCl₃, SnCl₂, SOCl₂, оцтовим ангідридом чи мінеральними кислотами [12, 50, 54–62], або при піролізі без додаткових реагентів [14, 42, 43].

Аналогічному перетворенню підлягають вторинні аміди **3.4** (*схема 3.7*, R = NEt₂) [59], а також – під дією алкоксидів та гідридів лужних металів – естери **3.4** (*схема 3.7*, R = OMe) [58].



- R¹ = H, 8-OMe, 7,8-(OH)₂, 6,8-(OMe)₂, 7,8-(OMe)₂, 7,8-(MeCOO)₂, 6,8-(MeCOO)₂, 7-OH-8-(COOMe);
- R² = H, 8-OH, 2-Me, 2(3,4)-MeO, 2-MeCOO, 2(3,4)-Br, 2(3,4)-Cl, 2(3,4)-F, 4-NO₂, 2-COOH, 2,4-(MeO)₂, 3,4-(MeO)₂, 2-MeO-5-Cl, 3,4,5-(MeO)₃, 3,4-(OH)₂-5-NO₂ тощо

Схема 3.7

Відповідні нітрили у кислому середовищі (HBr) циклізуються у солі 1-амінобензопірилію, а останні під час нагрівання у водному розчині гідролізують до ізокумаринів **3.1** [63]. Нагріванням ж α -ацил-o-толунітрилу в кислому водно-спиртовому розчині з високим виходом, через утворення аміду **3.12** (*схема 3.8*), синтезований 3-фенілізохінолон **3.13** [63, 64].



Стосовно синтезу дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот **3.4** (*схема 3.1* та *схема 3.7*, R = OH,) потрібно сказати, що, окрім зображеної на *схемі 3.1* реакції Фріделя – Крафтса, їх можна одержати при дії на *о*-толуїлову кислоту LDA та естеру іншої арилкарбонової кислоти (*схема 3.9*) [61]. Цей метод розроблений для речовин з алкільними та алкоксильними групами в ізокумариновому циклі та ароматичному заміснику, і утворюється у цій реакції, як правило, суміш дезоксибензоїн-2'-карбонової кислоти **3.4** та ізокумарину **3.1**. Але, якщо у вихідних сполуках R = H, OMe, 3,5-OMe₂ (*схема 3.9*), при додаванні LDA відбувається швидка димеризація з утворенням 3-(2-толіл)ізокумаринів **3.14** з виходом близько 40 % [65].



Сприяє стабілізації карбаніону та, як наслідок, запобігає процесу димеризації, що робить можливим синтез ізокумаринів несиметричної будови, наявність оксигеновмісної електронодонорної групи (наприклад, MeO) в *орто*-положенні до естерного залишку [65].



Схема 3.10

Цікавий метод синтезу 2-гідрокси-2'-карбоксидезоксибензоїну з наступним його перетворенням на ізокумарин за допомогою оцтового ангідриду наведено в роботі [62]. Синтетична схема розпочинається із конденсації за Пехманом 4-гідроксикумарину з етилциклогексанонкарбоксилатом (*схема 3.10*); продукт реакції підлягає дегідруванню, після чого отриманий ізохроменохромендіон **3.15** омиляють водним NaOH.

Запропоновано синтезувати деякі естери дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот циклоприєднанням арилфурилметилкетону та естеру ацетилендикарбонової кислоти (*схема 3.11*) [44]; виходи цієї реакції становлять близько 90 %, а циклізація отриманих таким чином дезоксибензоїнів дозволяє отримати ізокумарини з додатковою естерною групою.



Схема 3.12

2-(Метиламіно)дезоксибензоїн-2'-карбонова кислота **3.16** (*схема 3.12*) – циклізується у відповідний ізокумарин лише при дії сильних кислот Льюїса [66]. Отримати цю речовину можна гідролізом дибензоазоциндіону **3.17** у лужному середовищі; при гідролізі сполуки **3.17** у кислому середовищі відразу відбувається рециклізація в ізокумарин (*схема 3.12*).

3.3. Стильбен-2-карбонові кислоти в синтезі ізокумаринів

Для циклізації стильбен-2-карбонових кислот **3.18**, їх естерів та солей у 3-арилізокумарини були застосовані бензохінон [67], хлор [68], бром [69, 70], сполуки паладію [71] та селену [72], *N*-бромосукцинімід та анодне окиснення [73] (*схема 3.13*).



При використанні як циклізуючих агентів хлору чи брому спочатку утворюються 4-галоген-3,4-дигідроізокумарини **3.19**, які потім переводять у ізокумарини (*схема 3.14*). Дегідрогалогенування сполук **3.19** здійснюють, зокрема, термічно при нормальному тиску [68, 70].



З використанням саме такої синтетичної послідовності, на основі стильбенкарбонової кислоти **3.20** (*схема 3.15*), одержаної

конденсацією 4-нітрогомофталевої кислоти та бензальдегіду, були синтезовані 7-нітро- та 7-аміно-3-фенілізокумарини [74].



4-Метил-4-хлор-3-феніл-3,4-дигідроізокумарин **3.21** у вигляді суміші діастереомерів був синтезований за *схемою 3.16* [75].



Схема 3.16

Обробка стильбенів **3.18** (Y = H, *схема 3.13*) PCl₅ при нагріванні та підвищеному тиску та аміаком дає дихлоропохідну **3.22**, а нагрівання останньої – суміш речовин, основними компонентами якої імінофталід **3.23** та іміноізокумарин **3.24** (*схема 3.17*). Останній внаслідок гідролізу перетворюється на 3-фенілізокумарин [68].



Дослідження термічного розкладу пероксипохідних стильбен-2-карбонових кислот **3.18** (Y = OCOR, OOR, *схема 3.13*) показало, що в більшості випадків основним продуктом є бензиліденфталід, але якщо Ar = 4-NO₂C₆H₄, то наслідком його деструкції, що проходила із досить високим виходом, був 3-(4-нітрофеніл)ізокумарин [76].

До цієї ж групи реакцій можна віднести поодиноке незвичне перетворення [77]: одержання 3-фенілізокумарину відщепленням від сполуки **3.25** (*схема 3.18*) молекули HCN під дією *трет*-бутилату калію. Синтез нітрилу **3.25** базується на здатності 2-метилбензоїлціаніду утворювати під дією опромінення (застосовували ртутну лампу) активний інтермедіат хіноїдної будови **3.26** (*схема 3.18*), який, реагуючи з молекулою іншого кетонітрилу, і дає лактон **3.25** [77].



Схема 3.18

3.4. 1-(2-Карбоксифеніл)ацетилени в синтезі ізокумаринів

Даний підхід до синтезу ізокумаринів 1 досить популярний і застосовується в даній галузі порівняно часто. Він базується на циклізації у кислому середовищі (мінеральні кислоти або трифлуорометансульфокислота) заміщених 1-(2-карбоксифеніл)ацетиленів **3.27** (*схема 3.19*); останні отримують взаємодією 2-йодобензойних кислот або їх естерів з монозаміщеним ацетиленом чи з ацетиленідами Купруму [78, 79] в присутності каталізаторів: фосфороорганічних сполук, сполук Купруму (I), Pd(Ac)₂, Pd-фосфонієвих каталізаторів (наприклад, PdCl₂(PPh₃)₂) та комбінації вказаних речовин [78–85], а також солей срібла [86].



За цим методом із застосуванням дифенілацетилену також було синтезовано 3,4-дифенілізокумарин з виходом 74 %; реакція відбувається в ДМФА при 100 °С, але досить повільно [87].

Напрямок реакції та вихід сильно залежать як від каталізатору, так і від замісника Ar, у багатьох випадках утворюється суміш продуктів, доля ізокумарину в якій мінімальна [86, 88]. Основним конкурентним процесом циклізації етінілбензойних кислот **3.27** в ізокумарини **3.1** є утворення бензиліденфталідів **3.28** (*схема 3.19*). При нагріванні або в кислому водноспиртовому розчині, або в оцтовій кислоті з ацетатом натрію сполуки **3.27**, в якій Ar = *орто*-карбоксифеніл, утворюється виключно фталід **3.29** (*схема 3.20*), який при подальшому нагріванні в суміші оцтової та сірчаної кислот ізомеризується в уже згаданий ізокумарин **3.8** (див. вище на *схемі 3.4*), також утворюється невелика кількість спірофталіду **3.9** [89].



Результатом циклізації у кислому середовищі кислоти **3.27**, в якій Ar = *napa*-карбоксифеніл, є суміш 3-(4-карбоксифеніл)ізокумарину та відповідного фталіду [89].

При дії на кислоти **3.27** (або відповідні нітрили, аміди чи естери) галогенуючих агентів – ICl, I₂, Br₂ або *N*-галогеносукциніміду – були отримані 4-Hal-3-заміщені ізокумарини [90, 91], а також ізомерні їм галогенофталіди. Дослідження йодолактонізації кислот **3.27** та їх естерів, де R = H, OMe, а Ar – це фенільний, моно- або диметоксифенільний замісники, показало переважне утворення 4-йодоізокумарину **3.30**, а не йодофталіду **3.31** (*схема 3.21*), але у випадку R = 6-OMe, а Ar = Ph мольне співвідношення **3.30 : 3.31** становить 30 : 70 [92].



4-Галоген-З-арилізокумарини з високим виходом можна перетворити на ізокумарини відновленням мурашиною кислотою в присутності каталізаторів (PdAc₂, PPh₃) та основи – Et₃N [92].

Обробкою ацетиленів **3.27** ацетатом двовалентної ртуті в HCl синтезовані ртутьорганічні сполуки **3.32** (*схема 3.22*) [93], в яких група HgCl може бути заміщена на H (відновленням борогідри-

дом натрію), Cl, Br, I, COCH₃. Нагрівання ж алкінів **3.27** з сульфатом двовалентної ртуті та концентрованою сірчаною кислотою прямо приводить до 3-арилізокумаринів [65].



Нещодавно запропоновано новий спосіб синтезу алкінів **3.27**, що базується на використанні естерів *орто*-гідроксибензойних кислот: їх нонафлати **3.33** (*схема 3.23*) з гарним виходом реагують з ацетиленідами цинку в присутності каталізаторів – Pd₂(DBA)₃ (1 мол. %) та DPPF (2 мол. %) – в ТГФ; цей метод спочатку був використаний в синтезі 3-алкілізокумаринів [94], але виявився результативним і для 3-арилізокумаринів [92].



Схема 3.23

3.5. Взаємодія 2-галогенобензойних кислот з бензоїлацетоном

Конденсація 2-йодобензойної кислоти з дикетонами **3.34** з утворенням 3-арилізокумаринів (*схема 3.24*) відбувається в присутності сильної основи – NaH – та мідного порошку [95]; внаслідок купрум-каталізованого сполучення спочатку утворюється 4-ацетилізокумарин, після чого відбувається відщеплення ацетильного фрагменту.



З орто-бромобензойною кислотою в присутності мідного порошку бензоїлацетон **3.34** (Ar = Ph) взаємодіє у спиртовому розчині з двома еквівалентами алкоголяту натрію. Оскільки реакція відбувається в лужному середовищі, утворюється не ізокумарин, а відповідна дезоксибензоїн-2'-карбонова кислота [96, 97].

3.6. Приєднання металоорганічних похідних бензойних кислот за подвійним зв'язком стиренів

Виходячи з бензойних кислот, 3-фенілізокумарин був синтезований через утворення паладій-органічної сполуки **3.35** (*схема 3.25*) з наступним приєднанням останньої за подвійним зв'язком стирену [98, 99]; вихід ізокумарину в цій реакції невисокий через утворення побічного продукту – бензиліденфталіду.



Схема 3.25

3.7. Циклізація ω-фенілацетофенонів у ізокумарини

 ω -Фенілацетофенони **3.36** (*схема 3.26*), які синтезують за Фріделем – Крафтсом з фенілоцтових кислот та ароматичних сполук на зразок анізолу, карбоксилюються за *орто*-положенням дією CO₂ чи етилхлороформіату та бутиллітію [60, 100] з утворенням сполук **3.4** (див. *схема 3.7*, R = OH), що, як було зазначено вище, циклізуються в ізокумарини.



Циклізуючий агент для 2-(йодобензил)фенілкетону **3.37** (*схе-ма 3.27*) – монооксид карбону [99]. Ця реакція відбувається з високим виходом в присутності паладійфосфонієвих каталізаторів (або комплексів нікелю) та Et₃N.



Схема 3.27

3.8. Фталіди в синтезі ізокумаринів

На основі альдегідофталевої кислоти (3-гідроксифталіду) **3.38** (*схема 3.28*) сполуки **3.1** було добуто за наступною послідовністю реакцій [52]:



Аналогічно, 3-фенілізокумарин було отримано із фталевого ангідриду (*схема 3.29*); цей метод синтезу 3-фенілізокумаринів був застосований Габріелем ще в 1885 році [101].



Для відновлення нітробензиліденфталідів найчастіше використовують концентровану НІ з додаванням червоного фосфору [102–104].

Фталід-3-фосфонат ацилюється хлорангідридами карбонових кислот з утворенням сполуки **3.39** (*схема 3.30*), яка при відновленні цинком в оцтовій кислоті дає 3-арилізокумарин **3.1** [105].



Схема 3.30

3.9. Конденсація бензилових естерів альдегідофталевих (2-формілбензойних) кислот

Досі розглядались методи синтезу 3-арилізокумаринів, у яких так чи інакше на певному етапі застосовувалась циклізація дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот **3.4** або їх структурно близьких аналогів. Альтернативою цьому прийому є внутрішньомолекулярна кротонова конденсація естерів альдегідофталевих (2-формілбензойних) кислот **3.40** (*схема 3.31*) у присутності основи (піридин, піперидин), але виходи за такою методикою невисокі (30–40 %) [106].



3.10. Трансформація інденонового циклу в ізокумариновий

3,4-Дифенілізокумарин **3.41** було синтезовано шляхом анодного окиснення в метанолі 3,4-дифенілінденону **3.42** [107, 108], а також рециклізацією епоксиду 3,4-дифенілінденону **3.43** (*cxe-ма 3.32*) у кислому середовищі [109].



Схема 3.32

Сполука 3.43, у свою чергу, була отримана окисненням індену 3.42 перекисом водню в лужному середовищі [110].

3.11. Специфічні методи синтезу 3-(2-толіл)ізокумарину

Вище (*схема 3.9*) згадувалось про утворення 3-(2-толіл)ізокумаринів **3.14** внаслідок димеризації *орто*-толуїлових кислот, але є декілька специфічних методів синтезу незаміщеного 3-(2-толіл)ізокумарину.



Так, утворення цієї сполуки було зареєстровано при піролізі бензоциклобутенону [111], а також в результаті димеризації (вихід – 70%) активного інтермедіату – α -оксо-o-хінодіметану **3.44** [112, 113] (*схема 3.33*).

3.12. Окиснення дигідроізокумаринів та сполук з ізохромановим циклом

Деякі 3-арилізокумарини **3.1** одержано окисненням 3-арилізохроманів **3.45** (*схема 3.34*) диметилдіоксираном [114].



Схема 3.34

При дії на селенорганічну сполуку **3.46** (*схема 3.35*) 3-хлоронадбензойної кислоти утворюється 3-фенілізокумарин [72].



Для дегідрування 3,4-дигідроізокумаринів застосовують наступну послідовність реакцій: радикальне бромування *N*-бромосукцинімідом та дегідрогалогенування сполук типу **3.19** (*cxeма* 3.14), як описано вище [68–70].

3.13. Диспропорціонування солей 2-бензопірилію з утворенням ізокумаринів

При розкладі перхлоратів 3-арил-2-бензопірилію **3.47**, поряд з продуктами димеризації та ізохроменами **3.48** (*схема 3.36*),



Схема 3.36
також було зафіксовано утворення незначної кількості 3-арилізокумаринів [115]. Але в результаті обробки солей 3-феніл-2-бензопірилію та їх димерів морфоліном з наступним гідролізом (у кислому середовищі) продукту реакції **3.49** з сумарно кількісним виходом були вилучені 3-фенілізокумарин та нітрогеновмісна сполука **3.50** (*схема 3.36*); формально цю реакцію теж можна розглядати як диспропорціонування солі бензопірилію [115].

3.14. Стануморганічні сполуки в синтезі ізокумаринів

3-Фенілізокумарин був отриманий в реакції між 2-(2,2-дибромовініл)бензоатом **3.51** (*схема 3.37*) та органостанатами в присутності Pd як каталізатора [116], також утворюється близько 20 % продукту дизаміщення **3.52**.



3.15. Основні підходи до синтезу 3-гетарилізокумаринів

Ця група похідних поки що порівняно малочисельна. Більшість 3-гетарилізокумаринів було отримано поряд із їх бензоаналогами через стадію алкінів **3.27** (*схема 3.19*); меншою популярністю користується спосіб, зображений на *схемі 3.3*, тобто, ацилювання гетероароматичними галогеноангідридами метиленової ланки гомофталевої кислоти. Інші підходи представлено лише поодинокими прикладами.

Так, 3-(2-фурил)ізокумарин, його ізомер 3-(3-фурил)ізокумарин та 3-(2-тієніл)ізокумарин були синтезовані з виходом 80– 95 % (аналогічно 3-фенілізокумарину, *схема 3.37*) із дибромоалкену 3.51 дією органостанату в присутності паладійфосфонієвих каталізаторів [116].

Знайдено цікавий метод синтезу 3-(2-індоліл)ізокумарину **3.53** (*схема 3.38*): замикання обох гетероциклів, ізокумарину та індолу, відбувається в одну стадію [81]. Реакція йде в присутності основи (Et₃N), хлориду цинку та паладійфосфонієвих каталізаторів, побічний продукт – фталід **3.54**.



Диізокумариніл **3.55** (*схема 3.39*) був вилучений як побічний продукт в реакції між 4-метоксигомофталевим ангідридом та ацетилхлоридом [117].



Для одержання 3-гетарилізокумаринів можна також скористатись прийомом, дуже популярним у хімії їх ізомерів – кумаринів, а саме: добудувати гетероциклічний фрагмент до ізокумаринового циклу на основі активної функціональної групи. За цією схемою із 3-(2-бромоацетил)ізокумарину були отримані похідні із тіазольним **3.56**, імідазо[2,1-*b*]тіазольним **3.57**, імідазо[1,2-*a*]піридиновим **3.58** та хіноксаліновим **3.59** циклами (*схема 3.40*) [118, 119]: реакція відбувається за стандартних умов та з високим виходом при нагріванні реагентів у спирті.



Підсумовуючи вищевикладене, можна сказати, що особливості будови ізокумаринової системи кидають виклик хімікусинтетику, оскільки досі не існує універсальної методики їх синтезу. Кожен із наведених в даному розділі підходів до синтезу 3-(гет)арилізокумаринів має ряд обмежень, а деякі із методик настільки специфічні, що придатні для одержання лише дуже вузького кола ізокумаринів. Разом із тим, очевидна практична корисність та цікава хімічна поведінка даного класу сполук забезпечує їм постійний інтерес з боку дослідників, і тому хімія 3-(гет)арилізокумаринів, зокрема, розробка методів їх синтезу, буде актуальною задачею ще впродовж тривалого часу.

Література до розділу 3

- 1. Barry R. Chem. Rew. 1964. 64. 229.
- 2. Hill R.A. Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 1986. 49. 1.
- 3. Pal S., Chatare V., Pal, M. Curr. Org. Chem. 2011. 15(5). 782.
- 4. Singh R.P., Srivastava J.N. ChemInform. 1997. 28(47).
- 5. Ошкая В.П. Ангидридная конденсация. *Рига, Зинатне* **1973**. 204 с.
- 6. Napolitano E. Org. Prep. Proced. 1997. 29. 631.
- 7. Boyarskiy V.P., Ryabukhin D., Bokach N.A., Vasilyev A.V. *Chem. Rev.* **2016**. *116*(10). 5894.
- 8. Evano G., Blanchard N., Toum M. Chem. Rev. 2008. 108 (8) 3054.
- Pal S., Pal, M., Isocoumarin, Thiaisocoumarin and Phosphaisocoumarin: Natural Occurrences, Synthetic Approaches and Pharmaceutical Applications. *Elsevier Inc.: Oxford, UK; Cambridge, MA, US.* 2019.
- Bräse S., Encinas A., Keck J., Nising C.F. Chem. Rev. 2009. 109(9). 3903.
- 11. Legrand L., Lozach N. Bull. Soc. Chim. France. 1964. 1787.
- 12. Renson M., Christiaens L. Bull. Soc. Chim. Belges 1962. 71. 394.
- 13. Shriner R.L., Knox W.R. J. Org. Chem. 1951. 16. 1064.
- 14. Grabe C., Trümpy F. Chem. Ber. 1898. 31. 375.
- 15. Hubacher M.H., Doernberg S., Horner A. J. Am. Pharmac. Assoc. Scient. Ed. 1953. 42(1). 23.
- 16. Mahto R.P., Grosh P.K., Sarkhel B.K. Asian J. Chem. **1999**. *11*(2). 431.
- 17. Sarkhel B.K., Srivastava J.N. Indian J. Chem. Sect. B. 1978. 16B(11). 1034.
- 18. Huneck K.S. Пат. 126,866 ГДР. Chem. Abstr. 88. P152249t.
- 19. Sarkhel B.K., Srivastava J.N. J. Indian Chem. Soc. 1977. 54(9). 925.
- 20. Дорофеенко Г.Н, Кузнецов Е.В. Ж. Орг. Химии. **1969**. 5(1). 191.
- 21. Rose A., Buu-Hoi N.P., Jacquignon P. J. Chem. Soc. 1965. (11). 6100.
- 22. Buu-Hoi C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 1939. 209. 321.

- Kulkarni S.U., Usgaonkar R.N. J. Indian Chem. Soc. 1991 68(9). 525.
- 24. Buu-Hoi Bull. Soc. Chim. France. 1944. 11(5). 338.
- 25. Пат. 6351,318 [8851,318] Японія. Chem. Abstr. 110. P141262p.
- Sarkhel B.K., Srivastava J.N. J. Indian Chem. Soc. 1976. 53(9). 915.
- Arai Y., Kamikawa T., Kubota T. *Tetrahedron Lett.* 1972. (16). 1615.
- Arai Y., Kamikawa T., Kubota T., et al. Phytochemistry. 1973. 12(9). 2279.
- 29. Пат. 2,308,553 ФРГ. Chem. Abstr. 79. P136808h.
- 30. Dyke S.F., Thorns J.F., Hedges S.H., Wiggins D.W. *Tetrahedron.* **1979**. *15*. 1861.
- 31. Sorrie A.J.S., Thomson R.H. J. Chem. Soc. 1955. (5). 2244.
- 32. Buu-Hoi N.P. Bull. Soc. Chim. France. 1944. 11(5). 338.
- 33. Rose A., Buu-Hoi N.P. J. Chem. Soc., C. 1968. (17). 2205.
- 34. Nizamuddin S., Ghosal M. Indian J. Chem. 1974. 12(5). 474.
- Hussain A., Rama N.H., Hussain M.T., Malik A. Indian J. Het. Chem. 1999. 8(3). 189.
- Rama N.H., Iqbal R., Rauf A., et al. Indian J. Chem. Sect. B. 1998. 37B(4). 338.
- Kaji H., Yamada M., Nozawa K., et al. Org. Prep. Proced. Int. 1986. 18(4). 253.
- Nozawa K., Yamada M., Tzuda Y., et al. Chem. Pharm. Bull. 1981. 29(9). 2491.
- 39. Govindachari T.R., Parthasarathy P.C., Desai H.K., Ramachandran K.S. *Indian J. Chem.* **1975**. *13*(6). 537.
- 40. Rama N.H., Zamani K.H., Iqbal R. J. Het. Chem. 2000. 37(6). 1651.
- 41. Hussain A., Rama N.H., Malic A. Indian J. Chem. Sect. B. **2001**. 40B(5). 372.
- 42. Harper C.A. Chem. Ber. 1896. 29. 2543.
- 43. Gabriel S., Neumann A. Chem. Ber. 1892. 25. 3563.
- 44. Aicart M., Mavoungou-Gomes L. J. Het. Chem. 1985. (22). 921.
- 45. Aknin J., Molho D. Bull. Soc. Chim. France. 1965. (10). 3025.
- 46. Aknin J., Molho D. Bull. Soc. Chim. France. 1965. (10). 3021.
- 47. Ephraim J. Chem. Ber. 1891. 24. 2820.

- 48. Deshmukh P.G., Usgaonkar U. J. Indian Chem. Soc. 1975. 52(1). 85.
- 49. Deshmukh P.G., Usgaonkar U. Indian J. Chem. Sect. B 1973. 11B. 413.
- 50. Mashelkar U.C., Usgaonkar R.N. Indian J. Chem. Sect. B. 1977. 15. 926.
- Ayyangar N.R., Srinivasan K.V. Indian J. Chem. Sect. B. 1983. 22(11). 1108.
- 52. Hauser F.M., Baghdanov V.M. J. Org. Chem. 1988. 53. 4676.
- Nadkarni D.R., Usgaonkar R.N. Indian J. Chem. Sect. B. 1978. 16B(5). 320.
- 54. Пат. 2,317,922 Франція. Chem. Abstr. 87. P184368b.
- 55. Hussain R., Rauenbusch E. Annalen. 1961. 641. 51.
- 56. Siegel S., Coburn S.K., Levering D.R. J. Am. Chem. Soc. 1951. 73. 3163.
- 57. Horeau A., Jacques J. Bull. Soc. Chim. France. 1948. 53.
- 58. Ohta S., Kamata Y., Inagaki T., et al. Chem. Pharm. Bull. 1993. 41(6). 1188.
- 59. Lewis C.N., Spargo P.L., Staunton J. Synthesis. 1986. (11). 944.
- Napolitano E., Ramacciotti A., Fiaschi R. Gazz. Chim. Italiana. 1988. 118(2). 101.
- Guion T.S., Koller M.U., Lachicotte R.J., et al. Synth. Commun. 1996. 26(9). 1753.
- Merchant J.R., Koshti N.M., Bakre K.M. J. Heterocycl. Chem. 1981. 18(12). 1655.
- 63. Bradsher C.K., Wallis T.G. J. Org. Chem. 1978. 43. 3817.
- 64. Boyce W.T., Levine R. J. Org. Chem. 1966. 31(11). 3807.
- 65. Hauser F.M., Rhee R.P., Prasanna S., et al. Synthesis. 1980. (1). 72.
- Letcher R.M., Kwok N.-C., Lo W.-H., Ngo K.-W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. (10). 1715.
- 67. Minami T., Nishimoto A., Nakamura Y., Hanaoka M. Chem. Pharm. Bull. 1994. 8. 1700.
- 68. Berti G. Gazz. Chim. Italian. 1957. 87. 707.
- 69. Berti G. Tetrahedron. 1958. (4). 393.
- 70. Bethmann F. Chem. Ber. 1899. 32. 1104.
- 71. Пат. 76 108 060 Японія; Chem. Abstr. 86. Р170893т.
- 72. Isumi T., Morishita N. J. Heterocycl. Chem. 1994. 31(1). 145.

- Yoshikawa M., Shimada H., Yagi N., et al. Chem. Pharm. Bull. 1996. 44(10). 1890.
- 74. Yagi N., Okazaki M. Yuki Gosei Kagaki Kyokai Shi. 1969. 27(6). 564.
- 75. Berti G., Mancini F. Gazz. Chim. Italian. 1958. 88. 717.
- 76. Koenig T.W., Martin J.C. J. Org. Chem. 1964. 29(6). 1520.
- 77. Connors R., Tran E., Durst T. Canadian J. Chem. 1996. 74(2). 221.
- Sakamoto T., An-naka M., Kondo Y., Yamanaka H. Chem. Pharm. Bull. 1986. 34(7). 2754.
- 79. Stephens R.D., Castro C.E. J. Org. Chem. 1963. 28. 3313.
- 80. Tovar J.D., Swager T.M. J. Org. Chem. 1999. 64(17). 6499.
- 81. Liao H.-Y., Cheng C.-H. J. Org. Chem. 1995. 60(12). 3711.
- Okuro K., Furuune M., Enna M., et al. J. Org. Chem. 1993. 58(17). 4716.
- 83. Tao W. Organometallics. 1989. 8(11). 2550.
- 84. Sashida H., Kawamukai A. Synthesis. 1999. (7). 1145.
- Kundu N.G., Pal M., Nandi B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. (3). 561.
- 86. Ogawa Y., Maruno M., Wakamatsu T. Heterocycles. 1995. 41(11). 2587.
- 87. Larock R.C., Doty M.J., Han X. J. Org. Chem. 1995. 60(12). 3711.
- 88. Kundu N.G., Pal M. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993. (1). 86.
- Letsinger R.L., Oftedahl E.N., Nazy J.R. J. Am. Chem. Soc. 1965. 87. 742.
- Nagarajan A., Balasubramanian T.R. Indian J. Chem. Sect. B. 1988. 27B(4), 380.
- 91. Oliver M.A., Gandour R.D. J. Org. Chem. 1984. 49. 558.
- 92. Biagetti M., Bellina F., Carpita A. *et al.*, *Tetrahedron*. **2002**. *58*(25), 5023.
- 93. Nagarajan A., Balasubramanian T.R. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1987**. *26B*(10). 917.
- 94. Bellina F., Ciucci D., Verganini P., Rossi R. *Tetrahedron*. 2000. 56(16). 2533.
 - 95. Dyke S.F., Tiley E.P. Tetrahedron. 1975. 31(6). 561.
 - 96. Hurtley W.R.H. J. Chem. Soc. 1929. 1870.
 - Cirigottis K.A., Ritchie E., Taylor W.C. Austr. J. Chem. 1974. 27. 2209.

