



УДК 547.587.51.057

ПРИМЕНЕНИЕ КИСЛОТЫ МЕЛЬДРУМА В СИНТЕЗЕ  
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ  
3\*. СИНТЕЗ КУМАРИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Широкова Е. А., Сегаль Г. М., Торгов И. В.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР, Москва

Из доступных производных салицилового альдегида путем взаимодействия с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (кислотой Мельдрума) получен ряд кумарин-3-карбоновых кислот, декарбоксилированных далее в соответствующие кумарины.

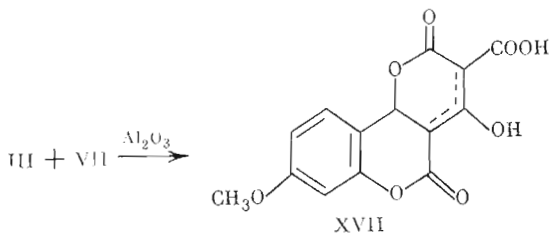
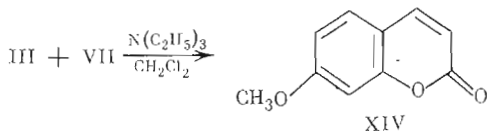
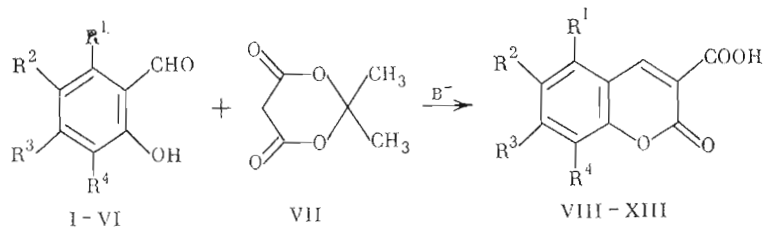
Кумарин-3-карбоновые кислоты являются важными исходными соединениями для синтеза кумаринов, широко применяемых в парфюмерии, медицинской практике и сельском хозяйстве. Эти кислоты используются, в частности, для синтеза оксастероидов [2] и антигиперлипидных гормонов [3]. Они обладают гипотензивным действием [4], проявляют свойства антидотов афлатоксинов [5] и являются родентицидами и антикоагулянтами [6]. Некоторым эфирам кумарин-3-карбоновых кислот присущи свойства жидких кристаллов [7].

Известно несколько способов получения кумарин-3-карбоновых кислот: путем конденсации ароматических *o*-гидроксиальдегидов с малоновым эфиром [8, 9], малоновой кислотой [10, 11], ее динитрилом [12] или с циануксусным эфиром [13]. Все эти реакции протекают при повышенных температурах (80–100°С) и требуют применения значительных количеств ароматических оснований или их солей.

Мы обнаружили, что кумарин-3-карбоновые кислоты (VIII)–(XIII) легко могут быть получены при взаимодействии *o*-гидроксибензальдегидов (I)–(VI) с доступным и реакционноспособным 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (кислотой Мельдрума) (VII) [14] в водной среде (схема 1). Промоторами этого процесса служат гидроксиды щелочных металлов или их соли со слабыми кислотами (карбонаты, бикарбонаты, ацетаты калия или натрия и др.) [15]. Независимо от характера заместителей в молекулах исходных альдегидов (I)–(VI) реакция протекает быстро (16–20 мин) при комнатной температуре и с количественным выходом. При проведении этой реакции в апротонной среде в присутствии щелочных агентов могут образовываться продукты и иного строения. Так, при взаимодействии альдегида (III) с кислотой Мельдрума (VII) в хлористом метиле, содержащем триэтиламин, продуктом реакции является кумарин (XIV). При кипячении альдегида (III) с соединением (VII) в абсолютном диоксане в присутствии щелочной окиси алюминия реакция протекает, по-видимому, с образованием трициклического соединения (XVII). Аналогичная направленность реакции взаимодействия производных салицилового альдегида с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями отмечалась ранее [16].