- 98. Miura M., Tsuda T., Satoh T., et al. J. Org. Chem. 1998. 63(15). 5211.
- 99. Nagishi E.-i., Coperet C., Sugihara T., Shimoyama I., Zhang Y. *Tetrahedron*. **1994**. *50*(2). 425.
- 100. Napolitano E., Giannone E., Fiaschi R., Marsili A. J. Org. Chem. 1983. 48(21). 3653.
- 101. Gabriel S. Chem. Ber. 1885. 18. 3470.
- 102. Müller E. Chem. Ber. 1909. 42. 423.
- 103. Okazaki M., Yagi N., Wakizaka Y. Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi. 1968. 26(2). 155. Chem. Abstr. 69. 27180v.
- 104. Heilmann A. Chem. Ber. 1890. 23. 3157.
- 105. Napolitano E., Ramacciotti A. *Gazz. Chim. Italian.* **1987**. *117*(7). 443.
- 106. Schrigin P., Issagulanz W., Below W. Chem. Ber. 1931. 64. 1931.
- 107. Пат. 2,597,099 Франція. Chem. Abstr. 108. P204498b.
- 108. Delaunay J., Simonet J. Tetrahedron Lett. 1972. (16). 1615.
- 109. Koelsch C.F., Le Claire C.D. J. Am. Chem. Soc. 1943. 65. 754.
- 110. Allen C.F.H., Gates J.W. J. Am. Chem. Soc. 1943. 65. 1230.
- Wang Z.W., Suzzarini L., Gao J.P. Tetrahedron Lett. 1997. 38(33). 5745.
- 112. Kessar S.V., Singh P., Vohra R., et al. J. Org. Chem. 1992. 57(25). 6716.
- 113. Kessar S.V., Singh P., Venugopal D. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. (18). 1258.
- Bovicelli P., Lupatelli P., Crescenzi B., *et al. Tetrahedron*. 1999. 55(51), 14719.
- 115. Верин С.В., Кузнецов Е.В., Жданов Ю.А. ХГС. 1989. (6). 750.
- 116. Wang L., Shem W. Tetrahedron Lett. 1998. 39(42). 7625.
- 117. Tirodkar A., Usgaonkar R.N. Curr. Sci. 1974. 43. 651.
- 118. Shablykina O.V., Shablykin O.V., Ishchenko V.V., et al. Chem. Heterocycl. Compd. 2013. 48(11). 1621.
- 119. Konovalenko A.S., Shablykin O.V., Brovarets, V.S., et al. Chem. Heterocycl. Compd. 2020. 56(8). 1021.

Розділ 4. ПЕРЕТВОРЕННЯ КУМАРИНІВ ПІД ДІЄЮ НУКЛЕОФІЛІВ

4.1. Реакції з S-нуклеофілами. Тіонування

Зацікавленість до бензопіран-2-тіонів (тіокумаринів) обумовлена наявністю у цих сполук широкого спектру біологічних властивостей. Так, сполуки цього класу є вихідними речовинами в синтезі антагоністів активуючого фактору тромбоцитів [1], широко застосовуються в фотодинамічній терапії як ДНКінтеркалюючі агенти [2], володіють антибактеріальними [3, 4] та противірусними [5] властивостями та проявляють анти-ВІЛ активність [6].

З літературних джерел відомо, що здійснення модифікації кумаринів по екзоциклічному атому Оксигену, виходячи безпосередньо з похідних бензопіран-2-ону, утруднене. Зручними синтонами для синтезу такого роду сполук є похідні бензопіран-2-тіонів. Внаслідок відмінностей в просторовій симетрії та розподіленні електронної густини між орбіталями, які беруть участь в утворенні зв'язку (2*p*-орбіталь атома Карбону та *3p*-орбіталь атома Сульфуру), таке перекривання менш ефективне, ніж перекривання 2*p*-2*p*-орбіталей С=О зв'язку. Крім того, хоча тіони в більшості реакцій поводяться аналогічно відповідним карбонільним сполукам, але вони мають більшу реакційну здатність та меншу стабільність, що обумовлено більш низькою електронегативністю атому Сульфуру та більшою поляризованістю зв'язку C=S.

В одній з перших робіт щодо перетворення бензопіран-2-онів в бензопіран-2-тіони в якості агентів тіонування застосовували сульфід бору та сульфід кремнію [7]. Так, обробка піранопірону **4.1** сульфідом бору не приводила до утворення очікуваного тіопіранопірону **4.2**, оскільки внаслідок розкриття циклу із подальшим тіонуванням утворювався оксадитіопентален **4.3**. Піранотіон **4.2** успішно був отриманий при дії сульфіду кремнію на піранопірон **4.1** (*схема 4.1*).



Схема 4.1

Слід зауважити, що отримати відповідні дитіопохідні не вдалося. На думку авторів, це пов'язано із тим, що стеричні перешкоди, створені відносно великим за розмірами атомом Сульфуру, направляють реакцію в бік розкриття циклу. Для підтвердження цього були проведені реакції із використанням модельних піранопіронів **4.4**, які відрізняються наявністю в 4-му положенні метильної групи (її об'єм майже еквівалентний об'єму атома Сульфуру). У результаті першої реакції був отриманий продукт монотіонування – піранотіон **4.5** (*схема 4.2*).



Схема 4.2

У випадку піранопірону **4.6** вдалося отримати бензопірандитіон **4.7** (*схема 4.3*).



Схема 4.3

Іншим реагентом, який знайшов широке застосування при заміні карбонільної групи на тіокарбонільну, є пентасульфід фосфору. В якості розчинника в реакціях тіонування найчастіше використовують толуен, ксилен, піридин, бензен тощо. Крім того, реакція потребує тривалого часу проведення та проходить інколи з невисокими виходами.

Так, при тіонуванні ксантотоксин-4-сульфонамідів **4.8** під дією пентасульфіду фосфору в бензені з високими виходами утворюються відповідні похідні тіоксантотоксину **4.9** (*схема* 4.4) [3, 4]. Слід зауважити, що отримані бензопіран-2-тіони проявили високу активність проти бактерій *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* і сильну активність проти *Bacillus subtilis*.



Тіонування похідних кумарин-3-карбонової кислоти (зокрема амідів та естерів) **4.10** завершувалось утворенням відповідних тіоаналогів **4.11** (*схема 4.5*) [8].

4-Заміщені кумарини 4.12 при взаємодії з пентасульфідом фосфору в бензені успішно перетворені на відповідні тіони 4.13 з високими виходами (*схема 4.6*) [9]. Заміщені бензопіран-2тіони 4.14 також були отримані при тіонуванні кумаринів 4.15 (схема 4.7) [9].



Тіонування фурокумаринів **4.16** під дією пентасульфіду фосфору завершувалось утворенням відповідних фуробензопіран-2-тіонів **4.17** з високими виходами (*схема 4.8*) [9].



Схема 4.8

Обробка бензодипіран-2,8-діону **4.18** пентасульфідом фосфору в бензені завершувалась отриманням відповідного бензо[1,2b:5,4-b']-дипіран-2,8-дитіону **4.19** з виходом 70 % (*схема 4.9*) [9].





Також описані приклади тіонування бензопіранонів **4.20** та **4.22** (*схема 4.10*) під дією пентасульфіду фосфору, що дозволили отримати відповідні бензопіран-2-тіони **4.21** та **4.23** [9, 10].



В останнє десятиліття в якості реагенту тіонування широкого застосування набув реагент Лоусона [11] (**4.24**; LR – 2,4біс(*пара*-метоксифеніл)-1,3-дитіадифосфоетан-2,4-дисульфід), який є комерційно доступним та з легкістю може бути отриманий за реакцією пентасульфіду фосфору з анізолом або за реакцією червоного фосфору, сірки та анізолу з гарними виходами [12]. Тіонування під дією реагента Лоусона проводять в толуені, бензені, ксилені або диметоксиетані та в більшості випадків виходи продуктів реакції є кількісними.



Механізм тіонування під дією реагента Лоусона наведено на *схемі 4.11* [12].

В роботі [13] проведено порівняння перебігу реакції тіонування кумаринів **4.25** під дією пентасульфіду фосфору та реагенту Лоусона. Використання в даній реакції пентасульфіду фосфору супроводжувалось селективним тіонуванням бензопіран-2-онового циклу та завершувалось утворенням продуктів монотіонування **4.26** (*схема 4.12*). На відміну від пентасульфіду фосфору, використання реагенту Лоусона супроводжувалось тіонуванням як бензопіран-2-онового циклу, так і ацетоксильної групи з утворенням відповідних продуктів **4.27** (*схема 4.12*).



Схема 4.12

На *схемі* 4.13 наведені приклади тіонування кумаринів 4.28, 4.30, 4.32, 4.34 та 4.36 реагентом Лоусона. У якості розчинника, як правило, використовували толуен, в деяких роботах реакцію проводили без розчинника, використовуючи мікрохвильове опромінення [9, 14–16]. В більшості випадків бензопіран-2-тіони 4.29, 4.31, 4.33, 4.35 та 4.37 були отримані з високими виходами.



Схема 4.13

Зазначимо, що кумарин **4.36** та тіокумарин **4.37** є інгібіторами ароматаз AR CYP 19 та AR CYP 17 – двох близьких Р450-ензимів, які відповідають за каталіз останньої стадії в біосинтезі естрогену та андрогену [16].

Успішно проведена модифікація по екзоциклічному атому Оксигену піранокумаринів **4.38** та спіропіранокумаринів **4.40** [27]. Так, нагрівання піранокумаринів **4.38** та **4.40** з 10%-им надлишком реагента Лоусона (LR) у толуені завершувалось утворенням бензопіран-2-тіонів **4.39–4.41** з кількісними виходами (*cxema 4.14*).



У літературі описані методи тіонування кумарину **4.42** під дією суміші сульфіда біс(трициклогексилстануму) **4.43** та трихлориду бору (*схема 4.15*) [17]. Перетворення С=О групи на C=S угрупування відбувається з високими виходами навіть у випадках стерично обмежених карбонільних сполук.



У якості агенту тіонування бензопіран-2-ону **4.42** також був використаний біс(1,5-циклооктандіїлборил)сульфід **4.45** (*схема 4.16*) [18].



4.2. Реакції кумаринів та тіокумаринів з нітрогеновмісними нуклеофільними реагентами

В літературних джерелах міститься надзвичайно мала кількість робіт, присвячених вивченню взаємодії бензопіран-2-онів та їх тіонів з нітрогеновмісними нуклеофілами.

У роботі, що опублікована в 1925 р. наведено приклад взаємодії кумарину з гідроксиламіном [19]. Так, приєднання відбувалось як за положенням 2, так і за положенням 4 бензопіран-2-онової системи з утворенням гідроксамової кислоти **4.46** (*схема 4.17*).



У роботах, опублікованих в 1963–64 рр. досліджували взаємодію 3-фенілкумарину (4.47) та 4-фенілкумарину (4.49) з гідразингідратом [20, 21]. Так, при дії гідразингідрату на 3-фенілкумарин 4.47 відбувалось розкриття бензопіран-2-онового циклу з утворенням гідразону 4.48 та фенілоцтової кислоти (*схема 4.18*). Наведену реакцію можна розглядати як ретросинтез за Бертагніні – Перкіном.



Використання 4-фенілкумарину **4.49** в цій реакції також супроводжувалось розкриттям бензопіран-2-онового циклу з утворенням фенолу та фенілпіразолу **4.50** (*схема 4.19*).



Схема 4.19

Цікаво, що при дії гідразингідрату на 4-метилкумарини **4.51** утворювались відповідні феноли та ацетооцтова кислота (*схема 4.20*).



У роботі [22] зазначено, що при дії гідразингідрату на бензопіран-2-тіон **4.44** розкриття бензопіран-2-онового циклу не відбувається та утворюється гідразон кумарину **4.52** (*схема 4.21*). Наступна взаємодія гідразону **4.52** з дифенілметантіоном завершувалась отриманням відповідного азину **4.53**; продукт **4.53** також отриманий при конденсації тіокумарину **4.44** з гідразоном **4.54**.



У роботі [23] наведено приклади взаємодії гідразингідрату з похідними бензопіран-2-онів **4.55**, **4.57** та **4.59** які містять анельований гетероцикл. В усіх випадках реакція заверщувалась утворенням відповідних гідразонів **4.56**, **4.58** та **4.60** (*схема 4.22*).



На думку авторів, присутність анельованого гетероциклу в положеннях 3,4 є необхідною умовою проведення цієї реакції, оскільки відбувається стабілізація карбонієвого іону (*схема 4.23*).





Варто зазначити, що при взасмодії тіопіранобензопіран-4,5-діону **4.61** з гідразингідратом отримати відповідний гідразон не вдалося (*схема 4.24*).



Схема 4.24

Також в літературі описано взаємодію бензопіран-2-онів та бензопіран-2-тіонів з o-фенілендиаміном [24]. Так, конденсація 4-метилкумарину **4.62** з o-фенілендіаміном у хлороводневій кислоті завершувалась утворенням хіноліну **4.63** з виходом 18%. При використанні в даній реакції тіокумарину **4.64** вихід цільового продукту реакції підвищився до 26%. При сплавленні кумарину **4.42** з o-фенілендіаміном відбувалось розкриття бензопіран-2-онового циклу з утворенням бензімідазолу **4.65**, який також був отриманий при сплавленні тіокумарину **4.44** з o-фенілендіаміном (*схема 4.25*).



Взаємодія 3-карбетоксибензопіран-2-тіону **4.66** з гідразингідратом завершувалась утворенням бензопіранопіразол-3-ону **4.67** (*схема 4.26*) [25].



Описано також, що взаємодія кумарину **4.42** з тіосемикарбазидом завершувалась утворенням тіосемікарбазону кумарину – продукту **4.68**, який проявив бактерицидну та фунгіцидну дію (*схема 4.27*) [26].



Взаємодія спіропіранокумаринів **4.69** з гідрохлоридом гідроксиламіну в піридині дозволила отримати відповідні оксими **4.70** (*схема 4.28*) [27, 28]. Короткотривале нагрівання спиртових розчинів продуктів **4.69** з надлишком гідразингідрату дозволила отримати відповідні гідразони кумаринів **4.71** (*схема 4.28*).



Схема 4.28

Також досліджена взаємодія дигідро[3,2-g]хромен-2,6-діону **4.72** (*схема 4.29*)з такими нуклеофільними реагентами, як гідразин гідрат, гідроксиламін, тіосемікарбазид, *N*-метилтіосемікарбазид та *N*-фенилтіосемікарбазид [29].



X = -NH₂, 82 % (**4.73**); -OH, 88 % (**4.74**); -NH-CS-NH₂, 85 % (**4.75**); -NH-CS-NH-Me, 90 % (**4.76**); -NH-CS-NH-Ph, 61 % (**4.77**)

Схема 4.29

Цікаво, що навіть при застосуванні надлишку нуклеофільного реагента (6 екв.) взаємодія відбувалась із збереженням бензопіран-2-онової системи, а заміщення відбувалось за екзоциклічним атомом Оксигену піран-4-онового циклу з утворенням гідразона **4.73**, оксима **4.74**, тіосемікарбазидів **4.75–4.77** відповідно з високими виходами (*схема 4.29*).

Отже, слід зазначити, що, використовуючи реагенти тіонування, досить легко та з високими виходами можна отримати похідні бензопіран-2-тіонів. Ці сполуки є зручними реагентами для синтезу модифікованих аналогів з різними фармакологічними властивостями. Окрім того, бензопіран-2-тіони – цікаві і зручні синтони для проведення модифікації кумаринів по екзоциклічному атому Оксигену. Взаємодія бензопіран-2-онів та бензопіран-2-тіонів з нуклеофільними реагентами цікава як з теоретичної, так і з синтетичної точки зору.

Література до розділу 4

- Roma G., Di Braccio M., Carrieri A., et al. Bioorg. Med. Chem. 2003. 11. 123.
- 2. Tao Z.-F., Fan M., Qian X. Monatsch. Chem. 1999. 130. 1109.
- 3. Attia A., Islam A. M., El-Maghraby A. M., Ammar Y. Ind. J. Chem. 1979 18B 289.
- Islam A. M., El-Maghraby A.M., Ammar Y. J. Prakt. Chem. 1979. 321(6), 1039.
- 5. Kumar S., Singh B. K., Kalra N., *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2005**. *13*. 1605.
- 6. Yang Z.-Y., Xia Y., Xia P. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. 8. 1483.
- 7. Dean F.M., Goodchild J.M., Hill A. W., et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1975. 1335.
- 8. Аветисян А.А., Алексанян И. Л., Алванджян А.Г. *Химия ге*тероцикл. соед. **1996**. 7. 909.
- 9. Majumdar K.C., Jana G.H. Synthesis. 2001. (6). 924.
- 10. Eiden F., Baumann E., Lotter H. Liebigs Ann. Chem. 1983. 2. 165.
- 11. Hoffman H., Schumacher G. Tetrahedron Lett. 1967. 8. 2963.
- 12. Jesberger M., P. Davis T., Barner L. Synthesis 2003. 13. 1929.

- 13. Gadre J.N., Audi A.A., Karambelkar N.P. *Ind. J. Chem.* **1996**. *35B*. 60.
- 14. Leonetti F., Favia A., Rao A., et al. J. Med. Chem. 2004. 47. 6792.
- Bradshaw J.S., Jones B.A., Gebhard J.S. J. Org. Chem. 1983. 48. 1127.
- 16. Varma R. S., Kumar D. Org. Lett. 1999. 1(5). 697.
- 17. Steliou K., Mrani M. J. Am. Chem. Soc. 1982. 104. 3104.
- Köster R., Kucznierz R., Seidel G., Betz P. Chem. Ber. 1992. 125. 1023.
- 19. Wittig G. Justus Liebigs Ann. Chem. 1925. 446(1). 155.
- 20. Castaneda F., Marini-Bettolo G. B. Gazz. Chim. Ital. 1963. 93. 345.
- Marini-Bettolo G. B., Casinovi C. G., de Albuquerque I. L. Gazz. Chim. Ital. 1964. 94. 366.
- 22. Latif N., Fathy I. Can. J. Chem. 1966. 44. 1075.
- 23. Bakre K. M., Merohaut J. R. Ind. J. Chem. 1981. 20B. 614.
- 24. Ткач И.И., Лукьянец Е.А. Химия гетероцикл. соед. 1992. 8. 1053.
- 25. Khodairy A. Synth. Commun. 2001. 31. 2697.
- 26. Chandra S., Kumar U. J. Saudi Chem. Soc. 2004. 8(1). 77.
- Москвина В.С., Гаразд Я.Л., Гаразд М.М. и др. Химия гетероцикл. соедин. 2007. 4. 518.
- 28. Москвіна В.С., Гаразд Я.Л., Гаразд М.М., Хиля В.П. Журнал орг. та фарм. хімії. 2010. 8(2(30)). 64.
- 29. Moskvina V.S., Turov O.V., Khilya V.P., *et al. Monatsh. Chem.* 2008. 139. 1391.

Розділ 5 ПЕРЕТВОРЕННЯ 3-(ГЕТ)АРИЛІЗОКУМАРИНІВ ПІД ДІЄЮ НУКЛЕОФІЛІВ

Ізокумариновий (1H-ізохромен-1-оновий) цикл, що є лактоном ароматичної карбонової кислоти та енольної форми кетону (альдегіду), вельми сприйнятливий до дії нуклеофільних агентів. Ця особливість успішно використовується в органічому синтезі, тому систематизовані в даному огляді реакції у більшості випадків мають істотне препаративне значення.



Огляд обмежений 3-арилізокумаринами загальної формули 5.1 (*рис. 5.1*); також розглянуті нечисленні відомі реакції ізокумаринів з гетероароматичним замісником у 3-му положенні. Сполуки цього класу є цікавими як перспективні синтони, зокрема, через наявність в молекулі дезоксибензоїнового фрагмента (на *рис. 5.1* виділений потовщеними зв'язками), оскільки така структура відкриває широкі можливості для подальших трансформацій. Бензоконденсовані по грані с 1*H*-ізохромен-1-они загальної формули 5.2 (*рис. 5.1*) виключені з огляду, оскільки за своєю будовою та комплексом хімічних властивостей є біфенільними похідними; наприклад, для них неможливі типові для сполук 5.1 реакції відновлення та рециклізації (див. нижче).

5.1. Реакції з *О*-нуклеофілами. Лужний гідроліз 3-арилізокумаринів

Представлені в цьому підрозділі реакції можна зобразити загальною *схемою 5.1*. З-Арилізокумарини **5.1** під дією лугу зазнають гідролізу, який супроводжується розкриттям циклу

й утворенням 2'-карбоксидезоксибензоїнів загальної фор мули 5.3 (схема 5.1). Умови гідролізу в різних джерелах різняться не суттєво, варіюється кількість розчинника і лугу, а також тривалість процесу. Методика полягає в нагріванні вихідного 3-арилізокумарину 5.1 у водно-спиртовому розчині гідроксиду натрію або калію до повного розчинення (набагато рідше використовують тривале витримування в лужному розчині за кімнатемператури). Для виділення 2'-карбоксидезоксибентної зоїнів 5.3, отриманих внаслідок розчинення ізокумаринів у лужному середовищі, додають, як правило, розведену мінеральну кислоту. Правильно підібрана методика забезпечує досить високі виходи цільових продуктів, лише у виняткових випадках вихід може становити менше 60 %. Тому при розгляді конкретних прикладів основна увага буде зосереджена на практичному аспекті даних реакцій.



Метою роботи [1] був синтез тіопохідних ізокумаринів і вивчення відмінності поведінки в реакціях тіонування як самих ізокумаринів, так і їх відкритих форм; у статті представлене широке коло 2'-карбоксидезоксибензоїнів **5.3** (*схема 5.2*).



Гідроліз 3,4-дифенілізокумарину водно-спиртовим розчином NaOH описано також в роботах [2, 3, 4]. У публикації [4] продукти гідролізу зображені в енольній формі.

Серед карбоксикетонів, представлених у орієнтованому на подальші фармацевтичні дослідження патенті [5], знаходимо також отримані внаслідок кип'ятіння (4 год) у водно-спиртовому розчині NaOH продукти розкриття циклу 3-феніл-, 3-(3,4-диметилфеніл)- і 3-(4-метоксифеніл)ізокумаринів; одна з кетокислот **5.3** була виділена у вигляді солі з амінокислотою (аргініном) – кристалічної і розчинної у воді субстанції. Було відзначено, що характерна для таких сполук протизапальна і анальгетична активність вдало поєднується с низькою токсичністю.

Для розкриття циклу 3-(4-хлорофеніл)ізокумарину та ізомерних йому 3-(2(3)-хлорофеніл)ізокумаринів автори публікації [6] використали нагрівання протягом 4 год у водно-спиртовому розчині КОН; такі ж умови застосовували для отримання 4-метокси- [7, 8] і 3,4-диметоксидезоксибензоїн-2'-карбонових кислот [7, 9]; а також для гідролізу 3-(3-метоксифеніл)ізокумарину [10], 3-(3,4,5-триметоксифеніл)ізокумарину [7], 3-(2(3,4)-бромофеніл)ізокумаринів [11], 3-(2(3,4)-йодофеніл)ізокумаринів [12], 6,7,8-триметокси-3-фенілізокумарину [13], 6,7-диметокси-3-(3,4-диметоксифеніл)ізокумарину [14], 3-(2-нафтил)ізокумарину [15], 3,4,6,7-тетрафенілізокумарину [4]. У роботі [16] описано гідроліз 3-(4-метилфеніл)ізокумарину концентрованим водним розчином КОН.

Наявність вільних гідроксильних груп не перешкоджає лужному гідролізу ізокумарину і виділенню відповідних кислот. Таким чином були отримані 2'-карбоксидезоксибензоїни з такими замісниками в бензоїльному фрагменті: 4-OH [17]; 4-OH-2-Me, 4-OH-3-Me, 4-OH-2,5-Me₂, 4-OH-2,6-Me₂, 2,4-(OH)₂ [18]. Інтерес до подібних сполук був викликаний схожістю їх структури з фенолфталеїном і, можливо, подібною біологічною активністю (проносні засоби).

Нещодавно було синтезовано ряд дифлуоро- [19] і хлорофлуоровмісних 2'-карбоксидезоксибензоїнів [20] (*схема 5.3*). Причиною активного вивчення ізокумаринів з хлорофлуорофенільними замісниками [20], а також різних типів їх похідних, зокрема, відкритих форм типу **5.3**, стала надзвичайно висока антиметастатична активність окремих їх представників. Для дифлуоропохідних 2'-карбоксидезоксибензоїнів показана можливість їх використання в якості протизапальних засобів [19].



Схема 5.3

Є дані, що лужний гідроліз ізохроменонів може бути завершений в більш короткий термін: так, авторам роботи [21] для розкриття серії 3-арилізокумаринів з електронодонорними (Alk, OAlk, OH) замісниками, як у самому гетероциклі, так і в ароматичному заміснику, вистачило 1 год (*схема 5.4*).



4,4'-Диметокси-2'-карбоксидезоксибензоїн **5.4** був отриманий з відповідного 4-йодоізокумарину **5.5**, тому лужному гідролізу передувала стадія відновлення (*схема* 5.5) [22].

Нещодавно було запропоновано спосіб синтезу природного ізокумарину з ізопренільним фрагментом – Cajanolactone A (5.6), а також відповідної йому кислоти – Cajanonic acid A (5.7) – (*схема 5.6*) [23]; ці речовини можуть бути застосовані при лікуванні остеопорозу.



Тіофенові аналоги 2'-карбоксидезоксибензоїнів **5.8** були отримані при нагріванні в 10 % водному розчині NaOH (*схема 5.7*) [24], за тих же умов відбувалось розчинення і 3-піридилізокумаринів, проте відповідні кислоти не були виділені внаслідок їх швидкої циклізації, навіть при обережному підкисленні.



Схема 5.7

Якщо в молекулі ізокумарину є додаткова естерна група, гідроліз останньої та розкриття ізокумаринового циклу відбувається одночасно, як, наприклад, у випадку естерів (ізокумариніл)феноксиоцтових кислот **5.9** (*схема 5.8*) [25, 26] і естерів **5.10** (*схема 5.9*) [8]. Це спостерігається і для сполуки **5.11** (*схема 5.10*), у якій фенільний замісник в 3-му положенні ізокумарину з'єднаний аліфатичним лінкером з хроманоновим циклом (останній у лужному середовищі, очевидно, є стійким) [27].



Схема 5.10

Дикарбонові кетокислоти (*схема 5.8*) згодом були використані в синтезі нових амінокислотних похідних 3-арилізокумаринів [28], а синтез карбоксикетону з хроманоновим фрагментом (*схема 5.10*) був частиною досліджень, направлених на пошук нових антагоністів рецепторів лейкотриєнів В4 [27].

Наявність бензоїльної групи в зображеному на *схемі* 5.9 ізокумарині обумовлена умовами його синтезу: внаслідок використання надлишку хлорангідриду ароматичної кислоти відбувається ацилювання гідроксильної групи однієї з вихідних речовин; тому лужний гідроліз таких похідних є необхідною стадією для отримання ізокумаринів з вільною гідроксильною групою [8].

Розкриття ізокумаринового циклу сполуки **5.11** відбувалось за кімнатної температури. Ще один приклад проведення цього перетворення за кімнатної температури зображений на *схемі* 5.11, хоча, на відміну від попереднього випадку, для завершення реакції потрібно було істотно менше часу [29].



Схема 5.11

При кімнатній температурі вивчалась кінетика гідролізу лактонного циклу 3-(4-хлорофеніл)ізокумарину, ізомерної йому 3-хлорофенільної похідної, 3-(2(4)-флуорофеніл)ізокумаринів, а також 3-(2-хлоро-6-флуорофеніл)ізокумарину водно-спиртовим розчином КОН [30].

Лужний гідроліз ізокумарину **5.12** не зачіпає стабільну в лужному середовищі сульфамідну групу (*схема 5.12*) [31].

Цікавий тип сполук **5.13** можна отримати, якщо у молекулі, що піддають гідролізу, ізокумариновий цикл і ароматичний замісник в 3-му положенні з'єднані аліфатичним фрагментом (*схема 5.13*, R = Me) [32].



Тетралінон структури **5.13** з $RR = CH_2$ (*схема 5.13*) згадується також і в роботі [33], але там він був лише побічним продуктом синтезу відповідного лактону.



Інша картина спостерігається при обробці лугом конденсованої системи **5.14** (*схема 5.14*) [34]. Кумаринова система схильна до розкриття в лужному середовищі не менше за ізокумаринову, а наявність у проміжному аніоні **5.15** фрагмента β -кетокислоти очікувано приводить до швидкого декарбоксилювання.



Схема 5.14

Таке декарбоксилювання в процесі лужного гідролізу є типовим перетворенням для ізокумаринів з карбоксильною функцією в 4-му положенні [35].

Синтетича цінність 2'-карбоксидезоксибензоїнів типу **5.3** обумовлена, насамперед, можливістю їх модифікації за вільною карбоксильною і кетогрупою, звісно, в умовах, що перешкоджають зворотній циклізації. Наприклад, у багатьох із розглянутих у цьому огляді роботах отримання кетонів **5.3** було важливою стадією синтезу 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів – аналогів природних біологічно активних сполук (див. наступний підрозділ 5.2).

На завершення цієї рубрики варто коротко згадати про умови зворотного перетворення.



У водному розчині сильної кислоти циклізація кетонів **5.3** у ізокумарини **5.1** (*схема 5.15*) проходить при кип'ятінні або тривалому нагріванні [25]. Тому при виділенні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот типу **5.3** з їх лужних розчинів слід застосовувати розведені розчини мінеральних кислот і уникати підвищення температури.

5.2. Реакції з *Н*-нуклеофілами. Відновлення ізокумаринів гідридами

Вище вже було вказано, що у багатьох розглянутих у попередньому розділі роботах, присвячених хімії 3-арилізокумаринів та їх похідних, розкриття лактонового кільця було необхідною стадією, що передує відновленню ізокумаринів **5.1** до 3,4-дигідроізокумаринів **5.16** (*схема 5.16*).



Оптимальним для кетогрупи сполук **5.3** способом відновлення (що – і це особливо важливо – не зачіпає карбоксильну функцію) є кип'ятіння протягом декількох годин у водно-спиртовому слабколужному розчині борогідриду натрію; рідше використовують КВН4. Отримані в результаті дії борогідридів гідроксикислоти **5.17** (1-арил-2-(2-карбоксифеніл)етаноли) циклізуються в 3,4-дигідроізокумарини **5.16** в кислому середовищі або при дії водовіднімаючих агентів кислотної природи (наприклад, оцтового ангідриду). Сполуки **5.16** та **5.17** при дії ахіральних гідридних відновників, звісно, утворюються у вигляді рацематів.

Необхідно уточнити, що відкриті форми 3,4-дигідроізокумаринів **5.17** не завжди можуть бути вилучені з їх лужних розчинів. Більш того, аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок, що на шляху від ізокумаринів **5.1** до їх дигідропохідних **5.16** вилучення сполук типу **5.3** та **5.17** є необов'язковим: у ряді випадків це перетворення проходило як "one-pot" синтез: до розчину вихідної речовини **5.1** послідовно через певні проміжки часу додають луг, борогідрид і, нарешті, кислоту.

Можна знайти чимало прикладів відновлення 3-арилізокумаринів з алкоксильними групами в ароматичному заміснику, зокрема, отримання похідних **5.16**, **5.17** на основі 3-(3-метоксифеніл)ізокумарину [10], 3-(4-метоксифеніл)- [7, 8], 3-(3,4-диметоксифеніл)- і 3-(3,4,5-триметоксифеніл)ізокумаринів [7]; а також лактону типу **5.16** із 3-(3,4-диметоксифеніл)ізокумарину [7, 9] і 6,7,8-триметокси-3-фенілізокумарину [13]. Пошук біологічно активних речовин серед флуоровмісних ізокумаринів та їх дигідропохідних привів до одержання дифлуорозаміщених спиртів типу **5.17**, а після циклізації – відповідних 3,4-дигідроізокумаринів **5.16** [19], а також аналогічних флуорохлоропохідних [20] (*схема 5.17*).



Схожим чином були синтезовані 1-(2(3,4)-хлорофеніл)-2-(2-карбоксифеніл)етаноли [6] і 1-(2(3,4)-бромофеніл)-2-(2-карбоксифеніл)етаноли [11], а після обробки їх Ас₂О – відповідні дигідроізокумарини. Підтверджуючи перспективи використання відновлених продуктів типу **5.16**, **5.17** у якості лікарських засобів, отримані за аналогічною схемою нафтильні похідні, як і вихідний 3-(2-нафтил)ізокумарин, виявили високу протигрибкову активність [15].

У випадку [25] відновлення борогідридом натрію ізокумарину з вільною фенольною групою був виділений відразу циклічний продукт – 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3,4-дигідроізокумарин, проте авторам [8] при відновленні дезоксибензоїну із фенольною групою вдалося вилучити спирт **5.18** (*схема 5.18*).



Слід відзначити, що циклізація спирту **5.18** у чистому оцтовому ангідриді не супроводжувалась ацетилюванням фенольного гідроксилу (*схема 5.18*) [8]: для отримання *О*-ацетильної похідної сполуки **5.19** цей процес слід проводити з додаванням піридину.

Отримати 3-арил-3,4-дигідроізокумарин з вільною фенольною групою можна також виходячи з алкоксипохідної, а зняття алкільних залишків проводити вже після відновлення гетероциклу (*схема 5.19*, див. також *схему 5.5*) [22]. Ті ж умови перетворення метоксильних груп 3-(3,4-диметоксифеніл)-3,4-дигідроізокумарину на гідроксильні були використані і в роботі [9]. Подібну реакцію можна провести також за допомогою суміші льодяної оцтової кислоти і концентрованої HBr [7].



Наявність додаткової карбоксильної функції у складі ізокумаринів **5.9** робить неможливим виділення відкритих форм типу **5.17** (*схема 5.20*) [25, 26].



Схема 5.20
Неоднозначним є результат відновлення 3-(2-карбоксифеніл)ізокумарину (**5.20**), оскільки спирт, що знаходиться в лужному розчині, після підкислення може утворити як шести-, так і п'ятичленний лактон (*схема 5.21*). У статті [36] в якості продукту приводиться 3,4-дигідроізокумарин, але у більш пізній роботі для виділеної сполуки була встановлена структура фталіду [25]; підтвердженням цього були гетероядерні ¹H⁻¹³C кореляції у спектрах ЯМР метилового естеру кислоти **5.21а** (*схема 5.21*).



Аналогічна структура **5.21b** вказана для продукту відновлення 3-(2-карбоксифеніл)-7-нітроізокумарину (**5.22**) (*схема 5.22*), проте в даному випадку, завдяки активуючій дії нітрогрупи, сама реакція відбувається в нетипових умовах: у водному розчині за кімнатної температури й досить швидко (1.5 год) [25].





Слід відзначити, що для розкриття циклу вихідного нітро ізокумарину **5.22** не потрібно попереднього додавання лугу – досить слабколужного середовища, яке створюється борогідридом натрію.

При відновленні ізокумаринів до 3,4-дигідроізокумаринів альтернативою борогідридам може бути каталітичне гідрування; хоча у прикладі, наведеному на *схемі 5.23*, внаслідок гідрування на паладієвому каталізаторі відбувалось не насичення циклу, а зняття бензильного захисту [37].



При відновленні ізокумарину **5.23** воднем на палладієвому каталізаторі метоксигрупи зберігаються (*схема 5.24*), і в роботі [38] для отримання відповідного фенолу **5.24** – природного ізокумарину Гідрангенолу – використовували згадану вище реакцію з BBr₃ (*схема 5.24*).



Схема 5.24

Є дані, що дією надлишку NaBH₄ в інертній атмосфері можна досягти відновлення не лише прихованої кетогрупи ізокумаринового циклу, але і карбоксильної функції до спиртової (*схема* 5.25) [39]: таким чином утворюються діоли загальної формули **5.25**, молекули яких складаються з двох фрагментів бензилового спирту, сполученних метиленовою ланкою.



Втім, частіше отримують діоли типу **5.25** за допомогою більш активного алюмогідриду літію, хоча таке перетворення поки не має широкого препаративного застосування. Труднощі використання цього реагенту виявилися, наприклад, у роботі з пошуку нових противірусних препаратів [31]: при безпосередній дії LiAlH₄ на поліфункціональний ізокумарин **5.12** (*схема 5.26*; див. також *схему 5.12*) з бензоксильною групою одночасно відбувалося відновлення циклу і часткове дебензилювання.



При спробі отримати діоли на зразок **5.25** постадійним відновленням ізокумаринів NaBH₄ та LiAlH₄ на останній стадії може утворитись суміш продуктів. Так, у роботі [40] серед продуктів відновлення 3,4-дигідроізокумарину **5.19** за допомогою алюмогідриду літію окрім спирту **5.26**, було знайдено циклічний напівацеталь **5.27** і циклічний етер **5.28** (*схема 5.27*). Все ж в одному випадку авторам вдалося знизити вміст альтернативних продуктів до 1-2 % і отримати спирт **5.26** з достатньо високим виходом, використовуючи замість алюмогідриду борогідрид літію (*схема 5.27*). Також авторами було помічено суттєвий вплив гідроксильної групи у 8-ому положенні гетероциклу на перебіг процесу відновлення [40].



На відміну від двох вищенаведених прикладів (*схема* 5.26, 5.27), згаданий у попередньому підрозділі (*схема* 5.19) 7-гідрокси-3-(4-гідроксифеніл)-3,4-дигідроізокумарин, який має тривіальну назву Ізоеквол, при дії невеликого надлишку LiAlH₄ був з досить високим виходом перетворений на відповідний ізохроман **5.29** (*схема* 5.28) [22]. Цікаво, що авторам цієї роботи при дії LiAlH₄ безпосередньо на ізокумарини з гідроксильними групами вдалося виділити ізохромени **5.30**.

Метою роботи [22] було створення ізомерів фітоестрогенів ряду ізофлаваноїдів. І хоча відновлені форми ізокумаринів у своїй більшості проявили нижчу активність, ніж вихідні ізохроменони, все ж присвячена їх синтезу частина дослідження має велике значення для препаративної органічної хімії.



Аналіз матеріалу цього підрозділу дозволяє прийти до висновку, що дія гідридів металів на ізокумарини відкриває шлях до отримання не лише ізохроманових структур різного ступеня насиченості, але й (біс)бензильних спиртів складної структури. Разом із тим, не можна не помітити, що деякі з типів відновлення вивчені лише на обмеженому колі сполук, тому подальші роботи в цій галузі будуть сприяти розвитку хімії оксигеновмісних похідних аліфатичного ряду.

5.3. Реакції з *N*-нуклеофілами

Характер взаємодії ізокумаринів з *N*-нуклеофілами дуже показовий для встановлення відмінностей даної гетероциклічної системи та ізомерних їй кумаринів і хромонів (*puc. 5.2*).

Для хромонів (у тому числі, флавонів і ізофлавонів) детально вивчена взаємодія з *N*-бінуклеофілами, у яких ці гетероцикли поводять себе як 1,3-дикарбонільні сполуки. Отримані продукти рециклізації містять *о*-гідроксифенільный замісник як фрагмент вихідної хромонової системи.

Кумарини самі по собі до взаємодії з *N*-нуклеофілами не схильні; є лише одиночні повідомлення про заміну карбонільного Оксигену кумаринового циклу на атом Нітрогену *N*-нуклеофіла. Але варто зауважити, що 2-іміно- та 2-тіопохідні кумарину більш реакційноздатні по відношенню до *N*-нуклеофілів – ряд робіт було присвячено рециклізаціям 2-іміно- і 2-тіокумаринів; приклади таких перетворень наведені, зокрема, в підрозділі 1.2.4, а детально це питання було висвітлено вище у розділі 4.



2*H*-1-бензопіран-2-он (хромен-2-он, кумарин) 4 4*H*-1-бензопіран-4-он

(хромен-4-он, хромон)

1*H*-2-бензопіран-1-он (ізохромен-1-он, ізокумарин)

Puc. 5.2

Така проста, але водночас важлива трансформація як взаємодія ізокумаринів з амінами та іншими подібними сполуками і досі вивчена обмежено. На відміну від хромонів і кумаринів, рециклізації ізокумаринів під дією *N*-нуклеофілів відбуваються за участю ендоциклічного атома Оксигену. Останній в процесах рециклізації під дією сполук з первинною аміногрупою заміщується на атом Нітрогену: таким чином, із ізокумаринів можуть бути легко отримані ізохінолони (дією амоніака або первинних амінів) і бензодіазепінони (дією гідразину) тощо. Відмітимо, що трансформація ізокумаринів у ізохінолони є одним із найбільш ранніх методів одержання сполук ізохінолінового ряду.

Перелічені відмінності в хімічній поведінці хромонів, кумаринів і ізокумаринів по відношенню до *N*-нуклеофілів стають очевидними, якщо прийняти той факт, що, не зважаючи на нібито подібні назви, ці гетероциклічні сполуки належать до різних класів органічних речовин. Хромони та кумарини – фенольні похідні; їх атом Оксигену у 1-му положенні гетероциклу не схильний до заміщення та не може бути задіяний у різноманітних рециклізаціях. Навпаки, ендоциклічний атом Оксигену (О-2) ізокумарину є складовою реакційноздатного фрагмента – естерної групи, утвореної ароматичною карбоксильною групою й енольною формою кетону.

Перші публікації, де реакції ізокумаринів з *N*-нуклеофілами позиціонуються як препаративний метод синтезу вельми цікавих гетероциклічних систем, з'явились більше ста років тому, але їх число дотепер порівняно невелике. Можливості трансформацій ізокумаринів при взаємодії з *N*-нуклеофілами все ще не вичерпані: завдяки простоті методики, коло задіяних в цій реакції як ізокумаринів, так і *N*-нуклеофілів могло б бути значно ширшим. У цьому підрозділі нами систематизовано літературні дані й показано напрямки модификації ізокумаринової системи внаслідок дії амоніаку та первинних амінов, діамінів, вторинних амінів, (гет)ариламінів та *N*-вмісних бінуклеофілів.

5.3.1. Взаємодія 3-арилізокумаринів з амоніаком і первинними амінами. Синтез 3-арилізохінолонів

Синтетична органічна хімія ізохінолінів, а також їх оксо- та гідрованих похідних, завжди була досить щільно пов'язана з хімією алкалоїдів, серед яких речовини з ізохіноліновим ядром займають чільне місце. Інтерес до цієї групи природних сполук був, звичайно, обумовлений їх високою біоактивністю. Не дивно, що перелік біологічно активних сполук ізохінолінового ряду і дотепер поповнюється новими представниками, появою яких слід завдячувати розробникам чисельних препаративних методів добування різноманітних похідних ізохіноліну.

Один із найбільш популярних підходів до побудови ізохінолінового циклу [41] базується на використанні фенілетиламінів, як це, наприклад, відбувається в класичній реакції Бішлера – Напіральського [42]. Цей метод дозволяє варіювати замісники у 1-ому положенні ізохіноліну в досить широких межах та застосовується для одержання багатьох природних алкалоїдів ізохінолінового ряду, наприклад, папаверину [43], та їх аналогів. Проте для синтезу ізохінолінів із замісником у 3-му положенні такий підхід не буде зручним, в основному через складнощі в добуванні необхідних для гетероциклізації сполук; особливо це стосується 3-арилізохінолінів.

Для одержання системи ізохінолін-1-ону може бути застосована рециклізація лабільного ізокумаринового циклу під дією сполук з первинною аміногрупою (*схема 5.29*). Такий підхід частково вирішує проблему, пов'язану з доступністю вихідної сировини, оскільки на сьогодні розроблено ряд методів синтезу різноманітних за будовою ізокумаринів, у тому числі функціоналізованих.



У цьому підрозділі мова піде про рециклізацію 3-арилізокумаринів у 3-арилізохінолін-1-они, включаючи і ті сполуки, в яких фрагменти ізокумарину й ізохінолону є складовою частиною поліконденсованої гетероциклічної системи; також наводиться інформація про сфери застосування отриманих таким чином 3-арилізохінолін-1-онів – і у якості лікарських субстанцій, і як матеріал для подальших синтетичних перетворень.

5.3.1.1. Одержання 3-арилізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та амоніаку

Основна ідея щодо використання 3-арилізокумаринів для синтезу ізохінолінів була викладена ще наприкінці XIX ст. у роботах Габріеля [44] та Харпера [45]. Згідно із запропонованою ними синтетичною схемою, 3-арил-4-ціаноізокумарини **5.31** зазнавали рециклізації в 3-арил-4-ціаноізохінолони **5.32** під дією амоніаку, після чого здійснювався гідроліз нітрильної групи в кислому середовищі та її декарбоксилювання (*схема 5.30*). Відсутність замісників біля атома Нітрогену гетероциклічної системи робить можливим відновлення ізохінолонів **5.33** (або, як їх називали в публікаціях того періоду, ізокарбостирилів) до ізохінолінів **5.34** або безпосередньо, або через стадію 1-хлоро-ізохінолінів **5.35**.



Не зважаючи на досить жорсткі умови трансформації ізокумарину в ізохінолон, СN-група при цьому не зазнає будь-яких змін; даний факт було підтверджено й у більш пізній роботі, автори якої проводили рециклізацію 3-феніл-4-ціаноізокумарину у 3-феніл-4-ціаноізохінолін у концентрованому амоніаці впродовж 18 год при 140 °С [46].

Те, що дослідження ізокумаринів як вихідних сполук для синтезу ізохінолін(он)ів розпочалось із ціанопохідних, було обумовлено відомими на той час методами синтезу ізокумаринів, сировиною для яких найчастіше слугував *о*-ціанометилбензонітрил (**5.36**) (*схема 5.30*) [44, 45]. Потреба у нових похідних ізохінолінового ряду була поштовхом до розвитку синтетичної хімії ізокумаринів, тому згодом з'явилось більше прикладів синтезів за участю ізокумаринів іншої будови, зокрема без замісника у 3-му положенні. Водночас, спиртовий розчин амоніаку та концентрований водний амоніак і досі залишаються одними із найбільш популярних середовищ для проведення такої рециклізації, а варіювання методик відбувається за рахунок зміни температурного режиму та часу реакції. Так, перетворення 3-фенілізокумарину (**5.37**) в 3-фенілізохінолін-1-он (**5.38**) (*схема 5.31*) у системі NH₃ / ЕtOH впродовж 4 год проводили при 100 °C (вихід 73 % [47]) та при 130 °С (вихід 91 % [48]). Для проведення цієї ж реакції за допомогою водного розчину амоніаку 3-фенілізокумарин попередньо розчиняли в органічному розчиннику – ТГФ [49] чи ДМФА [50] – та нагрівали не менше 6 год, досягаючи виходу продукту, відповідно, 70 % та 82 %.



Схема 5.31

Для багатьох заміщених 3-фенілізокумаринів синтетична процедура рециклізації під дією NH₃ аналогічна вищенаведеній, хоча умови перетворення змінюються в більш широких межах, вочевидь, через вплив замісників на реакційну здатність ізокумарину. Багато з синтезованих таким чином сполук демонструють високий потенціал для розробки на їх основі лікарських субстанцій. Наприклад, 5-нітроізохінолони **5.39**, отримані із відповідних ізокумаринів **5.40** та амоніаку у розчині метилцелозольву (*схема 5.32*), були перетворені на амінопохідні **5.41**, які виявили здатність до інгібування ферментів PARP-1 та PARP-2 [51, 52]. Ця властивість обумовлює набір лікарських ефектів речовини, із яких найбільш цінним є протиракова активність; дослідження спосібу зв'язування амінів **5.41** з PARP показало ключову роль в цьому процесі саме аміногрупи у 5-ому положенні гетероцилу [51].



Схема 5.32

Трансформація ряду 3-арилізокумаринів із алкільними, алкоксильними групами та морфоліновим фрагметом у ізохінолони (синтез одного із представників, сполуки **5.42**, наведено на *схемі* 5.33) триває за високої температури досить тривалий час – 16 год [53–55]. Речовини цієї групи передбачається використовувати в якості маркерів запальних процесів, зокрема, при запаленні судин, тобто – для лікування серцево-судинних захворювань. Є дані про можливість застосування речовин аналогічної будови у боротьбі з раком [56].



Наявність метоксильних груп в ізохінолоновому циклі робить синтетичну молекулу ближчою до природних об'єктів; наприклад, отриманий рециклізацією відповідного ізокумарину в середовищі NH₃ / EtOH 6,7-диметокси-3-фенілізохінолін-1-он [57] має таке ж розташування груп МеО в гетероциклі, як і папаверин, сальсолідин та багато інших ізохінолінових алкалоїдів [58]. І хоча в літературі поки що можна знайти порівняно небагато прикладів синтезу ізохінолінових структур із 3-арилізокумаринів, все ж прослідковується тенденція збільшення тривалості рециклізації речовин із електронодонорними алкоксильними срупами (порівняно із незаміщеним 3-фенілізокумарином). Так, щоб перетворити ізокумарин 5.43 у відповідний ізохінолін 5.44 знадобилося 12 год (схема 5.34) [59]; а особливо цікавою є висока хемоселективність цієї реакції: ізокумариновий цикл у даному середовищі виявився більш реакційноздатним, ніж ацетальна група. Утворення *N*-гетероциклу 5.44 було лише одним із етапів

запропонованого авторами багатостадійного синтезу бензо[*c*]фенантрідинового алкалоїда Нітидина **5.46**, для якого раніше була зафіксована висока антилейкемічна активність [60].



Подібну вибірковість демонструє в реакції з амоніаком 3-(*о*-карбоксифеніл)ізокумарин, який у водно-спиртовому середовищі з високим виходом перетворюється на ізохінолон з вільною карбоксильною функцією [61].



Схема 5.35

Також хемоселективним є перетворення дилактону **5.47** (*схе-ма 5.35*) у концентрованому водному амоніаку [62]. Ці факти зайвий раз підкреслюють виняткову схильність ізокумаринової системи до реакцій з *N*-нуклеофілами.

Зменшити тривалість рециклізації під дією амоніаку 3-арилізокумарину **5.48** із електронодонорними замісниками вдалося авторам роботи [63]: дане перетворення було проведене при 180 °C та додатковій активації мікрохвильовим опроміненням (*схема 5.36*). Ця масштабна із синтетичної точки зору публікація (описано понад 70 речовин, що відносились до різних класів) була присвячена пошуку нових речовин для лікування спінальної м'язової атрофії; але на прикладі цього дослідження ми бачимо, що перетворення ізокумаринової системи на нітрогеновмісний гетероцикл не завжди спричиняє підвищення біологічної активністі: зображений на *схемі 5.36* ізохінолон **5.49** як потенційний лікарський засіб за показниками значно поступався вихідному ізокумарину **5.48**.



Цікавим також є метод синтезу ізокумарину **5.48**: цей субстрат отримують шляхом заміщення атома Флуору в молекулі 3-(3,4-диметоксифеніл)-7-флуороізокумарину атомом Нітрогену піперазину [64].

При проведенні реакцій у розчинах NH₃ потрібно враховувати леткість як самого амоніаку, так і розчинника (нагадаємо, що для рециклізацій ізокумаринів переважно використовують метиловий та етиловий спирт); таким чином, досягти температури середовища понад 100 °C можливо лише у закритому реакторі при тиску, значно більшому за атмосферний (раніше використовували запаяні скляні трубки або сталеві бомби, тепер – спеціальні флакони високого тиску). Якщо ж розчин амоніаку знаходиться у відкритому реакторі за звичайного тиску, температура реакційної суміші буде помітно нижчою за 100 °С, що збільшить тривалість процесу. Наприклад, для перетворення 3-арилізокумаринів на відповідні ізохінолони в умовах, наведених на схемі 5.37, знадобилось 3 доби [65]. У цій патентній розробці найбільш цінним, з практичної точки зору, було одержання 3-(4бромофеніл)ізохінолін-1(2H)-ону 5.50: в подальшому атом Брому було замінено на різноманітні функціональні групи. Ця реакприсутності ція відбувається лосить легко в паладійфосфонієвих катализаторів, і дає змогу отримати масив 3-арилізохінолонів зі спиртовими групами, а також з етерною, естерною та 2-флуороізопропільною групою. Досліджені у роботі [65] ізохінолони є інгібіторами ферментів танкіраз та можуть бути використані в лікуванні вражень ЦНС та запальних процесів різної природи. У цій же роботі згадано цікавий факт, який може бути корисним при встановленні механізму рециклізації ізокумаринів (схема 5.37): при проведенні рециклізації ізокумарину із пара-толільним замісником разом із цільовим ізохінолоном 5.51 було вилучено сполуку 5.52, що фактично є його гідратованою формою [65].



Схема 5.37

Щоб уникнути проведення реакцій при підвищеному тиску, для перетворення ізокумаринів у ізохінолони можна використовувати синтетичні еквіваленти амоніаку. У хімічній літературі є хоча й нечисельні, але продуктивні методики одержання ізохінолонів за допомогою формаміду (*схема 5.38*) [66] та ацетату амонію в розчині оцтової кислоти (*схема 5.39*) [67]; остання методика може бути рекомендована для сполук із низькою розчинністю.



Що правда, у роботі [68] синтез ізохіноліну **5.38** із 3-фенілізокумарину (**5.37**) за допомогою ацетату амонію проводили у флаконах високого тиску впродовж 6 год у розчині ДМСО та з додаванням каталізаторів (*схема 5.40*). Ймовірно, необхідність у досить жорстких умовах рециклізації була викликана тим, що дії нуклеофіла піддавали не чистий ізокумарин, а реакційну суміш, у якій він утворився: ця публікація репрезентує цікавий підхід до синтезу ізохінолонів, який пропонується проводити як "опероt" починаючи із *орто-*йодобензойних кислот.



Як це випливає із уже наведених схем (див. вище *схеми* 5.32 та 5.38), ізокумарини з гетероароматичним замісником у проце-

сах рециклізації під дією амоніаку поводять себе аналогічно сполукам із фенільним залишком. Не прослідковується також відмінностей, пов'язаних із природою гетероциклу. Так, у "класичних" для цього перетворення умовах (спиртовий розчин амоніаку, нагрівання в закритому реакторі) зі схожими виходами були отримані ізохінолони **5.53** з фурановим, тіофеновим та піридиновим замісниками (*схема 5.41*) [69, 70].



Схема 5.41

Через стадію перетворення ізокумарину **5.54** з фурановим замісником на ізохінолон **5.55** було отримано природну речовину **5.56** з високою антивірусною активністю (*схема* 5.42) [71].



Схема 5.42

Раніше глюкозид **5.56** було вилучено із рослини *Isatis tinctoria* (вайда красильна). Ця рослина здавна використовується у народній китайській медицині; листя (лат. *Folium Isatidis*) та корінь вайди (*Radix Isatidis*) внесені до державної фармакопеї Китаю та вживаються у вигляді чаю або відвару при різних запальних та застудних захворюваннях.

Автори недавньої роботи [72], наслідуючи класичний підхід (*схема 5.30*), провели рециклізацію ряду 3-гетарилізокумаринів (під дією карбонату амонію як синтетичного еквіваленту амоніаку) і не зупинились на стадії ізохінолонів **5.57** (*схема 5.43*): останні були перетворені на 3-гетарил-1-хлороізохіноліни **5.58**, а ті, у свою чергу, заміною атому Хлору на залишок морфоліну та *N*-метилпіперазину – на відповідні 1-аміно-3-гетарилізохіноліни **5.59**. Цікаві результати були отримані в результаті біологічних досліджень цих сполук: виявилось, що із ряду ізокумарин – ізохінолон – 1-хлороізохінолін – 1-аміно-ізохінолін (порівняювались сполуки з однаковим гетероциклічним замісником у положенні 3) протираковою активністю володіють лише аміноізохінолони **5.59**, а усі інші їх попередники – ні.



5.3.1.2. Одержання 3-арил-2-R-ізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та первинних амінів

Рециклізація ізокумаринів під дією аліфатичних ароматичних та гетероциклічних первинних амінів – один із шляхів до отри-

мання ізохінолін-1-онів із відповідним замісником у 2-му положенні, тобто, біля атома Нітрогену гетероцикла. Наприклад, *N*-метилізохінолін-1-они можна отримати як метилюванням самого ізохінолону, так і реакцією між ізокумарином та метиламіном. Приклад першого підходу було наведено на схемі 5.34 [59]; зауважимо, що таке перетворення потребує досить сильної основи – гідриду натрію – та, вочевидь, ефективне лише завдяки активності метилйодиду як алкілюючого агента. Тому рециклізацію З-арилізокумаринів метиламіном можна вважати більш варіантом 3-арил-*N*-метилізохінолінекономічним синтезу 1-онів. Проводять таку реакцію в умовах, аналогічних перетворенням за участю амоніаку; наприклад, нагріванням у закритому реакторі в спиртовому розчині (схема 5.44) [57].



При нагріванні ізокумарину у спиртовому розчині MeNH₂ у відкритому посуді слід мати на увазі, що концентрація леткого аміну швидко падає, тому може знадобитися періодично його додавати, як це вказано у методиці [73] (*схема 5.45*; відмітимо, що вихідний ізокумарин **5.60** за характером залишку в положенні 3 є аналогом природного імуномодулятора Тунбергінола А [74] – 8-гідрокси-3-(3,4-дигідрокси)ізокумарину).



Однак, пряму взаємодію ізокумарину з метиламіном теж не можна вважати досконалою методикою для одержання 3-арил-N-метилізохінолін-1(2H)-онів. Так, у результаті нагрівання ізо-

кумаринів з піридиновим та тієновим замісниками у положенні 3 у закритій ампулі в спиртовому розчині MeNH₂ (*схема 5.46*) було отримано суміш, що окрім цільової сполуки містила ациклічні продукти, тому для завершення процесу утворення ізохінолінового циклу знадобилось додаткове кип'ятіння в оцтовій кислоті [69, 70]; ізокумарин з менш стійким фурановим замісником за даних умов розкладається.



Схема 5.46

Загалом, у ролі рециклізуючого агента для ізокумарину може виступати досить широке коло первинних амінів. Так, ізокумарин **5.61** реагує із заміщеним бензиламіном (*схема 5.47*), хоча це перетворення потребує тривалого часу та використання інертної атмосфери [75]. Продукт **5.62** знаходимо в переліку структур, запатентованих авторами даного дослідження як потенційних засобів для лікування атеросклерозу та гіперліпідемії. Цікавою знахідкою розробників було вилучення ациклічного аміду **5.63**; ймовірно гетероциклізації в цьому випадку перешкоджають об'ємні замісники.



Аміди гліцину також можуть спричиняти рециклізацію ізокумаринової системи в ізохінолонову, проте слід врахувати, що нуклеофільність аміногрупи в таких сполуках невисока, і це позначається на умовах реакції та її тривалості (*схема 5.48*). Але синтетичні складнощі компенсуються біологічною активністю таких ізохінолонів **5.64** з фармакофорним фрагментом амінокислоти: ці сполуки здатні міцно зв'язуватися з рецепторами вазопресину V1B і є модуляторами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі [76].



Це перетворення завдяки його варіативності вдало використали в комбінаторній хімії. Автори роботи [77] здійснювали рециклізацію 3-(гет)арилізокумаринів (*схема 5.49*) за допомогою функціоналізованих первинних амінів у розчині піридину з метою одержання 2-R-3-(гет)арилізохінолонів **5.65** як потенційних "drug-like" препаратів широкого спектру дії. Усього було синтезовано 12 продуктів з виходами від низьких до помірних, але ступінь чистоти отриманих ізохінолонів становила більше 90 %.



Ar = 4-(MeO)C₆H₄, 2,5-(MeO)₂C₆H₃, 4-(H₂N)C₆H₄, тіофен-3-іл; R = $-(CH_2)_{2-5}OH$, 2-(індол-3-іл)етил, 2-(тіофен-2-іл)етил

Схема 5.49

Реакцію між ізокумарином **5.66** (*схема 5.50*) та *пара*-гідроксианіліном)проводили в оцтовій кислоті [78]. Алкілювання фенольного гідроксилу отриманого таким чином ізохінолону **5.67** хлороалканами з діалкіламіновим фрагментом, а також наступне перетворення метоксильних груп у гідроксильні, привело до ізохінолонів **5.68** та **5.69** (14 представників) з потужною антиканцерогенною дією та перспективами використання для лікування раку молочної залози.



У серії робіт була досліджена біологічна активність 2-(гет)арил-3,4-дифенілізохінолін-1(2*H*)-онів, модифікованих гетероциклічними залишками за бензеновим ядром ізохінолонової системи. Ці сполуки були отримані внаслідок взаємодії відповідних 3,4-дифенілізокумаринів з ароматичними та гетероароматичними первинними амінами, яка відбувається при кип'ятінні реагентів у співвідношенні 1:1 впродовж 6 год у піридині (виходи переважно не менше 40 %).

Так, речовини 5.70 з імінотіазолідиноновим замісником (*puc. 5.3*) були синтезовані для перевірки на антимікробну активність [79]; ізохіноліни 5.71 з тіадіазольним замісником біля атома Нітрогену та з хіназоліноновим фрагментом у положенні 6 (*puc. 5.3*) розглядались авторами як перспективні антивірусні та протигрибкові агенти [80].

Біс(ізохінолони) **5.72** (*рис. 5.4*) показали помірну антимікробну й протигрибкову активність [81].





R = H, 2-Cl, 3-Me, 4-OMe, 4-COOH

R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-(O₂N)C₆H₄, 2,4-(O₂N)₂C₆H₃, Ph-CH=CH–

Puc. 5.3



Сполуки з гетероциклічною системою 3,4-дигідропіридо [3,4-g]хіназолін-2,6(1*H*,7*H*)-діону **5.73** (*puc. 5.5*) виявили не лише здатність інгібувати рецептори, що відповідають за фактори епідерміального росту [82], а й протиракові, антивірусні та протигрибкові властивості [83, 84]. Інші 2-(гет)арил-3,4-дифенілізохінолін-1(2*H*)-они, окрім антибактеріальної [85] та противірусної дії, мають також і протималярійний ефект [86].



Puc. 5.5

Використання наночастинок ZnO дозволило авторам роботи [87] помітно поліпшити вихід *біс*(ізохінолінонів) **5.74** до 70–90%, порівняно з реакціями, де каталізатором була лише *пара*толуенсульфокислота (*схема 5.51*), і виходи становили 60–70%.



Схема 5.51

Авторами цієї роботи було відмічено, що утворення зображених на *схемі* 5.51 ізохінолонів у присутності наночастинок ZnO і за відсутності кислоти відбувається лише на 10–12%, хоча нейтральне середовище виявилось єдино можливим для синтезу продукту **5.74** на основі 3-(4-нітрофеніл)ізокумарину (вихід 36%).

5.3.1.3. Рециклізація під дією амоніаку та первинних амінів поліциклічних конденсованих систем, що містять фрагмент 3-арилізокумарину

На початку цього розділу слід розглянути причини схильності ізокумаринового циклу до рециклізації під дією N-нуклеофілів. Як це випливає зі *схеми* 5.29, нуклеофільного заміщення внаслідок атаки речовини з первинною аміногрупою зазнають обидва атома Карбону гетероциклу – С-1 та С-3. Причини високої активності в реакціях з нуклеофілами С-1 очевидні: ізокумариновий цикл є по суті активованим вінільним естером ароматичної кислоти. А реакційну здатність С-3 можна краще пояснити, якщо проаналізувати будову структури 5.3 (*схема* 5.1), що утворюється внаслідок гідролізу ізокумаринового циклу: ациклічна форма 5.3 містить фрагмент дезоксибензоїну, отже, С-3 ізокумаринового циклу належить прихованій карбонільній групі, чия здатність реагувати з амінами не менша, ніж у фрагмента активованого естеру. Нагадаємо, що цей процес від-

бувається в лужному середовищі і є характерною рисою гетероциклічної системи ізокумарину (детально це питання розглянуто вище у розділі 5.1).

На жаль, у випадку 3-арилізокумаринів поки немає визначеної інформації стосовно механізму перетворення ізокумаринового циклу в ізохінолоновий; зокрема, не встановлено, який саме із атомів Карбону гетероциклу (перший чи третій) першим зазнає атаки *N*-нуклеофіла. Нечислені випадки, коли вдається виділити нециклічний амід (див. вище *схема 5.47*, сполука **5.63**) [75] або гідратований ізохінолон (*схема 5.37*, сполука **5.52**) [65], не можуть слугувати надійними аргументами на користь того чи іншого механізму, оскільки не виключено, що ці сполуки можуть бути продуктами перетворення самих ізохінолонів. Але це не заважає встановити чіткі критерії можливості рециклізації складних поліконденсованих систем, що містять фрагмент 3-арилізокумарину: якщо у ациклічній формі лактону обидва атоми Карбону належать карбонільним групам, то така структура здатна до рециклізації під дією *NH*₂-нуклеофілів.



Схема 5.52

Вочевидь, тетрациклічна система **5.75** (*схема 5.52*) не може за одну стадію утворити продукт рециклізації **5.76** ізохінолонового типу, оскільки є похідною нафтолу **5.77**, атом Оксигену якого не схильний до заміщення. З іншого боку, дигідропохідна **5.78** у гідролізованій формі є кетоном **5.79** (*схема 5.52*, виділено групи, які беруть участь у рециклізації), тому може бути використана

не лише у синтезі циклічних систем типу **5.80**, але й для одержання (після відповідних перетворень) *N*-вмісних похідних нафталіну **5.76** та інших сполук з бензо[*c*]фенантридиновим ядром.

Такі перетворення є особливо важливими для хімії алкалоїдів. У природі бензо[c]фенантридинові структури утворюються із протоберберинів [88]. Одна з перших синтетичних робіт, де рециклізацію лактону типу **5.78** використали для одержання гетероциклічної системи бензо[c]фенантридину, була присвячена кільком алкалоїдам, які автори називали "алкалоїди групи Хелідонін – Сангвінарин" [89], а трансформація оксигеновмісного гетероциклу **5.81** в нітрогеновмісний **5.82** (*схема 5.53*) відбувалася в умовах, аналогічних описаним вище для звичайних 3-арилізокумаринів.



Схема 5.53

Алкалоїду Chelidonium majus (чистотіл великий) Хелеритрину **5.83** притаманна антибактеріальна активність, що цілком узгоджується з основним напрямом використання чистотілу в народній медицині. З огляду на практичну значимість таких речовин, даний підхід до побудови бензо[c]фенантридинових структур використовували і в подальшому [90, 91].

Потрібно уточнити, що результатом взаємодії лактонів типу **5.78** з первинним аміном може бути ациклічна структура **5.84** (*cxema 5.54*) [92]; як і у вищенаведеному випадку (*cxeма 5.46*) з 3-гетарилізокумаринами [69, 70], для завершення циклізації знадобилась обробка кислотою (автори даної методики застосовували кип'ятіння з насадкою Діна – Старка в бензені у присутності TsOH).



Бензо[*d*]індено[1,2-*b*]піран-5,11-діон **5.85** трансформується у 5,6-дигідро-5,11-дикето-11*H*-індено[1,2-*c*]ізохінолін **5.86** у "класичних" умовах (*схема 5.55*): під час нагрівання у спиртовому розчині амоніаку [93–96].



Сполука **5.86** в подальшому була використана для синтезу ряду аміно- та амідопохідних загальної формули **5.87** або **5.88**,

що досліджувались у якості інгібіторів PARP-1, тобто, – потенційних лікарських засобів широкого спектру дії [93, 97].

Окрім амоніаку, система бензо[d]індено[1,2-b]піран-5,11діону **5.85** виявилася досить реакційноздатною по відношенню до дуже широкої групи первинних аліфатичних амінів, зокрема, функціоналізованих (*схема 5.56*). У серії робіт [98–116] повідомляється про синтез великого числа 5,6-дигідро-5,11-дикето-11*H*-індено[1,2-*c*]ізохінолінів **5.89**; реакція відбувається протягом досить тривалого часу (16–120 год), переважно у хлороформі (кімнатна температура або кип'ятіння), рідше – при нагріванні у ДМФА або дихлорометані, а виходи цільових продуктів суттєво залежать від характеру вихідних сполук і варіюються у широких межах 10–99 %.



R = H, 2-Br, 2-NO₂, 2-CN, 2-COOMe, 2,3-(MeO)₂, 2,3-OCH₂O R' = Me, Et, *n*-Pr, cyclo-Pr, Bu, Allyl



Схема 5.56

Варто відмітити можливість проведення такої реакції за участю різноманітного набору поліфункціональних гідроксиловмісних аліфатичних амінів, таких як аміноцукри [117, 118]; а також за участю амінів, складовою частиною яких є металокомплекси [116]. Поштовхом до одержання такого великого масиву інденоізохінолінів стала уже згадана здатність деяких їх представників інгібувати білок PARP-1 (протизапальна дія), у той же час інші похідні є інгібіторами топоізомерази І та антагоністами RXR – ретиноїд X рецепторів (протиракова активність).

Авторам публікацій [119, 120] вдалося провести рециклізацію похідних бензоінденопірану **5.85** за участю біфункціональних амінів, у співвідношенні лактон : амін 2 : 1; схему синтезу однієї із таких сполук **5.89**, як приклад, наведено на *схемі 5.57*.



Внаслідок одночасного відновлення нітро- та кетогрупи сполуки **5.90** було отримано 11-гідроксиіндено[1,2-c]ізохромен-5(11*H*)-он **5.91** (*схема* 5.58). Даний спирт зберігає здатність початкової системи бензоінденопірану до рециклізації, завдяки чому, хоча і з невисоким виходом, було синтезовано інденоізохінолон **5.92** [112].



Схема 5.58



Обидва лактонні фрагменти конденсованої системи **5.93** (ізокумариновий і кумариновий) в лужному середовищі зазнають гідролізу з розкриттям циклу (*схема* 5.59), після чого неминучим ϵ декарбоксилювання однієї із груп та утворення речовини **5.94** [121]. Тому несподіваним стало збереження кумаринового фрагменту системи **5.93** у середовищі NH₃: відбувається лише звичайна для ізокумаринового фрагменту рециклізація з утворенням 5*H*-хромено[4,3-*c*]ізохінолін-6,11-діону **5.95** [122].



Схема 5.59

Нарешті, лактон **5.96** також за рахунок ізокумаринового фрагмента вдалося перетворити на відповідний нітрогеновмісний гетероцикл **5.97**, зберігши при цьому іншу оксигеновмісну систему (*схема 5.60*) [123]; автори здійснили цю реакцію в запаяній трубці, заповненій чистим газуватим амоніаком.



5.3.1.4. Одержання 3-арил-2-оксиізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та гідроксиламіну

Хоча гідроксиламін може реагувати як бінуклеофіл, при взаємодії з ізокумаринами він поводить себе подібно до амоніаку та первинних амінів і утворює 3-арил-*N*-гідроксиізохінолони **5.98** (*схема 5.61*) [124]. Показово, що характер замісника у фенільному кільці ізокумарину визначає лише час проходження реакції й кількість нуклеофілу та мало впливає на чистоту й вихід продуктів.



Схема 5.62

5.3.1.5. Одержання 3-арил-2-аміноізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та гідразину через стадію 2,3-бензодіазепінонів

Можна вважати доведеним, що гідразин з ізокумаринами реагує насамперед як 1,2-бінуклеофіл з утворенням системи бензодіазепінону **5.99**; а 2-аміноізохінолони **5.100** (*схема 5.63*) є продуктами рецилізації відповідних азепінонів [127–131] (цілеспрямовано дане перегрупування проводять у кислому середовищі, а виходи близькі до кількісних).



2,3-Бензодіазепінони **5.101** із 3,4-диметоксифенільним замісником (*схема 5.64*) мають властивості NAH-міметиків, що було встановлено *in vitro* та *in vivo* [132].



Переважно 2,3-бензодіазепінони **5.99** – досить стабільні сполуки, які можна легко виділити; але у випадку жорстких умов перетворення або високої реакційної здатності субстрату не вдавалося зупинитися на стадії цих похідних, і отриманим продуктом був 2-аміноізохінолон. Наприклад, це відбулося при дії гідразину на 3,4-дифенілізокумарин (*схема 5.65*) [133, 134].



Схема 5.65

Схожий результат було отримано внаслідок дії гідразину на конденсовану систему **5.85** (*схема 5.66*) [104, 120].



У роботі [135] при спробі рециклізації лактону **5.102** під дією гідразину як проміжну сполуку було вилучено малостабільний гідразид **5.103** (*схема 5.67*), що при нагріванні швидко циклізувався у речовину **5.104** з аміноізохінолоновим фрагментом, а утворення діазепінону так і не було зафіксоване.



Схема 5.67

У рециклізації кислоти **5.20** під дією гідразину бере участь не лише ізокумариновий цикл, а й бічна карбоксильна група, що приводить до включення фрагменту 2-аміноізохінолону в поліконденсовану систему **5.105** з вузловим атомом Нітрогену (*схе-ма* 5.68) [136]; для проміжної сполуки встановлена будова **5.106** (див. також проміжний продукт **5.52** на *схемі* 5.37). Результатом взаємодії ізокумарину **5.20** з метилгідразином є суміш продуктів **5.107** та **5.108** (*схема* 5.68) [137].



5.3.1.6. Утворення гетероконденсованих за гранню а ізохінолінів у реакції між ізокумарином та N,N-бінуклеофілами

Є відомості про взаємодію 3,4-дифенілізокумарину **5.109** із діамінами, яка відбувається із заміщенням не лише ендоциклічного, а й екзоциклічного атома Оксигену ізокумаринової системи і приводить до гетероконденсованих по грані a 3,4-дифенілізохінолінів. Таким чином у рекції ізокумаринів з етилендіаміном, o-фенілендіаміном, тіосемікарбазидом та семікарбазидом були синтезовані 4-метилнафто[1,2-b]піридин-2-он-1-(2',3'-дифенілізохінолініл)[1,5-c]азоли **5.110–5.113** (*схема* 5.69). Отримані сполуки виявили противірусну активність по відношенню до

вірусів *Japanese encephalitis* і *Herpes simplex* [138, 139], а також до вірусу *Influenza* (IV) [140].



5.3.2. Взаємодія 3-арилізокумаринів зі вторинними амінами

Взаємодія 3-фенілізокумарину з гідрохлоридом диметиламіну у водному середовищі проходить з розкриттям ізокумаринового циклу та завершується утворенням бензаміду **5.114** (*схема 5.70*) [141].



Зручний і достатньо простий спосіб трансформації 3-арилізокумаринів з гідроксильними і метоксильними групами в арильному заміснику у відповідні 2'-карбоксамідодезоксибензоїни **5.115** полягає у нагріванні вихідних ізокумаринів з п'ятикратним надлишком вторинного аміну. Реакцію проводили протягом 4–5 год при температурі не нижче 80 °C. Морфолін, внаслідок вищої нуклеофільності порівняно з ациклічними аналогами і більш високої температури кипіння, є оптимальним реагентом для розкриття ізокумаринової системи та одержання амідів **5.115**; хоча піперидин і піролідин також достатньо ефективні для цього перетворення (*схема 5.71*) [142].



Схема 5.71

Наведені на *схемах* 5.70, 5.71 реакції – рідкісні у хімії ізокумаринів приклади направленого одержання амідів 2'-дезоксибензоїнової кислоти. Частіше зустрічаються реакції заміщення залишком вторинного аміну рухливої групи у складі ізокумаринів, що протікають зі збереженням лактонного фрагменту.



Схема 5.72

Так, ізокумарини **5.116** з піперазиновим замісником одержані амінуванням 7-флуорозаміщених 3-арилізокумаринів (*S*)-2-метилпіперазином та *N*-метилпіперазином (*схема* 5.72). Метою синтезу сполук **5.116** було створення засобів для лікування спінальної м'язової атрофії [143].

Реакцію нуклеофільного заміщення атома Брому в ізокумарині **5.117** на залишок 1*H*-піразин-2-ону проводили, використовуючи в якості каталізатора CuI (*схема 5.73*). Отриманий продукт **5.118** виявив противірусну активність [144].



5.3.3. Окиснювальна циклізація

Окиснювальна циклізація ізокумарину **5.119** з сульфамідним замісником в *орто*-положенні фенільного залишку під дією діацетату фенілйодиду (PIDA) та каталізі кислотами Льюїса (BF₃·Et₂O чи TMSOTf) проходить через стадію дегідрогенізації з утворенням С–N-зв'язку та завершується утворенням суміші продуктів (*схема* 5.74) [145]: конденсованої системи **5.120** (основний продукт) і спіросполуки **5.121** (побічний). Авторами було показано, що зменшення кількості BF₃·Et₂O приводило до незначного підвищення виходів (86 % для продукту **5.120**)



Схема 5.74


Схема 5.74 (закінчення)

При подальшій обробці суміші продуктів **5.120** та **5.121** (*схема 5.74*) PIDA та BF₃·Et₂O залишається лише сполука **5.121**, і її сумарний вихід досить високий [145].

Таким чином, аналіз літературних даних дозволяє прийти до висновку, що 3-арилзаміщені ізокумарини є зручними вихідними сполуками для отримання різноманітних N-заміщених ізохінолін-1-онів, що мають широке застосування в медичній хімії. Не менш цікавими об'єктами є інші продукти взаємодії 3-арилізокумаринів з N-нуклеофілами: N-аміно- та N-гідроксиізохінолони, а також аміди дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот, хоча поки що ці похідні, як і способи їх можливого застосування, вивчені недостатньо.

5.4. Реакції з S-нуклеофілами. Тіонування

Незважаючи на досить високу активність ізокумаринів по відношенню до P_2S_5 та інших агентів тіонування, такі перетворення в літературі представлені обмежено. Це може бути пов'язано з тим, що в ранніх дослідженнях [1] при безпосередньому тіонуванні ізокумаринових систем P_2S_5 була отримана суміш похідних (*схема* 75). В публікації [1], одній із найбільш системачних в цій галузі, були продемонстровані взаємозв'язки між 3-арилізокумаринами 5.1, їх відкритими формами 5.3 та трьома видами тіопохідних 5.122, 5.123, 5.124 (*схема* 5.75), а також наведено отримання широкого кола тіопохідних (замісники відповідають зображеним на *схемі* 5.2).



Пізніше для синтезу виключно 1-тіоізокумаринів загальної формули **5.122** стали з успіхом застосовувати реагент Лоуссона (LR), який забезпечує достатні виходи і високу чистоту цільових продуктів. Зокрема, так були отримані ароматичні та гетероароматичні похідні **5.125**, які володіють антипроліферативною активністю [146], а також досліджені в якості протиракових засобів галогенопохідні **5.126** [20] (*схема* 5.76).



При наявності у вихідній молекулі активної функціональної групи, вихід 1-тіоізокумарину (*схема 5.77*) може суттєво знизитись [147].

У публикації [148] пропонується проводити тіонування ізокумаринів за допомогою LR в інертній атмосфері (*схема 5.78*), що може бути методикою, оптимальною для малостійких вихідних речовин. Відзначимо, що метою одержання зображених на *схемі 5.78* тіопохідних [148] було створення нових антибактеріальних речовин; і зазначена біоактивність у синтезованих сполук дійсно була виражена достатньо, щоб подальші дослідження в цій галузі стали виправданими.



Застосування LR в комбінації з активацією за допомогою мікрохвильового випромінення (MW) значно скорочує час конверсії – до 2–3 хв, а також дозволяє провести цю реакцію за відсутності розчинника (*схема 5.79*) [149].



R = 4-Cl (89 %), 4-OMe (81 %), 2-Cl-4-F (81 %), 2-F (81 %), 3-F (78 %), 4-F (95 %), 2,4-Cl₂ (74 %), 3-l (74 %)

Схема 5.79

Як показано на *схемі* 5.75, заміщення атомом Сульфуру ендоциклічного атома Оксигену ізокумаринової системи про ходить у другу чергу, тому в цілому синтез 2-тіоізокумаринів **5.124** мав би потребувати принаймні дві стадії [1]. Але в літературі знаходимо один приклад одностадійного утворення конденсованого по грані с 2-тіоізокумарину (*схемі 5.80*) [150]. У зазначених умовах, очевидно, відбувається серія трансформацій, а склад реакційної суміші варіюється в залежності від умов (наприклад, розчинника), проте вміст сульфуровмісного гетероциклу **5.127** у всіх випадках виявився досить високим. Цікаво, що в цій реакції джерелом атома Сульфуру був тіонілхлорид.





Також неординарним є перетворення бензоінденопірандіону **5.85** на 2-тіоізокумарин **5.128** [150] з практично кількісним виходом; мабуть, слабколужне середовище, яке створюється водним розчином сульфіду натрію,



Схема 5.81

сприяє розкриттю гетероциклу та заміщенню на атом Сульфуру більш реакційноздатного атома Оксигену кетогрупи (*схема 5.81*).

Якщо ж говорити про практичне застосування тіоізокумаринів, то, крім уже згаданої біологічної активності цих похідних, слід також враховувати їх синтетичну цінність. Зокрема, лише на основі 1-тіоізокумаринів **5.122**, шляхом заміщення

атома Сульфуру Нітрогеном первинної аміногрупи, можуть бути отримані похідні **5.129** (puc. 5.6) [151], тобто стає можливим провести реакцію з *N*-нуклеофілом не зачіпаючи оксигеновмісну гетероциклічну систему; в той час як безпосередня дія амінів на ізокумарин призводить до розкриття лактонового циклу.



5.5. Реакції з *С*-нуклеофілами (металоорганічними сполуками)

Взаємодія 3-арилізокумаринів з реактивами Гріньяра та іншими металоорганічними сполуками вивчена лише на окремих прикладах. З огляду на наявність в молекулі декількох реакційних центрів, подібні перетворення можуть відбуватися як з розкриттям, так і зі збереженням оксигеновмісного гетероциклу.

У найбільш ранніх джерелах [152] стверджується, що ця реакція відбувається за естерним фрагментом з розкриттям циклу та приєднанням однієї або двох молекул реактиву Гріньяра (*схема 5.82*). Саме так із бензил- [152] та фенілмагнійброміду [153] були отримані дикетони **5.130**, а також поліфенільні похідні **5.131** (продукт реакції ізокумарину з 1 екв метилмагнійброміду) та **5.132** (з 2 екв фенілмагнійброміду) [4] (*схема 5.82*).



Схема 5.82

Однак пізніше було показано, що продукт приєднання магнійорганічної сполуки до ізокумаринового циклу фактично є циклічним напівацеталем **5.133** (*схема 5.83*), а його гідроліз до кетону **5.130** відбувається при виділенні продукту. Якщо ж до розчину напівацеталю **5.133** в етері додати сильну кислоту, то можна виділити продукт його дегідратації – сіль 1,3-дифенілпірилію **5.134** (*схема 5.83*) [154, 155].



Схема 5.83

У роботі [156] (*схема 5.84*) продукти реакції 3-арилізокумаринів з магнійорганічними сполуками розглядалися як проміжний етап "one-pot" синтезу 1-заміщених ізохінолонів, тому дикетони **5.130** не були виділені. Все ж різноманітність похідних, успішно задіяних в цьому перетворенні, дозволяє прийняти зображену на *схемі 5.84* реакцію як основну при взаємодії 3-арилізокумаринів з реактивами Гриньяра.



 R^1 = H, R^2 = Me, *i*-Pr, циклопентил, циклогексил, Ph, Bn, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₄, піридин-4-іл; R^1 = Cl, R^2 = Ph; R^1 = Me, R^2 = Ph

Схема 5.84

Дія літійорганічних сполук на 3-арилізокумарини також приводить до утворення жирноароматичних дикетонів на зразок сполук **5.130**, що виявлено на прикладі реакції 3-фенілізокумарину з метил- та феніллітієм [157].

Таким чином, незважаючи на поліфункціональність ізокумаринової системи, її взаємодія з металоорганічними сполуками відбувається переважно за одним реакційним центром. Проте слід враховувати і той факт, що це перетворення вивчено фактично лише для декількох похідних простої будови; тому не можна відкидати можливість альтернативних шляхів перетворення 3-арилізокумаринів під дією *C*-нуклеофілів.

Підсумовуючи розгляд типів взаємодії 3-арилізокумаринів з О-, Н-, N-, S- та С-нуклеофілами, можна сказати, що різноманітність отриманих у таких реакціях продуктів однозначно підтверджує викладене у вступній частині положення про синтетичну цінність ізокумаринової системи. У багатьох представлених у даному огляді перетвореннях, як серед вихідних лактонів, так і серед нуклеофільних агентів, фігурують речовини з додатковими функціональними групами, і в більшості випадків це не стає перешкодою для трансформацій гетероциклічної системи ізокумарину. Дивно, але деякі з перетворень представлені лише поодинокими прикладами, хоча перші публікації, що демонструють потенціал використання ізокумаринів в синтезі різних класів сполук, з'явилися вже понад сторіччя тому. Разом із тим, зростаючий в останні роки інтерес до 3-арилізокумаринів та їх похідних (в першу чергу з боку фармацевтичної хімії) дозволяє сподіватися на швидкий прогрес у дослідженнях цього класу оксигеновмісних гетероциклів.

Література до розділу 5

- 1. Legrand L., Lozach N. Bull. Soc. Chim. France. 1964. 1787.
- 2. Weitz E., Scheffer A. Chem. Ber. 1921. 54. 2343.
- 3. Koelsch C.F., Le Claire C.D. J. Am. Chem. Soc. 1943. 65(5). 754.
- 4. Allen C.F.H., Gates J.W., Jr. J. Am. Chem. Soc. 1943. 65(6). 1230.
- 5. Pierre Fabre S.A. Patent GB 1420355 (A). 1976.
- Rama N.H., Iqbal R., Rauf A., et al. Ind. J. Chem. Sect. B. 1998. 37(4). 338.
- Ahmad H.B., Rama N.H., Hussain M., et al. Ind. J. Chem. Sect. B. 2003. 42(3). 611.
- Nozawa K., Yamada M., Tsuda Y., et al. Chem. Pharm. Bull. 1981. 29(9). 2491.

- 9. Saeed A. J. Chinese Chem. Soc. 2003. 50(2). 313.
- 10. Zamani K., Rama N.H., Iqbal R. J. Het. Chem. 2000. 37(6). 1651.
- Hussain M.T., Rama N.H., Malik A. Ind. J. Chem. Sect. B. 2001. 40(5). 372.
- Hussain A., Rama N.H., Hussain M.T., Malik A. Ind. J. Het. Chem. 1999. 8(3). 189.
- 13. Saeed A. J. Asian Nat. Prod. Research. 2010. 12(1). 88.
- 14. Nizamuddin S., Ghosal M. Ind. J. Chem. 1974. 12(5). 475.
- Khan Z.A., Rama N.H., Hussain M.T., Khan G.S. Ind. J. Chem. – Sect. B. 2007. 46B(8). 1322.
- 16. Bethmann F. Chem. Ber. 1899. 32. 1111.
- 17. Buu-Hoi. C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 1939. 209. 321.
- 18. Buu-Hoi. Bull. Soc. Chim. France. 1944 11 (5) 338.
- Qadeer G., Rama N.H., Garduno-Ramirez M.L. J. Fluorine Chem. 2007. 128. 641.
- 20. Abid O.-Ur-R., Khalid M., Hussain M.T., et al. J. Fluorine Chem. 2012. 135. 240.
- 21. Kulkarni U.S., Usgaonkar R.N. J. Ind. Chem. Soc. 1991. 68(9). 525.
- De Angelis M., Stossi F., Waibel M., et al. Bioorg. Med. Chem. 2005. 13(23). 6529.
- Chen W.Z., Fan L.L., Xiao H.T., et al. Chinese Chem. Lett. 2014. 25(5), 749.
- 24. Іщенко В.В., Шабликін О.В., Туров О.В. та ін. Доп. Нац. акад. наук Укр. 2006. (4). 133.
- 25. Ishchenko V.V., Voevoda N.M, Shablykina O.V. Chem. Het. Compd. 2012. 47(10). 1212.
- Shilin S.V., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., et al. Chem. Nat. Comp. 2016. 52(4). 595.
- 27. Hoffmann-La Roche Inc. Patent US5273999. 1993.
- Shilin S.V., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., *et al. Chem. Nat. Comp.* 2014. 50(4). 638.
- 29. Иванчикова И.Д., Усубалиева Г.Е., Счастнев П.В. и др. Изв. АН. Сер. хим. **1992**. 41(9). 2138.
- Ahmad H.B., Malana M.A., Yousaf M., et al. Turkish J. Chem. 2010. 34(3). 381.

- Chin E., Li J., Lui A.S.-T., Talamas F.X. Patent US 2010/ 297073. 2010.
- 32. Bailey A.S., Worthing C.R. J. Chem. Soc. 1956. 4535.
- 33. Ito M., Konno F., Kumamoto T., *et al. Tetrahedron* **2011**. *67*(41). 8041.
- Merchant J.R., Koshti N.M., Bakre K.M. J. Het. Chem. 1981. 18(8). 1655.
- 35. Deshmukh P.G., Usgaonkar U. J. Ind. Chem. Soc. 1975. 52(1). 85.
- 36. Deshmukh P.G., Usgaonkar U. Ind. J. Chem. Sect. B. 1973. 11B. 413.
- Sudarshan K., Manna M.K., Aidhen I.S. Eur. J. Org. Chem. 2015. 2015(8). 1797.
- Napolitano E., Ramacciotti A., Fiaschi R. Gazz. Chim. Italiana. 1988. 118(2). 101.
- 39. Manivel P., Khan F.N. Ind. J. Chem. Sect. B. 2009. 48(6). 825.
- 40. Yamato M., Ishikawa T., Nagamatsu T., *et al. Chem. Pharm. Bull.* **1980**. 28(3). 23.
- Joule J.A., Mills K. Heterocyclic Chemistry. *John Wiley & Sons*. 2013, 720 p.
- 42. Isoquinolines. Part 1. Ed. Grethe G. John Wiley & Sons. 2009, 561 p.
- 43. Slotta K.H., Haberland G. Angew. Chem. 1933. 46(49). 766.
- 44. Gabriel S., Neumann A. Chem. Ber. 1892. 25. 3563.
- 45. Harper C.A. Chem. Ber. 1896. 29. 2543.
- 46. Barnard I.F., Elvidge J.A. J. Chem. Soc. 1983. 19. 1813.
- 47. Powell B.F., Overberger C.G., Anselme J.-P. J. Het. Chem. 1983. 20(1). 121.
- 48. Sakamoto T., An-naka M., Kondo Y., Yamanaka H. Chem. *Pharm. Bull.* **1986**. *34*(7). 2754.
- 49. Manivel P., Nawaz Khan F., Hatwar V.R. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**. *185*(9). 1932.
- 50. Fan X., He Y., Cui L., Guo S., Wang J., Zhang X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**. *4*. 673.
 - Woon E.C.Y., Sunderland P.T., Paine H.A., et al. Med. Chem. 2013. 21(17). 5218.
 - Threadgill M.D., Lloyd M.D., Thompson A.S., *et al.* Patent WO 2014087165 A1. 2014.

- 53. Johansson J.O., Hansen H.C., Chiacchia F.S., Wong N.C.W. Patent WO 2007016525 A2. 2007.
- 54. Wong N.C.W., Tucker J.E.L., Hansen H.C., *et al.* Patent US2008188467. **2008**.
- 55. Wong N.C.W., Tucker J.E.L., Hansen H.C., *et al.* Patent US2008188467. 2008.
- 56. McLure K.G., Young P.R. Patent WO 2013156869A1 (US 2013281397 A1). **2013**.
- 57. Minami T., Nishimoto A., Nakamura Y., *et al. Chem. Pharm. Bull.* **1994**. 8. 1700.
- 58. Azimova S.S., Yunusov M.S. Natural Compounds. Alkaloids. Plant Sources, Structure and Properties. *Springer Dordrecht, Heidelberg, London, New York.* **2013**, 780 p.
- Minami T., Nishimoto A., Hanaoka M. *Tetrahedron Lett.* 1995. 36(52). 9505.
- 60. Fang S.-D., Wang L.-K., Hecht S.M. J. Org. Chem. 1993. 58. 5025.
- 61. Dusemund J. Arch. Pharm. 1977. 310. 846.
- 62. Mashelkar U.C., Usgaonkar R.N. Ind. J. Chem., Sect. B. 1977. 15. 926.
- 63. Woll M.G., Qi H., Turpoff A., et al. J. Med. Chem. 2016. 59(13). 6070.
- 64. Chen G., Dakka A., Karp G.M., *et al.* Patent WO 2013112788 A1. **2013**.
- 65. Dorsch D., Buchstaller H.-P. Patent WO201423390 A2. 2014.
- 66. Saeed A., Ashraf Z. Heterocycl. Comp. 2008. 44(8). 967.
- 67. Шабликіна О.В., Іщенко В.В., Нагорна З.В., Хиля В.П. Доп. Нац. акад. наук Укр. 2017. (2). 67.
- 68. Irudayanathan F.M., Noh J., Choi J., Lee S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**. *356*(16). 3433.
- 69. Іщенко В.В., Шабликін О.В., Туров О.В. та ін. Доп. Нац. акад. наук Укр. 2006. (4). 133.
- 70. Ищенко В.В., Шаблыкин О.В., Шаблыкина О.В., Хиля В.П. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. Ред. Карцев В.Г. М.: МБФНП. 2014. 1. 211.
 - 71. He L.-W., Chen Y.-Q., Yang J.-Y., et al. Molecules. 2014. 19(12). 20906.

- 72. Konovalenko A.S., Shablykin O.V., Brovarets, V.S., et al. Chem. Heterocycl. Compd. 2020. 56(8). 1021.
- 73. Dyke S.F., Thorns J.F., Hedges S.H. *et al.*, *Tetrahedron*. **1979**. *15*. 1861.
- Matsuda H., Shimoda H., Yamahara J., Yoshikawa M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. 8(3). 215.
- 75. Johnson A.T., Kaneko S., Mohan R., *et al.* Patent WO 2004058717 A1. 2004.
- 76. Letourneau J., Chan J.-H., Jokiel P., *et al.* Patent US 2008064678 A1. 2008.
- 77. Roy S., Roy S., Neuenswander B., *et al. J. Comb. Chem.* **2009**. *11*. 1128.
- 78. Tang Z., Niu S., Liu F., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. 24. 2129.
- 79. Dabholkar V.V., Tripath D.R. J. Heterocyclic Chem. 2011. 48. 529.
- Pandey V.K., Pathak L.P., Mishra S.K. Ind. J. Chem. Sect. B. 2005. 44B(9). 1940.
- Pandey V. K., Tusi S., Misra R., Shukla R. Ind. J. Chem. Sect. B. 2010. 49B(1). 107.
- Singh V.K., Sharma H., Singh S.K., et al. Chem. Biol. Drug Des. 2013. 1. 119.
- 83. Singh V.K., Pandey V.K. Ind. J. Chem. Sect. B. 2006. 44B(12). 2745.
- Tiwari A.K., Mishra A.K., Bajpai A., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. 17. 4581.
- 85. Roopan S.M., Sri T.R.S., Reddy B.R., Khan F.N. Ind. J. Heterocycl. Chem. 2009. 19(1). 77.
- Pandey V.-K., Joshi M., Tandon M., et al. Acta Pharm. (Zagreb) 2000. 4. 273.
- 87. Krishnakumar V., Kumar K.M., Mandal B.K., *et al. Scientific Word J.* **2012**. Article ID 619080.
- Bentley K.W. The Isoquinoline Alkaloids: A Course in Organic Chemistry. *Elsevier* 2014, 272 p.
- 89. Bailey A.S., Worthing C.R. J. Chem. Soc. 1956. (4). 4535.
- Beugelmans R., Chastanet J., Ginsburg H., et al. J. Org. Chem. 1985. 50(24). 4933.

- 91. Duval O., Mavoungou Gomès L. *Tetrahedron Lett.* **1988**. 29(26). 3243.
- 92. Ito M., Konno F., Kumamoto T., *et al. Tetrahedron.* **2011**. *67*(41). 8041.
- 93. Jagtap P., Baloglu E., van Duzer J. H., *et al.* Patent US 6828319. **2004**.
- 94. Jagtap P., Baloglu E., Van Duzer J.H., *et al.* Patent WO 200582368. 2005.
- 95. Salzman A.L., Szabo C. Patent US 200619980 A1. 2006.
- Cho W.-J., Le Quynh M., My V., et al. Bioorg. and Med. Chem. Lett. 2007. 17(13). 3531.
- Jagtap P.G., Baloglu E., Southan G.J., et al. J. Med. Chem. 2005. 48(16). 5100.
- 98. Michalsky J., Hrbata J., Krepelka J., et al. Patent US 5597831 (A). 1997.
- Strumberg D., Pommier Y., Paull K., et al. J. Med. Chem. 1999.
 42 (3). 446.
- 100. Cushman M., Jayaraman M., Vroman J.A., et al. J. Med. Chem. 2000. 43(20). 3688.
- Cushman M.S., Nagafuji P.M., Jayaraman M., Pommier Y.G. Patent US6509344 (B1). 2003.
- 102. Nagarajan M., Morrell A., Fort B.C., et al. J. Med. Chem. 2004. 47(23). 5651.
- 103. Morrell A., Antony S., Kohlhagen G., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. 16(7). 1846.
- 104. Morrell A., Placzek M.S., Steffen J.D., et al. J. Med. Chem. 2007. 50(9). 2040,
- 105. Morrell A., Placzek M.S., Parmley S., et al. J. Med. Chem. 2007. 50(18). 4419.
- 106. Ryckebusch A., Garcin D., Lansiaux A., *et al. J. Med. Chem.* **2008**. *51*(12). 3617.
- 107. Kim S.H., Oh S.M., Song J.H., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.
 2008. 16(3). 1125.
 - 108. Ahn G., Lansiaux A., Goossens J.-F., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. 18(22). 8119.
 - 109. Bejugam M., Gunaratnam M., Mueller S., *et al. ACS Med. Chem. Lett.* **2010**. *1*(7). 306.

- 110. Chen L., Conda-Sheridan M., Reddy P.V.N., et al. J. Med. Chem. 2012. 55(12). 5965.
- 111. Nguyen T.X., Morrell A., Conda-Sheridan M., et al. J. Med. Chem. 2012. 55(9). 4457.
- 112. Conda-Sheridan M., Reddy P.V.N., Morrell A., et al. J. Med. Chem. 2013. 56(1). 182.
- 113. Cushman M.S., Nguyen T.X., Conda-Sheridan M.M. Patent US 2013345252. 2013.
- 114. Pham Thi T., Le Nhat T.G., Ngo Hanh T., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. 26(15). 3652.
- 115. Thi T.P., Decuyper L., Quang T.L., et al. Tetrahedron Lett. 2016. 57(4). 466.
- 116. Wambang N., Schifano-Faux N., Aillerie A., *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2016**. 24(4). 651.
- 117. Peterson K.E., Cinelli M.A., Morrell A.E., et al. J. Med. Chem. 2011. 54(14). 4937.
- 118. Beck D.E., Agama K., Marchand C., et al. J. Med. Chem. 2014. 57(4). 1495.
- 119. Nagarajan M., Morrell A., Antony S., et al. J. Med. Chem. 2006. 49(17). 5129.
- 120. Cushman M.S., Morrell A., Nagarajan M., Pommier Y.G. Patent WO 200759008 (A2). 2007.
- 121. Merchant J.R., Koshti N.M., Bakre K.M. J. Het. Chem. 1981. 18(8). 1655.
- 122. Chatterjea J.N., Banerjee B.K., Prasad N. J. Ind. Chem. Soc. 1965. 42. 283.
- 123. Yamaguchi S., Uchiuzoh Y., Sanada K. J. Het. Chem. 1995. 32(2). 419.
- 124. Шабликіна О.В., Савченко В.В., Іщенко В.В., Хиля В.П. Укр. хім. журн. 2017. 83(2). 109.
- 125. Cushman M., Jayaraman M., Vroman J.A., *et al. J. Med. Chem.* **2000**. *43*(20). 3688.
- 126. Matteucci M., Duan J.-X., Rao P. Patent WO 2006065448 A2. 2006.
- 127. Wölbling H. Chem. Ber. 1905. 38(4). 3846.
- 128. Lieck. Chem. Ber. 1905. 38(4). 3854.
- 129. Buu-Hoi N.P. C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 1939. 209. 321.

- Харанеко О.И., Попов В.Ю., Богза С.Л. ХГС. 2013. 548(2).
 343.
- 131. Шабликіна О.В., Крехова О.Ф., Коноваленко А.С. та ін. Доп. Нац. акад. наук Укр. **2018**. (12). 71.
- 132. Kummerle A.E., Schmitt M., Cardozo S.V.S., et al. J. Med. Chem. 2012. 55. 7525.
- 133. Legrand L., Lozac'h N. Bull. Soc. Chim. France. 1970. 2227.
- Lu S., Lin Y., Zhong H., Zhao K., Huang J. *Tetrahedron Lett.* 2013. 54(15). 2001.
- 135. Иванчикова И.Д., Мясникова Р.Н., Шварцберг М.С. *Изв. АН, серия хим.* **1998**. (10). 2031.
- 136. Dusemund J. Arch. Pharm. 1982. 11. 925.
- 137. Dusemund J. Arch. Pharm. 1983. 2. 110.
- 138. Pandey V.K., Tusi Z., Tusi S., et al. Chem. Sci. J. 2012. CSJ-72.
- 139. Bishnoi A., Saxena R., Srivastav K., et al. Ind. J. Heterocycl. Chem. 2006. 3. 307.
- 140. Pandey V.K., Shukla A. Ind. J. Chem. Sect. B. 1999. 38B. 1381.
- 141. Collins P.R., Janowski W.K., Prager R.H. Aust. J. Chem. 1989. 42. 549.
- 142. Shablykina O.V., Moskvina V.S., Ishchenko V.V., et al. Chem. Heterocycl. Comp. 2016. 52(4). 275.
- 143. Chen G., Dakka A., Karp G.M., *et al.* Patent WO 2013112788 A1. **2013**.
- 144. Chin E., De Vincente Fidalgo J., Lui A.S.-T., *et al.* Patent WO 2010149598 A2. **2010**.
- 145. Zhang X., Hou W., Zhang-Negrerie D., et al. Org. Lett. 2015. 21. 5252.
- 146. Manivel P., Sharma A., Maiyalagan R., Khan F.N. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**. *185*(2). 387.
- 147. Letcher R.M., Kwok N.-C., Lo W.-H., Ng K.-W. J. Chem. Soc. – Perkin Trans.1. 1998. (10). 1715.
- 148. Manivel P., Roopan S.M., Kumar D.P., Khan F.N. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 2009. 184(10). 2576.
 - 149. Saeed A., Ashraf Z. J. Het. Chem. 2008. 45(3). 679.
 - 150. Delioemeroglu M.K., Oezcan S., Balcia M. Arkivoc. 2010.(2). 148.
 - 151. Legrand L., Lozach N. Bull. Soc. Chim. France. 1966. 3828.

- 152. Weiss R., Sonnenschein L. Chem. Ber. 1925. 58(6). 1045.
- 153. Siegel S., Coburn S.K., Levering D.R. J. Am. Chem. Soc. 1951. 73(3). 3163.
- 154. Shriner R.L., Knox W.R. J. Org. Chem. 1951. 16. 1064.
- 155. Dimroth K. Angew. Chem. 1960. 72. 331.

Bencie He Heren Berlin

- 156. Manivel P., Prabakaran K., Khan F.N., Jin J.S. Research Chem. Intermediates. 2012. 38(2). 347.
- 157. Saba A., Sib F.S., Aycard J.-P. Org. Prep. Proc. 1992. 24(6). 682.

HBEPCIAL INT

Розділ 6 АМІНОКИСЛОТНІ ПОХІДНІ КУМАРИНІВ

Одним із основних шляхів створення нових біологічно активних сполук є цілеспрямований синтез, який базується на сучасних дослідженнях взаємозв'язку "структура-активність". Природні сполуки, а саме кумарини та амінокислоти, завдяки своєму структурному різноманіттю, дозволяють створити на їх основі ряд нових речовин із широким спектром корисної дії. На *рис. 6.1* наведені лише деякі приклади таких сполук та продемонстровано їх різноманітне застосування.



Приклади сполук, які містять амінокислотний та кумариновий фрагменти, їх застосування

Інтерес до синтезу комбінованих сполук на основі кумаринів шляхом введення в їх структуру фрагментів амінокислот та пептидів постійно збільшується. Синтез таких сполук здійснюють для вивчення взаємного впливу на біологічну активність – посилення або послаблення дії, пролонгованість впливу, та одночасно надає можливості для проведення цілеспрямованої модифікації, що обумовлює розробку нових синтетичних методологій та методик для проведення таких структурних трансформацій. З одного боку, кумарини цікаві не тільки завдяки їх широкому набору фізіологічної дії, але і як молекули з вираженими флуоресцентними властивостями. Так, для кумаринів характерні високі квантові виходи та стабільність, а відносно прості та доступні методи синтезу дозволяють застосовувати їх в якості флуоресцентних зондів (або міток) для амінів, тіолів та кислот [1], [2]. З іншого боку, введення амінокислотного або пептидного фрагменту до кумаринової системи може привести до збільшення гідрофільності або ліпофільності сполук, зменшення або збільшення токсичності, а також до появи додаткових функціональних груп, що може бути успішно застосовано в синтезі більш складних структур.

У цьому розділі узагальнені дані щодо синтетичних підходів для створення похідних кумаринів, які містять у своїй структурі амінокислотний чи пептидний фрагменти. У *підрозділі* 6.1 розглянуті сучасні досягнення щодо отримання кумариніламінокислот. В *підрозділі* 6.2 узагальнені широковживані методи введення амінокислотного та пептидного залишку до кумаринової системи, а саме – амінометилювання за реакцією Маніха, застосування методу симетричних ангідридів та активованих естерів, відповідно.

6.1. Методи отримання кумариніламінокислот

Вперше Г. Кнайтом у 1991 р. [3] здійснений синтез D,L-2-аміно-3-(7-метокси-4-кумарил)пропіонової кислоти **6.3** з виходом 91 % при конденсації 4-бромометил-7-метоксикумарину **6.1** з ацетамідом діетилового естеру малонової кислоти (**6.2**) (*схема* 6.1).

Отримана флуоресцентна амінокислота **6.3** (скорочено – Атр) як альтернатива триптофану була застосована в якості модельної сполуки Ac-*DL*-Amp-NH₂ з інтенсивною флуоресценцією при максимумі збудження 328 нм та максимальною емісією при 392 нм. Інтерес до таких "прихованих" флуоресцентних пептидів з короткою послідовністю амінокислот у флуоресцентному фрагменті обумовлений тим, що такі сполуки корисні для проведення аналізу пептидаз, специфічних для розщеплення зв'язків між амінокислотними залишками. Головною проблемою в проведенні аналізу таких пептидаз є сировина, збагачена триптофаном, який має найсильнішу серед всіх 20 природних амінокислот флуоресценцію – максимум поглинання світла при 280 нм, сольватохромне випромінення в діапазоні 300–350 нм, тому саме "приховані" флуоресцентні пептиди набули практичного застосування для дослідження біофізичних властивостей та взаємодій у білках [4].



У 1998 р. Г. Кнайту вдалось отримати *L*-2-аміно-3-(7-метокси-4-кумарил)пропіонову кислоту **6.5** у вигляді чистого енантіомеру з *ее* 94% при конденсації 4-бромометил-7-метоксикумарину (**6.1**) з гліцинатом (2*R*)-боран-10,2-камфори (**6.4**) [5] (*схема* 6.2).

Флуоресцентна амінокислота **6.5** може бути використана для гасіння флуоресцентних субстратів при дослідженні білків.

Застосовуючи попередню синтетичну методологію, Ф. Беннету вдалось отримати (6,7-диметокси-4-кумарил)аланін (скорочено *Dca*) **6.6** з виходом 86 % [6] (*puc. 6.2*).

Амінокислота **6.6** (*Dca*) є зручним субстратом для пептидного синтезу: вона виявилась стійкою



при обробці отриманого пептиду піперидином та при розщепленні з трифлуорооцтовою кислотою, що дозволило включати її в будь-яке положення пептидної послідовності. В роботі показано, що отримана *Dca* поглинає світло в більш довгохвильовій області (345 нм) порівняно з іншими природними амінокислотами та може знайти застосування в якості внутрішнього зонду в пептидах, амінах, карбонових кислотах та спиртах.



Р. Лебланк зі своєю науковою групою отримав енантіомерно чисті L-2-аміно-3-(7-метокси-4-кумарил)пропіонову кислоту (L-Amp) (**6.10**, R = H) та L-2-аміно-3-(6,7-диметокси-4-кумарил)пропіонову кислоту (L-Adp) (**6.10**, R = MeO) з виходами понад 99.5% ее, при взаємодії 4-бромометилкумаринів **6.7** з бензил-

(2*R*,3*S*)-(-)-6-оксо-2,3-дифеніл-4-морфолін-карбоксилатом (**6.8**) з наступним гідролізом продукту **6.9** (*схема 6.3*) [7, 8].

Для *L*-Adp **6.10** при збудженні світлом з максимумом 335 нм у спектрах поглинання спостерігалась сильна флуоресценція з λ_{max} 420 нм. Також виявилось, що флуоресцентна смуга збігається зі спектрами поглинання широковживаних флуорофорів із 2,4-динітрофенільною групою (Dnp). Отримані результати свідчать про те, що отриманий *L*-Adp може бути використаний як флуорофор-погашувач при проведенні аналізів пептидів.

Розроблений прямий метод отримання оптично чистих флуоресцентних амінокислот на основі кумаринів із доступних вихідних хіральних реагентів за реакцією Пехмана, яка є найпоширенішою в синтетичній органічній хімії для отримання 4-заміщених кумаринів (*схема 6.4*) [9].



R¹ = OH, OMe, OEt; R² = H, OMe, Cl; R³ = H, OH, OMe

Схема 6.4

Конденсація заміщених фенолів 6.11 та β -кетоестеру аспарагінової кислоти 6.12 у присутності метансульфонової кислоти (MsOH) дозволила отримати ряд кумариламінокислот – сполук 6.13. Відзначимо, що отримання продуктів 6.15 на основі глутамінової кислоти 6.14 в даній конденсації потребує застосування захищених амінокислот (*схема 6.4*). Також розроблені методики синтезу амінокислот із захищеною аміногрупою. Були отримані *S*-(та *R*)-Fmoc- **6.17**, *S*-Cbz-**6.18**, *S*-Boc- **6.19** захищені амінокислоти з гарними виходами (*схема 6.5*) [10].



Отримані похідні **6.17–6.19** можуть застосовуватись для синтезу більш складних пептидів з метою проведення біологічних досліджень при вивченні різноманітних клітинних процесів та для специфічного маркування ферментів.

Ще одним прикладом застосування реакції Пехмана є конденсація 3-метоксифенолу (6.20) та *Boc*-захищеного β -кето- γ -аланіну, а також заміщених γ -аміно- β -кетоестерів — прекурсорів 6.21, яка проходила в присутності MsOH та привела до отримання ряду функціоналізованих кумаринів 6.22 (*схема 6.6*) [11]. Вихід кінцевих продуктів був нижчим, порівняно із застосуванням ацетооцтового естеру.



Базуючись на застосуванні такої синтетичної методології, конденсація 3-метоксифенолу **6.20** з (*S*)-1-бензил-6-етил-2-(бензилкарбоніламіно)-4-оксогексан-діоатом **6.23** як β -кетоестером з наступним захистом аміногрупи дозволила отримати *Fmoc*захищену амінокислоту кумарину **6.24** (*схема* 6.7).



Розроблена синтетична методологія отримання L-(7-гідроксикумарин-4-іл)етил гліцину (6.27), в основі якої також лежить конденсація Пехмана. Необхідний β -кетоестер 6.26 був отриманий з комерційно доступної захищеної глутамінової кислоти 6.25 шляхом активації карбоксильної групи за допомогою карбонілдиімідазолу (CDI) з наступною конденсацією зі свіжеприготованим моноетилмалонатом магнію. Конденсація резорцину з отриманим (S)-1-бензил-7-етил-2-(бензилоксикарбоніламіно)-5-оксогептандіоатом 6.26 проходила при каталізі MsOH та супроводжувалась зняттям як бензильної, так і бензилкарбаматної захисних груп (*схема* 6.8) [12, 13].



Отриманий L-(2-(7-гідроксікумарін-4-іл)єтил)гліцин (6.27) – флуоресцентна синтетична амінокислота, також була генетично введена в певні ділянки в білках в живих організмах. Дослідження, проведені в роботі [12] показали, что завдяки чутливості до полярності розчинника та до рH середовища, L-(2-(7-гідроксикумарин-4-іл)єтил)гліцин можна застосовувати в якості зонду для проведення біологічних досліджень як *in vitro*, так і *in vivo*, для моніторингу біомолекулярних взаємодій або конформаційних змін білків.

L-(2-(7-Гідроксикумарін-4-іл)етил)гліцин (6.27) викликає інтерес у вчених, оскільки наявність у структурі фрагменту 7-гідроксикумарину обумовлює високий квантовий вихід флуоресценції та великий Стоксів зсув. Саме завдяки таким флуоресцентним властивостям сполуки цього класу всебічно застосовують для детекції живих клітин, дослідження функціональних білків та їх біологічних процесів [14, 15]. Ще одне застосування отриманої амінокислоти – вивчення динаміки взаємодії білок-білок [16]. Амінокислоту також вводили в пептид для дослідження фосфорилювання та його впливу на флуоресцентні властивості; дослідження показали, що зміна інтенсивності флуоресценції може бути використана для дослідження ступеня фосфорилювання певних амінокислот [17, 18]. L-(2-(7-Гідроксікумарін-4-іл)етил)гліцин використовували для візуалізації субклітинного розташування міченого білка в бактеріях гомологу тубуліну FtsZ *in vivo* [19].

Також розроблена синтетична стратегія, яка б дозволила отримати захищену амінокислоту для проведення наступного пептидного синтезу [13]. Відомо, що застосування *Fmoc*захищеної амінокислоти з вільною фенольною групою в пептидному синтезі супроводжувалось низьким виходом цільового пептиду [20]. Тому захист цільової амінокислоти повинен включати в себе захист фенольної групи – лабільний по відношенню до кислот, а також стандартний *Fmoc*-захист для аміногрупи. Синтетична методологія, розроблена авторами, базується спочатку на застосуванні амінокислотного захисту за допомогою 9-борабіциклононану (9-BBN), що дозволило провести МОМзахист фенольної групи, а наступний кислотний гідроліз у м'яких умовах дозволив отримати вільну амінокислоту **6.28**. *Fmoc*захищена амінокислота **6.29** отримана за стандартних умов з гарним виходом (*схема 6.9*).



На основі отриманої *Fmoc*-захищеної амінокислоти синтезовані флуоресцентні пептиди **6.30-6.32** – аналоги лейцин-енкефаліну (Leu-enkephalin) – ендогенного опіоїдного пептидного нейротрансмітера (*puc. 6.3*) та аналоги HIV-Tat **6.33**, **6.34** – *mpaнс*активізуючого регулюючого білка для HIV-1 (*puc. 6.4*) [13].



Розроблена альтернативна синтетична методологія отримання (7-гідроксикумарин-4-іл)етил гліцину **6.27** [21]. Доступна кумаринілоцтова кислота **6.35** успішно застосована в якості ключової сполуки для отримання спирту з *трет*-бутил-(диметил)силільним захистом фенольної групи (**6.36**), реакція Апеля якого з наступним алкілуванням привела до отримання іміну **6.37**; зняття трьох захисних груп проходило при гідролізі хлороводневою кислотою в одну стадію з отриманням гідрохлориду рацемічної амінокислоти **6.27** у вигляді безбарвної кристалічної сполуки (*схема 6.10*).



Важливість та практична значимість флуоресцентних кумариніл-амінокислот обумовлює інтерес до розробки зручних та ефективних методів їх функціоналізації. Так, розроблена нова синтетична методологія синтезу флуоро- та хлорозаміщених (2-(7-гідроксікумарин-4-іл)етил)гліцинів **6.40** [22]. Синтез кумариніламінокислот було проведено у 5 стадій, із застосуванням у якості вихідної сполуки 4-хлорометилкумаринів **6.38**, які успішно були трансформовані у відповідні фосфонати **6.39** при обробці триетилфосфатом з каталітичною кількістю NaI. Отримані фосфонати **6.39** завдяки обробці NaH та наступній взаємодії з формальдегідом були перетворені на відповідні алкени, наступна обробка яких ацетамідомалонатом (DEAM) у присутності *трет*-бутоксиду калію завершувалась отриманням продукту **6.41**, подальший гідроліз у водному розчині HCl дозволив отримати відповідні амінокислоти **6.40** у рацемічній формі з гарними виходами (*схема 6.11*).



Схема 6.11

Отримані функціоналізовані амінокислоти **6.40** володіють кращими флуоресцентними властивостями та можуть бути використані в якості зондів при дослідженні р*H*-залежних процесів в клітинах, а також як р*H*-чутливі маркери для покращеної доставки ліпосомних лікарських субстанцій [23].

Відомий ще один приклад застосування реакції Пехмана для синтезу кумариламінокислоти, яка містить у своїй структурі бензамідиновий фрагмент з сульфонамідним залишком – сполуки **6.45** [24]. Ключова стадія – синтез вихідної флуоресцентної амінокислоти **6.44** – *N-Boc-L-*(6,7-диметоксифеніл-4-кумарил)аланіну за реакцією Пехмана. Наступні структурні трансформації, які базуються на 5 стадіях, дозволили отримати бажану амінокислоту **6.45** – корисний інструмент для проведення біохімічних досліджень (*схема 6.12*).



Розроблений ефективний метод синтезу енантіомерно чистої амінокислоти на основі фосфокумарину. Ключовою стадією є конденсація Пехмана резорцину з відповідним Fmoc-аміно- β -кетоестером під дією метансульфонової кислоти. Слід зазначити, що реакція проходила при кімнатній температурі зі збереженням хіральності стереоцентру з утворенням як *N*-, так і *C*-захищеної кумариламінокислоти **6.46** (*схема 6.13*). Наступне фосфорилювання проводили в стандартних умовах – обробка діетилхлорофосфатом у присутності діїзопропілетиламіну в хлороформі завершувалась утворенням сполуки **6.47**. Зняття захисної трихлороетильної групи (Тсе) здійснювали, використовуючи 50% оцтову кислоту в ТГФ в присутності активованого цинку, що привело до отримання фосфорильованої кумариламінокислоти **6.48** (рСАР) майже з кількісним виходом (*схема 6.13*) [25].



Синтезована енантіомерно чиста фосфорильована кумариламінокислота **6.48** (рСАР) була введена в структуру пептидів із застосуванням стандартних методів твердофазного пептидного синтезу. Отримані пептиди виявились високочутливими флуорогенними зондами при дослідженні активності тирозинфосфатази в білках [25].

Іншою групою вчених на основі отриманої енантіомерно чистої кислоти **6.49** у декілька стадій синтезована *Fmoc*-захищена амінокислота **6.52**, яка містить у своїй структурі 2-нітробензильну фотолабільну захисну групу, наявність якої полегшує розпізнавання PTP (Protein Tyrosine Phosphatase)-зонду (*схема 6.14*) [26].





Схема 6.14 (закінчення)

Синтез *L*-(7-гідроксикумарин-4-іл)етил гліцинів **6.55** також здійснений, застосовуючи крос-сполучення *о*-метоксиборонових кислот **6.53** з вінілтрифлатом глутамінової кислоти **6.54** при каталізі паладієм (*схема 6.15*) [27]. Розроблений синтетичний метод дозволив отримати набір функціоналізованих кумариніламінокислот **6.55** – люмінісцентних зондів для дослідження біологічних процесів в середовищах зі зниженим р*H*.



6.2. Методи введення амінокислотного та пептидного залишку до кумаринової системи

6.2.1. Реакція Манніха в синтезі амінокислотних похідних кумаринів

Використовуючи реакцію Манніха, в молекулу вводять амінокислотний фрагмент, який містить одночасно аміногрупу та карбоксильну групу, що дозволяє отримувати речовини, розчинні у воді як в катіонній формі, так і в аніонній. Важливо і те, що такі похідні кумаринів проявляють різнопланову біологічну активність. Так, вони є стимуляторами діяльності ЦНС і антагоністами барбітуратів [28], антиоксидантами, протизапальними агентами, інгібіторами ліпоксигенази [29].

Раніше було показано, що амінометилювання за Манніхом 5(6)-гідроксикумаринів проходило незадовільно, а 7-гідроксикумарини досить легко вступали в цю реакцію [30, 31].

В роботах [32, 33] здійснено амінометилювання 7-гідроксикумаринів **6.56** із використанням формальдегіду та амінокислот. Так, *С*-амінометилювання 3,4-заміщених-7-гідроксикумаринів формаліном (1 екв.) та відповідними амінокислотами проходило при тривалому нагріванні в спиртовому розчині (*схема 6.16*).



Схема 6.16

Авторами показана можливість використання як природних, так і синтетичних амінокислот в реакції Манніха – аланіну, β -аланіну, 2-амінобутанової кислоти, валіну, норваліну, лейцину, ізолейцину, норлейціну та фенілаланіну з утворенням відповідних 7-гідрокси-8-(*N*-аміноацил)кумаринів **6.57** з виходами 28–64%.

6.2.2. Метод симетричних ангідридів у синтезі амінокислотних похідних кумаринів

В основі альтернативного методу модифікації кумаринової системи амінокислотами та пептидами лежать підходи, в яких використовується утворення естерного зв'язку між амінокислотами та гідроксильною групою кумаринової системи.



В роботі [33] авторами розроблений препаративний метод синтезу 7-О-аміноацилкумаринів шляхом взаємодії 7-гідроксикумарину **6.58** з симетричними ангідридами *N*-захищених амінокислот (*схема 6.17*). Останні були отримані при взаємодії відповідних *N*-захищених амінокислот (2 екв.) з DCC в абсолютному ТГФ при 0 °C.

Аміноацилювання похідних кумарину **6.58** проводили в абсолютному ТГФ при 0 °С з використанням симетричних ангідридів Вос-захищених амінокислот та каталітичної кількості DMAP. Так, з високими виходами (64–82%) були отримані N^{α} -Вос-захищені 7-*O*-аміноацилкумарини **6.59**, які містили у своїй структурі залишок гліцину, аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, метіоніну, фенілаланіну, α -фенілгліціну. Зняття захисної групи проходило в льодовій оцтовій кислоті при 0 °С при додаванні 3 М розчину HCl з утворенням амінокислотних похідних **6.60** з виходами 65–89%.

Розроблені оптимальні умови для проведення амінокислотної модифікації оксимів спіродигідропіранохромен-2-онів 6.61 [34, 35]. Для ацилювання гідроксильної групи відповідних оксимів здійснювали активацію вільної карбоксильної групи Л-захищених амінокислот з утворенням симетричних ангідридів амінокислот. В якості конденсуючого агенту використовували дициклогексилкарбодиімід (DCC). Амінокислоти були застосовані в двократному надлишку, а саму реакцію проводили в абсолютному діоксані при 0°С. О-Аміноацільні похідні 6.62-6.66, які містять фрагменти DL-амінобутанової, *транс-*4-амінометилциклогексан-4-амінобутанової кислот, L-2-фенілгліціну, карбонової, DL-2-норваліну, L-фенілаланіну, були отримані з виходами 51-81 % при обробці оксимів спіродигідропіранохромен-2-онів 6.61 симетричними ангідридами в присутності каталітичної кількості DMAP (схема 6.18).



Схема 6.18

Також у роботі [35] досліджені методи амінокислотної модифікації гідразону піранокумарину **6.67**, застосовуючи метод симетричних ангідридів. Необхідні ангідриди амінокислот отримували шляхом взаємодії 2 екв. *N*-захищених амінокислот – Вос-L-фенілгліцину та Tos- β -аланіну – із DCC в абсолютному діоксані, наступна взаємодія яких з гідразоном привела до отримання відповідних амінокислотних похідних **6.68** та **6.69** з високими виходами (*схема* 6.19):



6.2.3. Метод активованих естерів в синтезі амінокислотних та пептидних похідних кумаринів

Метод активованих естерів, який полягає в утворенні високореакційноздатних естерних похідних для проведення подальшого амінолізу під дією амінокомпоненти пептидного синтезу, успішно застосовується в синтезі амінокислотних і пептидних похідних кумаринів.

Для активації карбоксильної групи широко застосовують *N*-гідроксисукцинімідні естери – стійкі кристалічні сполуки з високою реакційною здатністю в реакціях амінолізу, які також характеризуються відсутністю рацемізації при їх використанні

[36, 37]. В якості конденсуючого агенту найчастіше застосовують дициклогексилкарбодіімід (DCC).



R = H, Me, *i*-Pr, Pr, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂Ph, Ph, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CH₂NHCONH₂

Схема 6.20

В роботі [33] при конденсації активованих ефірів 3,4-заміщених кумаринів **6.70** та натрієвих солей амінокислот – гліцину, аланіну, валіну, норваліна, лейцину, ізолейцину, норлейціну, метіоніну, фенілаланіну, α-фенілгліціну, цитрулліну, проліну, аспарагіну, 3-амінопропанової, 4-амінобутанової, 6-аміногексанової, *транс*-4-аміно-метилциклогексан-карбонової кислоти – отримані відповідні кумариніламінокіслоти **6.71–6.76** (*схема*





Схема 6.21
Розроблений синтетичний підхід до отримання комбінованих амінокислотних похідних кумаринів – сполуки 6.79-6.81 та 6.84-6.86, що поєднують в одній молекулі 7,8,9,10-тетрагідробензо[с]хромен-6-оновий цикл та фрагменти гліцину, аланіну, валіну, норваліну, лейцину, ізолейцину, норлейціну, метіоніну, фенілаланіну, α -фенілгліціну, цитрулліну, проліну, аспарагіну та 3-амінопропанової, 4-амінобутанової, 6-аміногексанової, транс-4-амінометилциклогексан-карбонових кислот [38] (схема 6.21). Враховуючи цінні властивості природних та синтетичних похідних 7,8,9,10-тетрагідробензо [c] хромен-6-ону – протизапальну [39], антиаллергенну [40], анальгетичну [41], антиконвульсивну [42] та інсектицидну дії [43], стимулювання ЦНС [44] тощо, можна допустити, що поєднання в одній молекулі даної кумаринової системи та амінокислотних фрагментів дозволить отримати модифіковані похідні з новими біологічними властивостями або з посиленням уже відомої активності.



Схема 6.22

Розроблений підхід із використанням методу активованих естерів та діїзопропілкарбодіїміду (DIC) в якості конденсуючого агенту, дозволив отримати ряд амінокислотних похідних фурокумаринів **6.89–6.93**, що містять залишок таких амінокислот, як гліцин, β -аланін, L-аланін, L-валін, DL-норвалін, L-лейцин, L-ізолейцин, DL-норлейцін, L-метіонін, DL-фенілгліцін, L-цитруллін, L-триптофан, L-фенілаланін, DL-2-амінобутанову, 4-амінобутановую, 6-аміногексанову, *транс*-4-амінометилциклогексан-карбонову кислоти, а також транексамову кислоту – синтетичний циклічний аналог лізину (*схема 6.22*) [45, 46].

Результати біологічного скринінгу показали, що 3-(2,3,5-триметил-7-оксо-7*H*-фуро-[3,2-*g*]хромен-6-іл)пропанова кислота **6.94** при дозуванні 1 мг/кг та 10 мг/кг проявила гемостатичну активність, а калійні солі кислоти **6.94** та *N*-[3-(2,3,5-триметил-7-оксо-7*H*-фуро[3,2-*g*]хромен-6-іл)пропаноїл]-*L*-валіну **6.95** виявили імуномодулюючу активність при концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л та $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л (*рис.* 6.5) [47].



Продовжуючи дослідження в області амінокислотної модифікації конденсованих кумаринів, були отримані також похідні дигідропіранокумаринів лінійної будови – сполуки 6.98-6.101 [48] (схема 6.23) та ангулярної будови – сполуки 1.107-1.109 [49] (схема 6.24), до складу яких входять гліцин, В-аланін, L-аланин, L-валін, DL-норвалін, L-лейцин, L-изолейцин, DL-норлейцин, L-метіонін, DL-фенілглицин, L-фенілаланін, DL-4-хлорфенілаланін, L-триптофан, S-метил-L-цистеїн, S-бензил-L-цистеїн, DL-2-амінобутанова, 4-аміно-бутанова, 6-аміно-4-піперидинкарбонова, 4-фенілпіперидин-4-карбогексанова. транс-4-амінометилциклогексанкарбонова кислоти. нова та Таким чином раніше розроблена методика амінокислотної модифікації з використанням методу активованих естерів дозволила розширити ряд амінокислотних похідних піранокумаринів.



Схема 6.24



Одним із цікавих шляхів модифікації кумаринової системи амінокислотами, є використання гідразонів бензопіран-2-онів. Розроблено оптимальні умови амінокислотної модифікації гідразонів спіродигідропіранокумаринів (*схема 6.25*), з використанням методу активованих етерів. Слід зазначити, що в даному випадку проводили активацію вільної карбоксильної групи амінокислот, а в якості амінокомпоненти використовувалися відповідні гідразони **6.107**. *N*-Гідроксисукцинімідні естери амінокислот отримані взаємодією *N*-захищених амінокислот з *N*-гідроксисукцинімідом в присутності DIC. Взаємодія гідразонів спіродигідропіранокумаринів з отриманими активними естерами за кімнатної температури дозволила отримати відповідні *N*-ацилгідразони **6.108–6.112** спіродигідропіранохромен-2-онів з виходами 68–82 % (*схема 6.25*) [35].

Зараз розроблені ефективні та доступні методики проведення хімічної модифікації природних і синтетичних аналогів кумаринів пептидами. Для синтезу пептидних похідних кумаринів можливі наступні альтернативи: кон'югація безпосередньо пептиду до кумаринової системи, а також постадійне нарощування поліпептидного ланцюга до амінокислотної похідної кумарину.



У роботі [50] авторам вдалося успішно ввести в молекулу кумарину фрагменти дипептидів Gly-Gly, Gly-L-Val, Gly-L-Leu, Gly-L-Ile, а також трипептид Gly-Gly-Gly, використовуючи метод активованих естерів та DCC. Пептидні похідні кумаринів 6.114 та 6.115 були отримані з високими виходами (схема 6.26).



Схема 6.26







Схема 6.28

Для постадійного нарощування поліпептидного ланцюга використовували амінокислотні похідні кумаринів з вільною карбоксильною групою, використовуючи метод активованих етерів. Активовані естери отримані взаємодією відповідних кумаринілоцтових кислот з *N*-гідроксисукцинімідом в присутності DIC. Конденсація отриманих активованих естерів з натрієвими солями амінокислот в суміші діоксан: вода (1:1) з подальшим ацидолізом утворених солей дозволила отримати пептидні похідні кумаринів [49]. Розроблена методика була успішно використана для синтезу пептидних похідних не тільки *α*-амінокислот (гліцин, валін, метіонін, лейцин, фенілаланін), але і кумаринів, ацильованих амінокислотами з аміногрупою в іншому положенні щодо карбоксильної групи (*β*-аланін, *y*-аміномасляна кислота і *ε*-амінокапронова кислота) – **6.125–6.127** та **6.129–6.131**, відповідно (*схеми 6.27* та 6.28).



Схема 6.29

Для отримання амідів і блокування вільної карбоксильної групи кумариніламінокислот або кумаринілпептидів був використаний конформаційно ускладнений 10-гідроксидекагідроізохінолін. Гетероциклічна система ізохіноліну та його гідрованих похідних поширена в рослинному світі, входить до складу препаратів багатьох лікарських тощо. Також, похідні 10-гідроксидекагідроізохіноліну застосовували для синтезу Леморану – активного анальгетика, який перевищує дію морфіну. В роботі [51] автори успішно використовували метод активованих естерів, за допомогою якого успішно здійснено блокування вільної карбоксильної групи кумариніламінокіслот або кумаринілпептидів декагідроізохіноліном, що дозволило отримати зображені на схемі 6.29 похідні 6.132-6.135.

В роботі [55] авторам вдалось синтезувати фоточутливі похідні кумаринів **6.140** та **6.142**, які легко проникають через мембрану клітини. Амінокислотну модифікацію кумарину **6.136** проводили з відповідною амінокислотою **6.137**, яка проходила через стадію утворення активованого сукцинімідом естеру, отриманого взаємодією карбоксильної групи кумарину з DCC як конденсуючого агенту та наступною даєю SuOH; цільовий продукт **6.138** отриманий з виходом 87% (*схема 6.30*).

Метод активованих естерів також був успішно використаний [56] для отримання ряду *N*-заміщених амінокислотних естерів кумарину – похідних **6.143** (*рис. 6.6*). Дослідження показали, що ці сполуки мають сильну протимікробну дію.



R = L-Ala, L-Val, L-Leu, L-Phe $Puc. \ 6.6$

В іншій роботі автори використовували амінокумарин в якості флуоресцентної мітки в пептидах. Для поєднання кумаринового фрагменту та пептиду, використовували активований сукцинімідом естер кумарину **6.144** (*схема 6.31*) [57].





Схема 6.31

Також за допомогою методу активованих естерів були отримані амінокислотні похідні кумаринів – продукти **6.147** та **6.149**. Активовані естери отримували шляхом взаємодії кумаринів **6.146** та **6.148** з *N*-гідроксисукцинімідом та 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідом (EDC) в якості конденсуючого агенту в розчині ДМФА (*схема* 6.32) [58].





На основі естеру **6.150** отримали сполуку **6.153**, яка є інгібітором протеаз серину (матриптази-2, тромбіну, трипсину) (*схема* 6.33).



Схема 6.33

Розроблені зручні методи для отримання дипептидних похідних амінокислот, які можуть використовуватися в якості енантіомерно чистих флуоресцентних будівельних блоків для проведення твердофазного пептидного синтезу [52–54]. Двостадійна синтетична процедура дозволила отримати N^{α} - и N^{ε} -кумариніл-*Fmoc*-L-лізини **6.156**, використовуючи *N*-(кумарин-З-ілкарбоніл)сукцинімід **6.154** в якості активованого естеру (*схема 6.34*).



Схема 6.34

Також у роботах [52–54] крім SuOH, був використаний *N*гідроксибензотриазол (HOBt). Реакція проходила у кілька стадій – в присутності солей Cu²⁺ амінокислота утворювала комплекс, який далі реагував з активованим естером кумарину з утворенням продукту **6.158** (*схема 6.35*).



Розроблено метод отримання амінокислотних похідних кумаринів із амінокислотним залишком в 3-му положенні бензопіран-2-онової системи – продукти **6.160** (*схема 6.36*).

Крім того, взаємодія 2 екв. естеру кумарину **6.160**, активованого бензотриазолом, завершувалась утворенням дикумарину **6.161** з виходом 86 % (*puc. 6.7*).



У роботі [59] описані амінокислотні похідні кумаринів, які володіють противірусною автивністю при діареї великої рогатої худоби (ВДВРХ) та ВІЛ-1. Сполуки **6.163** отримували при взаємодії відповідних амінокислот та активованих бензотриазолом естерів **6.162**, а в якості конденсуючого агента використовували дициклогексил-карбодиімід (DCC) (*схема 6.37*).



Схема 6.37

In vitro дослідження показали, що всі отримані сполуки ефективні проти ВДВРХ і ВІЛ-1. До того ж, ці сполуки володіють цитотоксичною дією на Т4-клітини людини з CD4, а метиловий естер **6.163** із залишком триптофану – ефективний проти певних видів лейкемії.

Розроблено метод отримання *N*-заміщених естерів кумаринів з амінокислотами через активацію бензотриазолом у присутності уронієвих солей. Так, реакція *N*-захищеного аміну **6.164** з амінокумарином **6.165** проходила в дві стадії – в розчині ДМФА з диізопропіламіном (DiPEA), гексафторфосфатом бензотриазол тетраетил уронію (HBTU) та *N*-гідроксибензотриазолом (HOBt) та наступним ацидолізом у дихлорометані; продукт **6.166** був отриманий з високим виходом (*cxema 6.38*) [11].



Схема 6.38

1-Гідроксибензотриазол також використовували для отримання активованих естерів кумарину **6.167**. Реакція проходила в присутності DCC в якості конденсуючого агента в розчині ДМФА впродовж двох днів при температурі 0 °C та завершувалась утворенням продуктів **6.168** (*схема* 6.39) [60].





Виявилося, що отримані сполуки 6.168 мають активність проти золотистого стафілококу і стрептококу.

Відомо, що естери кумаринів у якості флуоресцентних міток використовуються не тільки в пептидах, а й в молекулах антибіотиків [61]. Так, заміщені бензотриазоли **6.169** були отримані приєднанням кумарин-3-карбонових кислот до 1*H*-бензотриазолу (BtH) з тіонілхлоридом у дихлорометані при 20 °C. Конденсація сполук **6.169** з амінокислотами проходила в присутності триетиламіну в суміші ацетонітрил-вода при кімнатній температурі та завершувалась утворенням продуктів **6.170** (*схема 40*):



В роботі [62] розглянутий синтез флуоресцентних кон'югатів амінокислот-нейромедіаторів – сполук **6.171** та **6.172**, до складу яких входить кумариновий фрагмент. Основною метою дослідження було вивчення можливості використання флуорофору

в якості флуоресцентної захисної групи в біомолекулах – нейротрансмітерах. У основі реакції – алкілювання відповідних амінокислот хлорозаміщеним кумарином **6.171**, що завершується утворенням цільових продуктів **6.172** та **6.173**, відповідно (*схема 6.41*).

Також у роботі [63] був отриманий ряд амінокислотних похідних кумаринів 6.175а-п (*схема 6.42*); виявилося, що сполуки 6.175І, 6.175m, 6.175n, 6.175c та 6.175h володіють протизапальною та знеболювальною діями. На думку авторів статті, значна протизапальна та анальгетична активності можуть бути пов'язані з наявністю гетероциклічного замісника в кумариновому фрагменті. У результаті вивчення антибактеріальної активності синтезованих речовин проти *Escherichia coli, Bacillus subtilis* та протигрибкової дії проти *Candida albicans, Aspergillus niger in vitro,* показано, було встановлено, що всі сполуки проявили антибактеріальну та протигрибкову дії.





Схема 6.44

Фоточутливий аміноестер кумарину – продукт **6.178** було утворено з відповідного естеру **6.176** при конденсації *N-Fmoc*-захищеної амінокислоти в присутності трифлуорооцтової кислоти в дихлорометані (*схема 6.43*) [64].

Розроблений новий твердофазний метод синтезу пептидів **6.180**, до складу яких входить кумариновий фрагмент (*схе-ма* 6.44). Реакція проходила з пептидним комплексом Ru²⁺ **6.179** у присутності гексафторофосфату бензотриазол-1-іл-окситрипіролідинофосфонію (РуВОР) в піридині (*схема* 6.44) [65].

Таким чином, функціоналізовані похідні кумаринів завдяки своєму структурному різноманіттю знайшли широкого застосування в синтезі амінокислотних та пептидних похідних бензопіран-2-онів із широким спектром біологічних властивостей.

Література до розділу б

- 1. Wendt H., Berger C., Baici A., et al. Biochemistry. 1995. 34. 4097.
- 2. Wolf J. H., Korf J. J. Pharm. Biomed. Anal. 1992. 11. 99.
- 3. Knight G.C. Biochem. J. 1991. 274. 45.
- Knight G.C., Willenbrock F., Murphy G. Federal Eur. Biochem. Soc. 1992. 296(3). 263.
- 5. Knight G.C., Lett. Pept. Sci. 1998. 5. 1.
- Bennet F.A., Barlow D.J., Dodoo A.N.O., *et al. Tetrahedron Lett.* 1997. 38(42). 7449.
- 7. Kele P., Shui G., Huo Q. Leblanc R.M. Tetrahedron. Assym. 2000. 1.1 4959.
- 8. Shui G., Kele P., Orbulescu J., Huo Q., Leblanc R.M. Lett. Pept. Sci. 2002. 8. 47.
- 9. Brun M.P., Bischoff L., Garbay C. Angew. Chem. Int. Ed. 2004. 43. 3432.
 - 10. Schumacher D., Lemke O., Helma J., et al. Chem. Sci. 2017. 8. 3471.
 - 11. Bandyopadhyay A., Gopi H.N. Org. Biomol. Chem. 2011. 8089.
 - 12. Wang J., Xie J., Schultz P. J. Am. Chem. Soc. 2006. 128. 8738.
 - Koopmans T., Haren M., Ufford L.Q., *et al. Bioorg. Med. Chem.* 2013. 21. 553.

- Ugwumba I. N., Ozawa K., Xu Z.-Q., et al. J. Am. Chem. Soc. 2011. 133. 326.
- 15. Ho D., Lugo M., Lomize A.L., et al. Biochemistry. 2011. 50. 4830.
- Saraogi I., Zhang D., Chandrasekaran S., Shan S. J. Am. Chem. Soc. 2011. 133. 14936.
- Lacey V.K., Parrish A.R., Han S., et al. Angew. Chem., Int. Ed. 2011. 50. 8692.
- 18. Li S., ChemBioChem. 2011. 12. 2729.
- Charbon G., Brustad E., Scott K.A., *et al. ChemBioChem.* 2011. *12*. 1818.
- Goncalves V., Gautier B., Coric P., et al. J. Med. Chem. 2007. 50. 5135.
- 21. Braun M., Dittrich T. Beilstein J. Org. Chem. 2010. 6. 69.
- 22. Xu X., Hu X., Wang J. Beilstein J. Org. Chem. 2013. 9. 254.
- 23. Reja R.M., Khan M., Singh S.K., et al. Nanoscale. 2016. 8. 5139.
- 24. Haubler D., Gutschow M. Heteroatom Chem. 2015. 26(5). 367.
- 25. Mirta S., Barrios A.M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. 15. 5142.
- 26. Ge J., Li L., Yao Sh.Q. Chem. Commun. 2011. 47. 10939.
- 27. Moodie L.W.K., Chammaa S., Kindahl T., Hedberg Ch. Org. Lett. 2019. 19. 2797.
- 28. Robinson D.S., MacDonald M.G. J. Pharm. Exp. Ther. 1966. 153. 250.
- Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D.J. J. Med. Chem. 2005. 48(20). 6400.
- 30. Desai R.B. J. Org. Chem. 1961. 26(12). 5251.
- 31. Da Re P. J. Med. Chem. 1964. 7(2). 162.
- 32. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Шилин С.В., Хиля В.П. Химия природн. соедин. 2000. 5. 383.
- Garazd M.M., Garazd Ya. L., Shilin S.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Comp. 2002. 5. 416.
- 34. Веселовская М.В., Гаразд М.М., Огороднийчук А.С. и др. Химия гетероцикл. соедин. 2008. 2. 208.
- 35. Москвина В.С., Гаразд Я.Л., Гаразд М.М., Хиля В.П. *Журн. Орг. Фарм. Хімії.* **2010**. 8. 64.
- Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M. J. Am. Chem. Soc. 1964. 86(9). 1839.
- Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M. J. Am. Chem. Soc. 1963. 85(19). 3039.

- Veselovskaya M.V., Shilin S.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Comp. 2012. 48(5). 757.
- Andrievskii A.M., Gorelik M.V., Avidon S.V., et al. PCT Int. Appl. WO 90 07,479. 1990. Chem. Abstr. 1990. 113. 211867c.
- 40. Patent Ital. 598,913. 1959. Chem. Abstr. 1963. 59. 10057g.
- 41. Griffith R.C., African S. Patent ZA 84 04,344. **1985**. *Chem. Abstr.* **1986**. *104*. 34005m.
- 42. Schlecker R., Schmidt P., Thieme P.C., *et al.* Patent Ger. Offen. DE 3,243,158. **1982**. *Chem. Abstr.* **1984**. *101*. 90767m.
- 43. Bolger J.W. Patent US 3,325,489. **1967**. *Chem. Abstr.* **1968**. 68. 68886c.
- 44. Chatterjee S.S., Noeldner M., Hauer H. Patent Ger. Offen. DE 4,111,861. **1992**. *Chem. Abstr.* **1993**. *118*. 124397j.
- 45. Веселовська М.В., Гаразд М.М., Хиля В.П. Журн. Орган. Фармац. Хімії. 2004. 4(8). 54.
- 46. Веселовская М.В., Шилин С.В., Гаразд М.М., Хиля В.П. Химия природн. Соедин. 2003. 2. 132.
- 47. Веселовская М.В. Диссертация: Модификация 3,4(6,7)(7,8)замещенных кумаринов аминокислотами и пептидами, Киев, 2011.
- 48. Veselovskaya M.V., Garazd Ya.L., Garazd M.M., Ogorodniichuk A.S. Chem. Nat. Comp. 2009. 45(2). 169.
- 49. Веселовская М.В., Огороднийчук А.С., Гаразд М.М., Гаразд Я.Л. Химия природн. соедин. 2005. 5. 422.
- Shilin S.V., Garazd M.M., Khilya V.P. Chem. Nat. Comp. 2008. 44(3). 301.
- 51. Веселовская М.В., Шилин С.В., Хиля В.П. Вестн. КНУ Т. Шевченка. Химия. 2013. 1. 62.
- Katritzky A.R., Narindoshvili T., Angrish P. Synthesis 2008. 13. 2013.
- 53. Katritzky A.R., Yoshioka M., Narindoshvili T., et al. Org. Biomol. Chem. 2008. 6. 4582.
- Katritzky A.R., Cusido J., Narindoshvili T. *Bioconjugate Chem.* 2008. 19. 1471.
- 55. Orange C., Specht A., Puliti D., et al. Chem. Commun. 2008. 1217.
- 56. El-Naggar A.M., Ahmed F.S.M., Abd El-Salam A.M., et al. J. Heterocyclic Chem. 1981. 18. 1203.

- 57. Khalfan H., Abuknesha R., Rand-Weaver M., et al. Histochemical J. 1986. 18. 497.
- 58. Gütschow M., Häußler D. Synthesis. 2016. 48. 245.
- Al-Masoudi N.A., Al-Masoudi I.A., Ali A.I.I., et al. Acta Pharm. 2006. 56. 175.
- 60. Al-Dawaf R.A., Saour K.Y. Iraqi J Pharm Sci. 2012. 21(2). 1.
- 61. Tiwari A.D., Panda S.S., Asiri A.M., et al. Synthesis. 2014. 46. 2430.
- Fernandes M.J.G., Goncalves M.S.T., Costa S.P.F. *Tetrahedron* 2008. 64. 11175.
- 63. Sandhya B., Giles D., Vinod M., et al. Eur. J. Med. Chem. 2011. 46. 4696.
- 64. Hagen V., Dekowski B., Kotzur N., et al. Chem. Eur. J. 2008. 14. 1621.
- 65. Heinze K., Hempel K. Chem. Eur. J. 2009. 15. 1346.

with the contraction with the contraction of the co

Розділ 7 АМІНОКИСЛОТНІ ПОХІДНІ ІЗОКУМАРИНІВ ТА 3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИНІВ

Ізокумарини (1*H*-ізохромен-1-они), модифіковані амінокислотними залишками, представлені більшою мірою синтетичними, ніж природними речовинами; хоча і тих, і інших відомо порівняно небагато. Власне тому поки що не можна встановити загальні тенденції у використанні таких похідних; хоча за попередніми даними сподівання знайти серед них нові біоактивні сполуки або барвники цілком виправдані.

На противагу цьому, амінокислотні кон'югати 3,4-дигідроізокумаринів (ізохроман-1-онів) є досить відомими. Ця група сполук цікава насамперед тим, що деякі її представники – вельми важливі метаболіти (переважно грибкових мікроорганізмів) [1]. У зв'язку з цим у хімічній літературі можна знайти числені приклади синтезу таких природних сполук і їх аналогів близької структури. З іншого боку, оскільки модифікація шляхом введення амінокислотного фрагмента – популярний прийом при створенні нових молекул, які володіють рядом корисних властивостей (розчинність, біодоступність тощо), деякі з синтезованих амінокислотних похідних 3,4-дигідроізокумаринів не мають природних аналогів.

7.1. Амінокислотні похідні ізокумаринів

Загалом, найчастіше для одержання кон'югатів ізокумаринів з амінокислотами використовують звичайні для пептидного синтезу реакції функціональних груп. Так, за допомогою методу активованих *N*-гідроксисукцинімідних естерів на основі кислот **7.1** були отримані похідні **7.2**, в яких NH₂-група амінокислот зв'язана з 3-(оксифеніл)ізокумаринами через оксиоцтовий лінкер (*схема 7.1*) [2, 3]. Синтез проводився одноколбовим методом, без виділення проміжних естерів **5.3**, завершення утворення яких контролювалось за допомогою ТШХ. Цікаво, що для перетворення на активовані естери арилоксиоцтових кислот, що містять замісник в *орто*-положенні до оксиоцтового лінкеру (рівнозначно, ізокумариновий цикл або метильну групу), знадобилося кілька діб; тоді як конверсія позбавлених просторових утруднень кислот відбувалася за 2–3 години. Подальша взаємодія активованих естерів **7.3** з амінокислотами проходить за кілька годин, незалежно від характеру та розташування замісників у бензольному кільці. Наведені на *схемі* 7.1 похідні **7.2** природних α -амінокислот (а також β -аланіну) були отримані, за рідкісними винятками, з досить високими виходами (>60%).



Для встановлення абсолютної конфігурації хірального центру природного танніну 7.4, який носить назву Баланофотаннін D, був застосований метод метилових естерів фенілгліцину (*cxeма* 7.2) [4]. Почергово проведені метилювання та лужний гідроліз викликали розщеплення вихідного танніну з утворенням трициклічної конденсованої похідної 7.5 з вільною карбоксильною групою. Остання була перетворена на активований 1*N*-гідроксибензотриазольний естер, який без виділення був переведений в аміди (*R*)- та (*S*)-фенілгліцину. Порівняння спектрів ЯМР двох діастереомерів дозволило визначити конфігурацію позначеного на схемі асиметричного центру як (*S*).



Схема 7.3

У більшості наведених в даному розділі похідних амінокислотний залишок приєднаний (частіше за допомогою лінкеру) до ізокумарину через аміногрупу. Рідше зустрічаються похідні за карбоксильною групою амінокислот, такі, наприклад, як наведені на схемі 7.3 естери 7.6 [5], отримані на основі Цитогеніну (7.7). Спочатку для цієї природної речовини була встановлена імуномодулююча протипухлинна активність; пізніше було з'ясовано, що Цитогенін має також протизапальні властивості та може бути використаний при лікуванні артриту. Проте мала стабільність цієї сполуки в біологічних середовищах виявилась суттєвою перешкодою для її використання; тому в роботі [5] були проведені різні модифікації Цитогеніну з метою пошуку більш стабільних його форм. Зокрема, для одержання амінокислотних естерів 7.7 (які, на жаль, виявились найменш стійкими модифікатами) Цитогенін було перетворено на хлоропохідну 7.8, що взаємодіяла з N-Вос-захищеними амінокислотами (валін, лізин) у присутності поташу (схема 7.3).

Поліфункціональна сполука **7.9** – поєднання 3-аміно-4-арилізокумарину, сечовини та етилового естеру гліцину – була синтезована через стадію ізоціанату **7.10** з метою створення нових препаратів для лікування атеросклерозу (*схема 7.4*) [6].



Рециклізацією 3-тіофталідів 7.11 під дією ізонітрилів в присутності сильної кислоти Льюїса – ТіСl₄ – були синтезовані 3-аміно-4-тіоізокумарини, зокрема сполука 7.12 з фрагментом

метилового естеру гліцину (*схема* 7.5) [7]; це перетворення розглядається як реакція тіо-Пассеріні.



Хлоровмісний ізокумарин з хіноновим фрагментом ТМС-264 (сполука **7.13**, *схема* **7**.6) – грибковий метаболіт, що володіє високою цитотоксичністю, а ймовірний механізм його дії полягає у заміщенні рухливого атома Хлору тіольними групами пептидів. Для підтвердження цього у роботі [8] в умовах близьких до фізіологічних були синтезовані кон'югати із фрагментом глутатіону (наприклад, сполука **7.14**, *схема* **7**.6) та іншими більш складними пептидами.



Шляхом ацилювання хлорангідридами ізокумарин-3(4)-карбонових кислот аміногрупи у складі природних та модифікованих β -лактамів ряду цефалоспоринів і пеніцилінів були отримані речовини, які *in vitro* виявили антибіотичну активність [9]. Разом із іншими продуктами, було отримано похідні фенілгліцину **7.15** (*схема* 7.7) – з вільною карбоксильною групою у фрагменті пеніциліну, а також у формі відповідної натрієвої солі та метилового естеру (метилюванням кислоти діазометаном).



Під час розробки нових ампіцилінових протоліків (*схема* 7.8), було отримано продукт алкілювання 4-бромометильною похідною ізокумарину модифікованого амінокислотою пеніциліну [10]. Вихідну бромопохідну **7.16** було синтезовано дією NBS на ізокумарин **7.17**. Виявилось, що ізокумариновий фрагмент, порівняно з деякими іншими оксиалільними залишками, надає подібним структурам більшу стійкість до гідролізу. В умовах кислого гідролізу (суміш ацетонітрилу і соляної кислоти) азометинів **7.18** (*схема* 7.8) до відповідних амінів, β -лактам і амідний зв'язок виявились стійкими.



Схема 7.8

Цікаві конденсовані гетероциклічні системи, зокрема сполука **7.19** з фрагментом етилового естеру гліцину (*схема* 7.9) [11, 12] були отримані у трикомпонентній реакції між *орто*формілбензойною кислотою, ізонітрилом на основі гліцину та малонодинітрилом.



Схема 7.9

У результаті конденсації активованих вінілових естерів з метиленактивними карбонільними сполуками та їхніми вінілогами були отримані барвники – З-заміщені 4-гідроксиізокумарини, де фрагмент гліцину був включений у тіазолідиндіоновий цикл [13]; декілька прикладів – сполуки 7.20 та 7.21 – показані на *схемі 7.10*. Згодом деякі з цих сполук було використано для синтезу гетероциклічних бетаїнових структур на зразок речовини 7.22 (*схема 7.10*) [14].



Схема 7.10





Один із небагатьох прикладів амінокислотних сульфамідів з фрагментом ізокумарину (сполука **7.23**, *схема* **7.11**) описано в роботі [15], яка присвячена вивченню фотодимеризації ізокумаринів у кристалах.



Схема 7.11

Ацилюванням аміногрупи ізокумарину 7.24 хлороангідридами *N*-тозиламінокислот були отримані амінокислотні похідні 7.25 (*схема 7.12*). РСА їх комплексів з деякими ферментами показав, що амінокислотний залишок у похідній фенілаланіну відіграє важливу роль в інгібуванні активних центрів досліджуваних ферментів [16].



Проаналізувавши дані, представлені в цьому підрозділі, можна зробити висновок, що, не зважаючи на наявні можливості для амінокислотної модифікації ізокумаринового фрагменту, досліджень за цією тематикою досі порівняно небагато. Метою більшості робіт був синтез нових біологічно активних речовин, а також моделювання та вивчення деяких біологічних процесів, і позитивні результати дозволяють сподіватися на розвиток даної галузі в майбутньому.

7.2. Амінокислотні похідні 3,4-дигідроізокумаринів

Різноманіття амінокислотних похідних ізокумаринового ряду забезпечується головним чином за рахунок речовин природного походження і саме із 3,4-дигідроізокумариновим фрагментом. У цьому полягає головна відмінність ізокумаринової групи від кумаринів, амінокислотні похідні яких переважно мають синтетичне походження, і серед них сполуки з насиченим C(3)-C(4) зв'язком є вкрай рідкісними.

7.2.1. Синтез амінокислотних похідних 3,4-дигідроізокумаринів природного походження

У цьому підрозділі увага буде приділена двом найбільш численним групам природних 3,4-дигідроізокумаринів – охратоксинам і амікумацинам. Дослідження шляхів біогенезу та метаболізму представників даних класів є вельми важливими та актуальними, що і визначає значний інтерес до методів синтетичного одержання охратоксинів і амікумацинів, як ідентичних природним, так і їх штучних аналогів.

7.2.1.1. Група Охратоксину

Відомі на сьогоднішній день природні сполуки, що відносяться до охратоксинів (*puc. 7.1*), є амідами *L*-фенілаланіну та заміщеної 3,4-дигідроізокумарин-7-карбонової кислоти. Найвідомішим представником цієї групи природних 3,4-дигідроізокумаринів є Охратоксин А (ОТА) [17–19] – надзвичайно токсична сполука, яка продукується грибковими мікроорганізмами, що вражають багато видів харчових продуктів (хліб, вино, каву тощо). Активні дослідження цього мікотоксину переконливо продемонстрували, що навіть у низьких концентраціях ОТА виявляє властивості сильного канцерогену [20], мутагену; також даній речовині притаманні тератогенний ефект і здатність вражати мозок ссавців [21].





Висока токсичність і поширеність ОТА робить необхідним його точне визначення і більш детальне вивчення його руйнівної дії на живі організми; тому розроблено ряд методів синтезу цієї сполуки з можливістю варіації базової структури.

Перший синтез ОТА, у вигляді суміші діастереомерів (а також Охратоксину В) [22] був проведений науковою групою, яка запропонувала структуру даної сполуки [23], у якості доказу правильності припущення. Для формування ізокумаринового фрагмента було використано окиснення ізохроману **7.26**, отриманого шляхом хлорометилювання (*схема 7.13*); а для створення амідного зв'язку з метиловим естером фенілаланіну було випробувано кілька варіантів: перетворення 8-гідрокси-3-метил-5-хлоро-3,4-дигідроізокумарин-7-карбонової кислоти (ОТ α) на хлороангідрид, азидний метод, застосування DCC як конденсуючого агента, а також метод активованих *пара*-нітрофенілових естерів.



Група, що працювала паралельно, завершила синтез ОТА й опубліковала свої результати на кілька років пізніше. Головні відмінності запропонованої ними в роботі [24] синтетичної схе-

ми від попередньої полягають у використанні для створення заміщеного ізокумаринового циклу інданону 7.27 замість ізохроману (*схема* 7.14). Для приєднання амінокислотного залишку до рацемічної 8-гідрокси-3-метил-5-хлор-3,4-дигідроізокумарин-7-карбонової кислоти (ОТ α) спочатку був використаний вільний *L*-фенілаланін та випробуваний азидний метод, який дав посередній результат. Більш ефективним виявилось застосування *трет*-бутилового естеру *L*-фенілаланіну і EEDQ у якості конденсуючого агента. Після видалення захисної *трет*-бутильної групи суміш двох діастереомерних форм ОТА була розділена на складові шляхом багаторазового хроматографування.



Авторами публікації [25] для створення амідного фрагменту ОТА було використано BtOH (*схема 7.15*).



Схема 7.15



Схема 7.15 (закінчення)

Після зняття *трет*-бутильного захисту з карбоксильної групи ОТА (*схема 7.15*) два діастереомери – ідентичний природному ОТА і його ізомер ОТА' – були розділені хроматографічно.

В роботі [26] представлений синтез не лише ОТА (*схема* 7.16), а і його аналогів з іншими амінокислотними залишками.



Схема 7.16

Утворення амідного зв'язку між NH₂-групою *трет*-бутилового естеру амінокислоти і СООН-групою рацемічної ОТа (*схема 7.16*), як і у попередньому прикладі, відбувалося через стадію активованого 1*N*-гідроксибензотриазольного естеру одноколбовим методом. Зняття *трет*-бутильного захисту з карбоксильної групи амінокислотних похідних **7.28** було проведено в умовах, аналогічних запропонованим у попередній роботі [25], і розділення на окремі діастереомери також було здійснено на стадії похідних із вільною карбоксильною групою. У розрахунку з вихідної кислоти ОТа, сумарні виходи двох діастереомерів становили від 62 до 82 %, що можна вважати відмінним результатом.

Дейтерований ОТА (структура **7.29**, *рис.* 7.2) був синтезований для дослідження шляхів метаболізму ОТА [27]. При розробці методу синтезу міченої сполуки **7.29** автори [27] базувалися на раніше запропонованій схемі [25], що виходить з естеру



дикарбонової кислоти **7.30** (*схема 7.17*, виділено сполуку, яку в роботі [27] було замінено її дейтерованим аналогом). На першій стадії було проведено замикання ізохроманону **7.31**, який потім піддавали хлоруванню за активним положенням 5. Отримана в результаті лужного гідролізу етилового естеру рацемічна ОТ α була перетворена на хлороангідрид, який, в свою чергу, реагував з *трет*-бутиловим естером фенілаланіну; а після гідролізу *трет*-бутильного фрагменту діастереомери ОТА та ОТА' були розділені (*схема 7.17*).




Схема 7.17 (закінчення)

У деяких дослідженнях НАТU позиціонується як оптимальний конденсуючий агент для реакції ОТ α та метилового естеру фенілаланіну [28] (*схема* 7.18), його використання дозволило суттєво підвищити вихід амінокислотної похідної, порівняно з DCC або тіонілхлоридом.



Гідроліз естерної групи амінокислотного фрагмента (*cxeма* 7.18) був проведений у лужному середовищі. Але необхідно уточнити, що після обробки лугом для виділення цільового 3,4-дигідроізокумарину недостатньо простого підкислення: лужному гідролізу піддається також лактоновий цикл, зворотнє замикання якого в кислому середовищі потребує деякого часу. У зазначеній роботі було отримано всі 4 стереоізомери ОТА, а потім було проведено порівняння їх цитотоксичності. Було встановлено, що обернення конфігурації С-3 ізохроманової системи викликає лише несуттєве зменшення токсичності, у той час як зміна конфігурації фенілаланіну з L на D призводить до падіння токсичності приблизно в 10 разів.

У роботі [29] амідний фрагмент було синтезовано шляхом перетворення (дією SOCl₂) карбоксильної групи ОТ α на хлоро ангідрид, який потім реагував з метиловим естером фенілаланіну. Гідроліз естерної групи сполуки **7.32** в лужному середовищі (*схема 7.19*) дозволив отримати ОТА; аналогічним чином відбувався гідроліз 8-*O*-метильної похідної **7.33**, отриманої при обробці ОТА діазометаном у розчині метанолу.



Варто уточнити, що в одній із перших синтетичних робіт, присвяченій хімії речовин групи охратоксинів, вказується, що при дії діазометану відбувається метилювання і карбоксильного, і фенольного фрагментів ОТА, а при дії діазоетану було отримано естер лише за СООН-групою, а фенольна група залишилась вільною [23]; і таким чином було доведено будову Охратоксину С та характер його взаємозв'язку з ОТА.

У роботі [30] утворення амідного зв'язку між NH₂-групою *трет*-бутилового естеру *L*-фенілаланіну і СООН-групою рацемічної кислоти **7.34** було здійснено через стадію активованого *N*-гідроксибензотриазольного естеру одноколбовим методом (*схема* 7.20). Після гідролізу в кислому середовищі *трет*-бутильної естерної групи Охратоксин В було отримано у вигляді суміші двох діастереомерів.



Розробкою [30] було запатентовано синтез не лише Охратоксину В, а і його аналогів із варіацією амінокислотного фрагмента (гліцин, фенілгліцин, аспарагінова кислота, лізин, лейцин); для деяких із отриманих похідних була показана протиракова активність.

У повному синтезі Охратоксину В (*схема* 7.21) [31] було використано прийоми, близькі до розроблених для ОТА. Так, одержання головного прекурсору – кислоти **7.34** – провадили за процедурою, близькою до наведеної на *схемі* 7.17. Ключова стадія – утворення амідного зв'язку – проходила з використанням ВtOH, але за участю DCC як конденсуючого агента (порівняти зі *схемами* 7.15, 7.16, 7.20). Гідроліз естерного фрагменту проходив у лужному середовищі, й Охратоксин В було отримано у вигляді суміші двох діастереомерів (*схема* 7.21).



У дослідженні [32] для утворення амідного фрагменту ОТА було використано *трет*-бутиловий естер *L*-фенілаланіну та систему EDQ / BtOH, а також була задіяна оптично чиста ОТа відповідної природному ОТА конфігурації. Зняття *трет*-бутильного захисту з карбоксильної групи амінокислотного фрагменту відбувається з практично кількісним виходом (*схема* 7.22). Ця робота цікава тим, що використовує оригінальний спосіб синтезу ОТа: за основу було взято оптично чистий *O*-метилмеллеїн 7.35, отриманий шляхом енантіоселективного гідрування 3-метил-8-метоксиїзокумарину на хіральних рутенієвих каталізаторах. Далі ізохроманон 7.35 піддавався хлоруванню, деметилюванню, а також формілюванню з подальшим окисненням формільної групи в карбоксильну.



Схема 7.22

Синтез дифенолу групи охратоксину (в літературі позначасться як ОТНQ) [33] розпочинався з симетричного діаміду **7.36** (*схема 7.23*). Принцип побудови 3,4-дигідроізокумаринової системи **7.37** був аналогічним тим, що використовувались у синтезі ОТА та Охратоксину В (див. вище на *схемах 7.17* та *7.21*, відповідно). Найбільш тривалою (близько 6 діб) була стадія гідролізу метоксигруп; а утворення амідного зв'язку відбувалося при дії DPPA. Останню стадію – гідроліз *трет*-бутильної естерної групи – було проведено шляхом довготривалої витримки в розчині HCl в сухому діоксані.



Схема /.23

Автори роботи [34] запропоновали напівсинтетичний метод одержання тирозинових аналогів Охратоксинів А та С, які були названі, відповідно, Охратоксин T_A та T_C . За цією методикою вилучений із природної сировини ОТА піддавали гідролізу, отримуючи таким чином кислоту ОТ α , що, у свою чергу, реагувала з етиловим естером тирозину у присутності EEDQ (*схема 7.24*).



ОТА та його аналоги досить стійкі для проведення різноманітних модифікацій за участю їх реакційноздатних фрагментів. Наприклад, ОТА було перетворено спочатку на активований *N*-гідроксисукцинімідний естер (*схема* 7.25), після чого – на відповідний етиламід **7.38** [29].



Іще один варіант модифікації ОТА полягав у приєднанні в умовах міжфазного каталізу фрагмента тетраацетил-β-Dглюкози через естерний зв'язок з карбоксильною групою (*схема* 7.26) [35]. Дослідників зацікавили глікозидні похідні мікотоксинів, оскільки вони можуть проявляти не менш негативний ефект, ніж їх аглікони, діючи як "приховані" токсини.



Тими ж авторами [35] було встановлено, що внаслідок реакції ОТА з 1-хлоротетрабензил- α -D-глюкопіранозою утворюється як α -, так і β -глюкозид (*схема 7.27*) у співвідношенні приблизно 1 : 1.



Шляхом галогенування 5-го положення Охратоксину В були отримані бромо- та йодоаналоги ОТА (відповідно, сполуки **7.39** і **7.40** на *схемі* 7.28) [36].





Карбоксильна група йодовмісної похідної **7.40** в подальшому зазнавала естерифікації в системі метиловий спирт – тіонілхлорид, і це перетворення не зачіпало інші активні фрагменти молекули (*схема* 7.29) [36].



У літературі знаходимо ще декілька методик перетворення карбоксильної групи ОТА на естерну: так, метиловий естер був отриманий в метиловому спирті з додаванням HCl (25 °C, 24 год) [17, 23], аналогічним чином була проведена естерифікація 4-гідроксипохідної ОТА [37]; також відповідний метиловий естер був зареєстрований при обробці екстракту, що містив ОТА, сумішшю BF₃ – метиловий спирт [38].

За високих температур може відбуватися обернення конфігурації амінокислотного фрагменту ОТА (*схема* 7.30): 42 % відповідного ізомеру було виявлено після термообробки в режимі обсмаження зерен кави [39]. У відновлювальному середовищі було зафіксовано перетворення ОТА на Охратоксин В: це було реалізовано в присутності паладієвого каталізатора та відновника – форміату амонію (*схема* 7.30) [40].



Охратоксин В

Схема 7.30

При моделюванні поведінки ОТА в біологічному середовищі також було зареєстровано його перетворення на Охратоксин В (*схема* 7.31) [33, 41]. В анаеробних умовах (азотна атмосфера) відбувається заміщення атома Хлору в положенні 5 ОТА на гідроксильну групу (*схема* 7.31); тей же біфенол ОТНО було виявлено при окисненні ОТА киснем повітря та подальшій обробці отриманого хінону аскорбатом натрію [41]. Передбачається, що, поглинаючи квант світла, ОТА переходить в активний стан, який і підається наведеним на *схемі* 7.31 перетворенням, в тому числі тим, що зачіпають ДНК. Дані, які наведено в роботі [41] дозволяють вважати однією з причин канцерогенності ОТА його активацію внаслідок опромінення ультрафіолетом.



Схема 7.32

За схожих умов, наближених до фізіологічних, може відбуватися заміщення рухливого атома Хлору ОТА нуклеофільними складовими біологічних систем, наприклад, цистеїном [42]. Окрім продукту заміщення (сполука **7.41**, *схема* **7.32**) у реакційній суміші також були виявлені численні продукти його вторинної трансформації.

Аналогічно відбувається зв'язування ОТА з меркаптогрупою глутатіону (*схема* 7.33) [43, 44]; подібним чином поводить себе також бромопохідна **7.39**. На додачу, було доведено здатність ОТА та сполуки **7.39** реагувати з нуклеозидами (*схема* 7.33) [43] та з нуклеотидами [45].



Схема 7.33

Дифенол ОТНО у реакціях з нуклеофілами у водному середовищі при опроміненні завдяки присутності окисника (кисню повітря) поводить себе інакше, дозволяючи отримати, хоч і в невеликих кількостях, продукти приєднання за положенням б 3,4-дигідроізокумаринового циклу *S*-нуклеофілів – цистеїну (*схема 7.34*) [42] або глутатіону [44].



У процесі термічної обробки харчових продуктів (наприклад, обсмаження зерен кави) може відбуватися утворення естерного зв'язку між карбоксильною групою ОТА та гідроксильними групами целюлози, що було доведено авторами роботи [46] за допомогою модельного експерименту (*схема* 7.35).



Речовини групи охратоксинів є прекрасним прикладом дуже тонкого взаємозв'язку структура – активність: Охратоксини В та С, на відміну від ОТА, практично не токсичні.

7.2.1.2. Група Амікумацину

Природні 3-заміщені 3,4-дигідроізокумарини, які належать до групи амінокумацинів (АІ-77), є вельми цікавими поліфункціональними похідними. З одного боку, молекула містить фрагмент аміду дезоксиаміноальдарової кислоти; проте характерна особливість амікумацинів все ж полягає в тому, що в біогенезі таких молекул фігурує лейцин [47], атом Карбону карбоксильної групи якого у відновленій формі включений в ізохроманонову систему (*схема 7.36*, виділено фрагмент лейцину).



Схема 7.36

Активні дослідження різних амікумацинів, з моменту їх знаходження в природі і до нашого часу, мають своєю перщопричиною комплекс надзвичайно корисних, в першу чергу для медичної хімії, властивостей, серед яких найважливішими є антибіотична та противоракова активність [48, 49], а також можливість використовувати амікумацини при лікуванні виразки шлунка [49]. Домінуючим продуктом біогенезу в живій природі (*схема 7.36*) є Амікумацин A (AI-77-A), який утворюється з неактивного "pro-drug" преамікумацину; інші (Амікумацин В та C) – метаболіти AI-77-A, у менших кількостях присутні також їх *N*-ацетильовані форми [50]. Деякі роботи в галузі біотехнології направлені на створення рентабельної процедури культивування мікроорганізмів, які продукують амікумацини та вилучення вказаних речовин із природної сировини [51]. У цьому підрозділі ми розглянемо синтетичні методи отримання похідних групи амікумацинів. Цікаво, що в багатьох із запропонованих синтетичних схем синтезу амікумацинів і споріднених їм сполук, по аналогії з основним шляхом біосинтезу, задіяні реагенти, отримані на основі природного L-лейцину.

Вперше докази будови та взаємні перетворення Амікумацинів А, В та С були наведені в роботі [52]; дещо пізніше з'явились повідомлення про вдалі спроби повного синтезу амікумацинів, де було запропоновано умовний розподіл молекули на два фрагмента – "західний" (3,4-дигідроізокумариновий цикл) та "східний" (гідроксиамінокислотний). Для "західного" фрагменту зазвичай синтезують ізохроман **7.42** (*рис. 7.3*). У загальних рисах

спосіб його одержання нагадує синтез 3,4-дигідроізокумарину ОТа (див. вище *схеми* 7.17, 7.21 та 7.23): лактонова система створюється конденсацією похідної *орто*-толуїлової кислоти й альдегіду (для речовини 7.42 – лейциналю). У подальшому на окремих схемах ця методика буде зображена детальніше.



Puc. 7.3

Але все ж під час синтезу амікумацинів більше уваги доводиться приділяти "східному" фрагменту. Так, у першому стереоселективному синтезі Амікумацину В (АІ-77-В) [53] "східний" фрагмент було отримано із біциклічного *N*, *O*-бензилідену **7.43** (*схема* 7.37).



Схема 7.37



Схема 7.37 (закінчення)

Цікавий варіант вихідної речовини для одержання "східної" частини АІ-77-В запропоновано в роботі [54], а саме – *β*-лактам **7.44** (*схема 7.38*). Ще одна особливість цього дослідження – використання оксазоліну **7.45** при створенні "західного" фрагменту.



Схема 7.38



Схема 7.38 (закінчення)

При побудові молекул амікумацинів зв'язування "західного" та "східного" блоків частіше відбувається після створення глікольного фрагменту "східного" блоку (*схеми 7.37, 7.38*), цей же підхід застосовували в роботах [55, 56] (*схема 7.39*).



Схема 7.39

Але і зворотна послідовність реакцій (спочатку з'єднання "східного" фрагмента із "західним", а потім – окиснення кратного зв'язку у "східному" блоці) також цілком результативна. Такий підхід був випробуваний, наприкдад, у роботах [57, 58] (*схема 7.40*). У публікації [57] заслуговує на увагу також і те, що під час синтезу "західного" фрагмента амікумацинів унаслідок замикання лактонного циклу за участю L-лейциналю утворюється два діастереомери; проте продукт **7.46'** із небажаною конфігурацією може трансформуватися в потрібний ізомер **7.46** шляхом розкриття ізохроманового циклу в лужному середовищі та подальшого замикання, яке відбувається з оберненням конфігурації (*схема 7.40*).



Інші приклади повного синтезу Амікумацинів А–С можна знайти в роботах [59, 60].

У природних сполуках амікумацинової групи, названих РМ-94128 і Y-05460M-A, "західний" фрагмент є ідентичним Амікумацинам A–C, тому при розробці методу їх синтезу [61] можна було застосовувати вже існуючі методики отримання "західного" блоку, а всю увагу зосередити на "східному" (*схема 7.41*).



Схема 7.41

Серія вельми цікавих синтетичних робіт була присвячена спорідненій амікумацинам групі 3,4-дигідроізокумаринів, що називаються бацилосарцинами. Найзручнішим підходом до їх

синтезу була визнана рециклізація амікумацинів. Так, для побудови молекули Бацилосарцину А (*схема 7.42*) автори роботи [62] спочатку виконали повний синтез АІ-77-А, після чого дією бутан-2,3-діону провели подвійну циклізацію за участю амінота амідної групи АІ-77-А, і таким чином отримали цільову сполуку (*схема 7.42*).





Схема 7.43

У процесі синтезу Бацилосарцину В була проведена реакція Амадорі Амікумацину С з 3-гідроксибутан-2-оном, результатом якої була неподільна суміш двох діастереомерів – **7.47** та **7.47**' (*схема 7.43*) [62, 63]. Лактонний фрагмент піддавався амонолізу, під час якого відбувалось також спонтанне замикання напівацетального циклу; але один з діастереомерів реагував занадто повільно, тому стало можливим виділення на фінальній стадії цільового продукту з виходом 39 %.

З метою підвищення ефективності, для синтезу Бацилосарцину В та С була запропонована інша методика, яка включає стадію відновлювального амінування бутан-2,3-діону, що дозволило суттєво покращити вихід продукту **7.47** з потрібною конфігурацією (*схема 7.44*) [64].



Схема 7.44

Нещодавно була уточнена структура і проведений повний синтез (*схема 7.45*) Гетіамацину А [65] – сполуки групи амікумацинів, що містить 1,3-оксазинановий цикл.



У публікації [66] представлені розробки нових методів імунологічного аналізу в біологічних середовищах речовин, споріднених до амікумацинів. Одним із етапів цього дослідження було одержання шляхом трьохкомпонентної конденсації коньюгатів близької до амікумацинів структури: 3,4-дигідроізокумаринова похідна **7.42** через залишок D-винної кислоти була зв'язана з пептидом (*схема* 7.46).



Для синтезу ізохроману **7.42**, автори роботи [66] взяли за основу наведену раніше методику [57] (*схема 7.40*), проте відзначили, що аміноізохроман **7.42** в основному середовищі зазнає

часткової рециклізації у семиланковий лактам **7.48**, який можна перетворити на цільовий 3,4-дигідроізокумарин при нагріванні в кислому середовищі [66] (*схема* 7.47).



На основі активних функціональних груп у складі молекул амікумацинів були отримані різні похідні. Наприклад, у роботі [67] для доведення абсолютної конфігурації одного з хіральних центрів нового природного амікумацину **7.49** була проведена естерифікація гідроксильної групи (*схема* 7.48*a*). З тією ж метою було синтезовано кетальну похідну Бацилкумацину В (*схема* 7.48*b*), що також описано в публікації [67].



А в одній із перших робіт, присвячених хімії амікумацинів, були послідовно проведені арилювання аміногрупи і ацетилювання гідроксильних груп AI-77-A [52] (*схема* 7.49).



7.2.2. Синтетичні амінокислотні похідні 3,4-дигідроізокумаринів, що не мають природних аналогів

Циклоконденсацією гомофталевого ангідриду та бензаль дегіду була синтезирована кислота **7.49**, яка реагувала з мети ловим естером фенілгліцину в присутності DCC (*схема 7.50*) [68]. Цікаво, що на останній стадії, окрім амінокислотної похідної 3,4-дигідроізокумарину **7.50** утворюється також продукт **7.51** – як наслідок розкриття лактонового циклу другим еквівалентом амінокислоти.



Схема 7.50



Схема 7.50 (закінчення)

Метод активованих *N*-гідроксисукцинімідних естерів виявився зручним для одержання похідних, у яких NH₂-група амінокислот зв'язана з 3-(оксифеніл)-3,4-дигідроізокумаринами **7.52** через оксиоцтовий лінкер (*схема 7.51*) [69].



Схема 7.51

Синтез також проводився одноколбовим методом, без виділення проміжних естерів **7.53**, завершення утворення яких контролювалось за допомогою ТШХ. На відміну від аналогічних ізокумаринів **7.1** (див. вище на схемі 7.1), конверсія кислот **7.52** відбувалась досить швидко (2–4 год) і її тривалість мало залежала від взаємного розташування замісників в бензеновому кільці. Більшість наведених на *схемі* 7.50 продуктів **7.54** були отримані з досить високими виходами (>60%); найнижчий вихід (27%) зареєстрований для водорозчинної похідної цитруліну, внаслідок втрат, пов'язаних з особливостями виділення.

Таким чином, огляд літератури підтверджує початкову тезу, що синтетичні розробки стотуються передусім амінокислотних похідних 3,4-дигідроізокумаринів природного походження, а сфера інших, далеких за будовою від природних, амінокислотних модифікатів ізохроманонів все ще очікує на свій розвиток.

Література до розділу 7

- 1. Hill R.A. Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 1986. 49. 1.
- Shilin S.V., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Compd. 2014. 50. 638.
- 3. Шилін С.В., Шабликіна О.В., Іщенко В.В., Хиля В.П. Доп. Нац. акад. наук Укр. 2009. (3). 141.
- 4. Jiang Z.-H., Wen X.-Y., Tanaka T., et al. J. Nat. Prod. 2008. 71(4). 719.
- 5. Matsumoto N., Nakashima T., Isshiki K., *et al. J. Antibiotics*. **2001**. *54*(3). 285.
- 6. Ikeda H., Natsugari H., Tawada H. Patent US 5198462. 1993.
- 7. Ponra S., Nyadanu A., Maurin S., et al. Synthesis. 2018. 50(6). 1331.
- Darsih C., Prachyawarakorn V., Wiyakrutta S., et al. RSC Adv. 2015. 5(86). 70595.
- Khaimova M.A., Atanasova I.A., Nakov A.I. Chem. Het. Compd. 1984. 20(3). 256.
- 10. Sakamoto F., Ikeda S., Tsukamoto G. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**. *31*(8). 2698.
- 11. Soleimani E., Zainali M. J. Org. Chem. 2011. 76(24). 10306.
- 12. Soleimani E., Zainali M., Ghasemi N., Notash B. *Tetrahedron*. **2013**. *69*(46). 9832.
 - 13. Knott E.B. J. Chem. Soc. 1963. 402.
 - 14. Knott E.B. J. Chem. Soc. 1964. 6204.
 - 15. Weerasinghe M.S., Karlson S.T., Lu Y., Wheeler K.A. *Cryst. Growth Des.* **2016**. *16*(4). 1781.

- Hernandez M.A., Powers J.C., Glinski J., et al. J. Med. Chem. 1992. 35(6). 1121.
- van der Merwe K.J., Steyn P.S., Fourie L., et al. Nature. 1965. 205(4976). 1112.
- Northolt M.D., van Egmond H.P., Paulsch W.E. J. Food Prot. 1979. 42. 485.
- 19. Marquardt R.R., Frohlich A.A. J. Anim. Sci. 1992. 70. 3968.
- 20. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **1993**. 56. 489.
- Belmadani A., Tramu G., Betbeder A.M., et al. Arch. Toxicol. 1998. 72(10). 656.
- 22. Steyn P.S., Holzapfel C.W. Tetrahedron. 1967. 23. 4449.
- 23. van der Merwe K.J., Steyn P.S., Fourie L. J. Chem. Soc. 1965. 7083.
- 24. Roberts J.C., Woollven P. J. Chem. Soc. (C). 1970. 278.
- 25. Gabriele B., Attya M., Fazio A., et al. Synthesis 2009. (11). 1815.
- Plastina P., Fazio A., Attya M., et al. Nat. Prod. Res. 2012. 26(19). 1799.
- 27. Bouisseau A., Roland A., Reillon F., et al. Org. Lett. 2013. 15(15). 3888.
- Cramer B., Harrer H., Nakamura K., et al. Bioorg. Med. Chem. 2010. 18(1). 343.
- 29. Xiao H., Marquardt R.R., Frohlich A.A., Ling Y.Z. J. Agric. Food Chem. 1995. 43(2). 524.
- Armstrong P., Delbederi Z., Higgins C., *et al.* Patent WO 2006/46071. 2006.
- Ardus J.A., Gillman I.G., Manderville R.A. Can. J. Chem. 1998. 76(6). 907.
- 32. Li W., Wiesenfeldt M.P., Glorius F. J. Am. Chem. Soc. 2017. 139(7). 2585.
- 33. Gillman I.G., Clark T.N., Manderville R.A. *Chem. Res. Toxicol.* **1999**. *12*(11). 1066.
- 34. Wei R.D., Chu F.S. Experientia. 1974. 30(2). 174.
 - Grabley S., Gareis M., Bockers W., Thiem J. Synthesis. 1992. (11), 1078.
 - 36. Steyn P.S., Payne B.E. South African J. Chem. **1999**. 52(2–3). 69.
 - Li S., Marquardt R., Frohlich A. Food Chem. Toxicol. 2000. 38(2–3). 141.

- Pittet A., Tornare D., Huggett A., Viani R. J. Agric. Food Chem. 1996. 44(11). 3564.
- Cramer B., Koenigs M., Humpf H.-U. J. Agric. Food Chem. 2008. 56(14). 5673.
- 40. Bredenkamp M.W., Dillen J.L.M., van Rooyen P.H., Steyn P.S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1989. (11). 1835.
- 41. Gillman I.G., Yezek J.M., Manderville R.A. *Chem. Commun.* **1998**. (6). 647.
- 42. Brow M.E., Dai J., Park G., et al. Photochem. Photobiol. 2002. 76(6). 649.
- 43. Hadjeba-Medjdoub K., Tozlovanu M., Pfohl-Leszkowicz A., et al. Chem. Res. Toxicol. 2012. 25(1). 181.
- 44. Dai J., Park G., Wright M.W., et al. Chem. Res. Toxicol. 2002. 15(12). 1581.
- 45. Mantle P.G., Faucet-Marquis V., Manderville R.A., et al. Chem. Res. Toxicol. 2010. 23(1). 89.
- 46. Bittner A., Cramer B., Humpf H.-U. J. Agric. Food Chem. 2013. 61(51). 12737.
- 47. Li Y., Li Z., Yamanaka K. et al. Sci. Rep. 2015. 5. Art. No 9383.
- Prokhorova I.V., Akulich K.A., Makeeva D.S., *et al. Sci. Rep.* 2016. 6. Art. No 27720.
- 49. Itoh J., Omoto S., Shomura T., et al. J. Antibiot. 1981. 34(5). 611.
- 50. Park H.B., Perez C.E., Perry E.K., Crawford J.M. *Molecules*. **2016**. *21*. 824.
- 51. Bai J., Bian X., Hua H., et al. Patent CN 107652262. 2018.
- 52. Omoto S., Itoh J., Nishizawa N., *et al. Agric. Biol. Chem.* **1982**. *46*(11). 2659.
- 53. Hamada Y., Kawai A., Kohno Y., et al. J. Am. Chem. Soc. 1989. 111(4). 1524.
- 54. Broady S.D., Rexhausen J.E., Thomas E.J. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**. (10). 708.
- 55. Y. Hamada, O. Hara, A. Kawai, et al. Tetrahedron. 1991. 47(40). 8635.
 - Suzuki T., Nagasawa T., Enomoto M., Kuwahara S. *Tetrahedron*. 2015. 71(13). 1992.
 - 57. Ward R.A., Procter G. Tetrahedron. 1995. 51(45). 12301.
 - 58. Ward R.A., Procter G. Tetrahedron Lett. 1992. 33(23). 3359.

- Broady S.D., Rexhausen J.E., Thomas E.J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1999. (8). 1083.
- 60. Durgnat J.M., Vogel P. Helv. Chim. Acta. 1993. 76(1). 222.
- 61. Enomoto M., Kuwahara S. J. Org. Chem. 2009. 74(19). 7566.
- 62. Enomoto M., Kuwahara S. Angew. Chem. Int. Ed. 2009. 48(6). 1144.
- 63. Enomoto M., Kuwahara S. J. Synth. Org. Chem. 2010. 68(4). 387.
- Kurasawa K., Kuwahara S., Enomoto M. Tetrahedron Lett. 2016. 57(45). 4997.
- 65. Wu G., Liu S., Wang T., et al. Org. Lett. 2018. 20(12). 3566.
- Shinkaruk S., Bennetau B., Babin P., et al. Bioorg. Med. Chem. 2008. 16(20). 9383.
- 67. Bai, D. Liu, S. Yu, et al. Tetrahedron Lett. 2014. 55(45). 6286.
- Yu N., Poulain R., Tartar A., Gesquiere J.-C. *Tetrahedron*. **1999**. 55(48). 13735.
- Shilin S.V., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., et al. Chem. Nat. Compd. 2016. 52(4). 595.

AIBCERNN YM

Перелік умовних скорочень та позначень

- ДМСО диметилсульфоксид
- ДМФА диметилформамід
 - ТГФ тетрагідрофуран
 - AIBN аза-біс(ізобутиронітрил) NC-N=N-С

ö

HO₃S

N=C=

- Bt NN
- ВtOH бензотриазол-1-ол,
 - CDI карбонілдіімідазол,
 - CSA камфорсульфокислота,
 - DCC *N,N′*-дициклогексилкарбодиімід,
- DIC *N,N′*-диізопропілкарбодиімід, _{N=C=N}́^{і-P} і-Pŕ
- DEPC діетилфосфороціанідат, (C₂H₅O)₂P(O)CN DMAP 4-диметиламінопіридин
- **DPPA** дифенілфосфорилазид, О Рһ Рһ №

1-етил-(3-(3-диметиламіно)пропіл)карбодіімід,

- EDC Et Me N=C=N N Me
- DIPEA *N*-етил-*N*,*N*-диізопропіламін

2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін,

- EEDQ
- НАТИ *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-іл)урану гексафлуорофосфат
 - LDA диізопропіламід літію, LiN(*i*-Pr)2
 - Ms CH₃SO₂
 - NBS *N*-бромосукцинімід, *N*-вг
- NMMO *N*-метилморфоліноксид
 - Ру піридин
- РуВОР (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафлуорофосфат

Su N-§-

SuOH *N*-гідроксисукцинімід, о ТМЕDA *N,N,N',N'*-тетраметилетиленамін

Ts 4-MeC₆H₄SO₂

ЗМІСТ

ВСТУП	3
Розділ 1. 3-ГЕТАРИЛКУМАРИНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ	5
1.1. Синтез 3-гетарилкумаринів шляхом добудови кумаринової системи до іншого гетероциклу	5
1.1.1. Реакція Кневенагеля між похідними саліцилових альдегідів та гетарилоцтових кислот	5
 1.1.2. Синтез 4-гідрокси-3-гетарилкумаринів із гетероаналогів 2-гідроксидезоксибензоїну 	8
1.2. Синтез 3-гетарилкумаринів шляхом добудови гетероциклу до кумаринової системи	9
 1.2.1. 3-(α-Бромацетил)кумарин та 3-ацетилкумарин в реакціях гетероциклізації 	9
 1.2.2. Похідні кумарин-3-карбонових кислот у реакціях гетероциклізації 	14
 1.2.3. Гетероциклізації за участю 3-(кумарин-3-іл)- 3-хлороакролеїнів та їх імінів 	16
1.2.4. Рециклізації функціоналізованих за положенням 3 2-імінокумаринів	18
1.2.5. Інші методи гетарилювання кумаринів	19
Література до розділу 1	20
Розділ 2. 4-(ГЕТ)АРИЛКУМАРИНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ	24
2.1. Методи циклізації в синтезі 4-арилкумаринів	26
2.1.1. Функціоналізація ароматичного С-Н зв'язку під дією каталізаторів 2.1.1.1. Реакція Пехмана	26 26

2.1.1.2. Синтези на основі пропіолових кислот	27
2.1.1.3. Синтези на основі акрилових	
(цинамових) кислот	41
2.1.1.4. Реакція Губена – Геша в синтезі	
4-фенілкумаринів	47
	\mathbf{O}
2.1.2. циклізація 2-і ідрокси-, 2-метокси-,	18
2.12.1 Peaking Denking	40
	50
2.1.2.2. Feakuig Koctaheukkoro – Pobiheoha	52
2.1.2.3. Feakuig Rittira	54
	54
2.1.3. Циклізація 2-галогенофенолів	54
2.1.3.1. Реакція Хека на основі о-галогено-	
фенолів	54
2.2. Метоли арилювання кумаринів, активованих за	
4-им положенням бензопіран-2-онової системи	57
2.2.1. Реакція Сузукі – Міяура	57
2.2.2. Реакція Стілле	65
2.2.3 Реакція крос-сполучення метапорганічних	
сполук Zn. Pb. Mg. Bi	67
	07
2.2.4. Реакція крос-сполучення 4-мезилокси-	
кумаринів з арилгалогенідами	71
2.3. Методи арилювання неактивованих кумаринів	72
2.4. Інші методи синтезу 4-арилкумаринів	75
Література до розділу 2	78
Розділ 3. 3-(ГЕТ)АРИЛІЗОКУМАРИНИ:	
методи синтезу	88
5.1. Синтез ізокумаринів на основі гомофталевої	6 U
кислоти та п похідних	09

3.2. Циклізація дезоксибензоїнкарбонових кислот їх амідів, нітрилів та естерів з утворенням	,
ізокумаринів	92
3.3. Стильбен-2-карбонові кислоти в синтезі ізокумаринів	96
3.4. 1-(2-Карбоксифеніл)ацетилени в синтезі ізокумаринів	99
3.5. Взаємодія 2-галогенобензойних кислот з бензоїлацетоном	101
3.6. Приєднання металорганічних похідних бензойних кислот за подвійним зв'язком стирен	ів 102
3.7. Циклізація ω-фенілацетофенонів у ізокумар иі	ни 103
3.8. Фталіди в синтезі ізокумаринів	103
3.9. Конденсація бензилових естерів альдегідофталевих (2-формілбензойних) кислот	105
3.10. Трансформація інденонового циклу в ізокумариновий	105
3.11. Специфічні методи синтезу 3-(2-толіл)ізокумарину	106
3.12. Окиснення дигідроізокумаринів та сполук з ізохромановим циклом	106
3.13. Диспропорціонування солей 2-бензопірилію з утворенням ізокумаринів	107
3.14. Стануморганічні сполуки в синтезі ізокумаринів	108
3.15. Основні підходи до синтезу	100
э-гетарилізокумаринів	108
Література до розділу З	111

Розділ 4. ПЕРЕТВОРЕННЯ КУМАРИНІВ ПІД ДІЄЮ НУКЛЕОФІЛІВ	116
4.1. Реакції з S-нуклеофілами. Тіонування	116
4.2. Реакції кумаринів та тіокумаринів з нітрогено- вмісними нуклеофільними реагентами	124
Література до розділу 4	130
Розділ 5. ПЕРЕТВОРЕННЯ 3-(ГЕТ)АРИЛ- ІЗОКУМАРИНІВ ПІД ДІЄЮ НУКЛЕОФІЛІВ	132
5.1. Реакції з <i>О</i> -нуклеофілами. Лужний гідроліз 3-арилізокумаринів	132
5.2. Реакції з <i>Н</i> -нуклеофілами. Відновлення ізокумаринів гідридами	140
5.3. Реакції з <i>N</i> -нуклеофілами	148
5.3.1. Взаємодія 3-арилізокумаринів з амоніаком і первинними амінами. Синтез 3-арилізохінолонів 5.3.1.1. Олержання 3-арилізохінолін-1(2 <i>H</i>)-онів	150
із 3-арилізокумаринів та амоніаку 5.3.1.2. Одержання 3-арил-2-R-ізохінолін- 1(2 <i>H</i>)-онів із 3-арилізокумаринів та	151
первинних амінів 5.3.1.3. Рециклізація під дією амоніаку та первинних амінів поліциклічних конден-	160
3-арилізокумарину 5.3.1.4. Одержання 3-арил-2-оксиізохінолін-	166
гідроксиламіну 5.3.1.5. Одержання 3-арил-2-аміноізохінолін- 1(2H)-онів із 3-арилігокумаринів та гілрагини	173
через стадію 2,3-бензодіазепінонів	174

5.3.1.6. Утворення гетероконденсованих за гранню <i>а</i> ізохінолінів у реакції між ізокумарином та <i>N</i> , <i>N</i> -бінуклеофілами	176
5.3.2. Взаємодія 3-арилізокумаринів зі вторинними амінами	177
5.3.3. Окиснювальна циклізація	179
5.4. Реакції з S-нуклеофілами. Тіонування	180
5.5. Реакції з С-нуклеофілами (металоорганічними сполуками)	184
Література до розділу 5	186
Розділ 6. АМІНОКИСЛОТНІ ПОХІДНІ КУМАРИНІВ	195
6.1. Методи отримання кумариніламінокислот	196
6.2. Методи введення амінокислотного та пептидного залишку до кумаринової системи	210
6.2.1. Реакція Манніха в синтезі амінокислотних похідних кумаринів	210
6.2.2. Метод симетричних ангідридів в синтезі амінокислотних похідних кумаринів	211
6.2.3. Метод активованих естерів в синтезі амінокислотних та пептидних похідних кумаринів	213
Література до розділу б	234
Розділ 7. АМІНОКИСЛОТНІ ПОХІДНІ ІЗОКУМАРИНІВ ТА 3,4-ДИГІДРО-	
ІЗОКУМАРИНІВ	238
7.1. Амінокислотні похідні ізокумаринів	238

7.2. Амінокислотні похідні 3,4-дигідроізокумаринів	246
7.2.1. Синтез амінокислотних похідних 3,4-дигідро- ізокумаринів природного походження 7.2.1.1. Група Охратоксину	247 247
7.2.1.2. Група Амікумацину	262
7.2.2. Синтетичні амінокислотні похідні 3,4-дигідро- ізокумаринів, що не мають природних аналогів	274
Література до розділу 7	276
Перелік умовних скорочень та позначень	280
entrection of the	
287	
Наукове видання

ХИЛЯ Володимир Петрович МОСКВІНА Вікторія Сергіївна ШАБЛИКІНА Ольга Валентинівна ІЩЕНКО Валентина Василівна

ХІМІЯ ФЛАВОНОЇДІВ КУМАРИНИ ТА ІЗОКУМАРИНИ

Монографія

Друкується за авторською редакцією

Дизайн обкладинки: Капелюха А.О.

Оригінал-макет виготовлено ВПЦ "Київський університет"



Формат 60х84^{1/16}. Ум. друк. арк. 16,74. Наклад 100. Зам. № 221-10196. Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний. Друк офсетний. Підписано до друку 22.09.21

Видавець і виготовлювач ВПЦ "Київський університет", Б-р Т. Шевченка 14, м. Київ, 01601 當 (38044) 239 32 22; (38044) 239 31 72; тел./факс (38044) 239 31 28 e-mail:vpc_div.chief@univ.net.ua; redaktor@univ.net.ua http: vpc.univ.kiev.ua Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1103 від 31.10.02