\* Сообщение 2 см. [1].

Схема 1



- (I), (VIII)  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ ;  
 (II), (IX)  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{OH}$ ;  
 (III), (X)  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{OCH}_3$ ;  
 (IV), (XI)  $\text{R}^1=\text{R}^4=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{Br}$ ,  $\text{R}^3=\text{OH}$ ;  
 (V), (XII)  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{Br}$ ,  $\text{R}^3=\text{OH}$ ;  
 (VI), (XIII)  $\text{R}^1, \text{R}^2=\text{бензо}$ ,  $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ .

Строение полученных кумарин-3-карбоновых кислот (VIII)–(XIII) подтверждено непосредственным сравнением с заведомыми образцами, а также их сведением к известным соединениям (см. табл. 1–3). Декарбосилирование кислот (VIII)–(XIII), а также кислоты (XXVIII), полученной щелочным гидролизом эфира (XXVII) (см. «Экспериментальную

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Кумарин-3-карбоновые кислоты				Соответствующие кумарины				Литература	
Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °C (из воды)	Соединение	Брутто-формула	Метод декарбосилирования*	Выход, %		Т. пл., °C
VIII	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_4$	98	187–188	XVIII	$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$	А	71	68–69 (спирт)	[17]
IX	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_5$	99	262–263	XIX	$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$	В	79	222–223 (вода)	[18]
X	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_5$	99	198–199	XIV	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$	А	71	118–119	[19]
XI	$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrO}_5$	98,5	270	XX	$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_3$	Б	80	235–236	[20]
						В	42	(разл., спирт)	
XII	$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_5$	99	340	XXI	$\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_3$	Б	85	206–207 (вода)	–
XIII	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4$	100	229–230 **	XXII	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2$	А	35	115–116 (водн. $\text{CH}_3\text{COOH}$ )	[21]
						В	78		
XXVIII	$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrO}_5$	92	226–267 ***	XXIX	$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_3$	Б	87	219–220 (спирт)	–

\* А — термолит при 240–260°С в присутствии стеклянного порошка; В — сублимация в вакууме (150°С/0,4 мм рт. ст.); В — нагревание с водным раствором  $\text{NaHSO}_3$ .

\*\* Из  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .

\*\*\* Получена щелочным гидролизом эфира (XXVII).

Характеристика этиловых эфиров

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °C	
			данная работа	[22]
XXIV	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	97	168–168,5 (води. спирт)	—
XXV	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>3</sub>	97,5	285–286 (спирт)	274 (водный спирт)
XXVI	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	98,5	231–232 (спирт)	238 (уксусная кислота)
XXVII	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>3</sub>	44,5	249–250 (спирт)	264 (спирт)

часть»), приводит к соответствующим кумаринам (XVIII), (XIX), (XIV), (XX)–(XXII) и (XXIX) с высокими выходами (схема 2, табл. 1). При этом в каждом отдельном случае необходим подбор оптимальных условий. Так, применение в синтезе кумарина (XX) традиционного способа декарбоксилирования кислоты (XI) с помощью бисульфита натрия (метод В, см. «Экспериментальную часть») приводит к конечному продукту с выходом 42%. В более жестких условиях (100° С, 15 мин) проходит глубокая деструкция с образованием малоустойчивого 5-бром-2,4-дигидроксистирила (XXIII). Напротив, в условиях сублимации в вакууме (метод В) кислота (XI) дает кумарин (XX) с выходом 80%. Тем не менее метод В пригоден для получения кумарина (XXII). Для соединений (XVIII) и (XIV) удобен метод А (термолиз при 240–260° С в присутствии мелкорастертого стеклянного порошка). При нагревании кислоты (X) в автоклаве в воде с порошкообразным стеклом при 150° С в течение 12 ч

Таблица 3

Масс-спектры синтезированных соединений

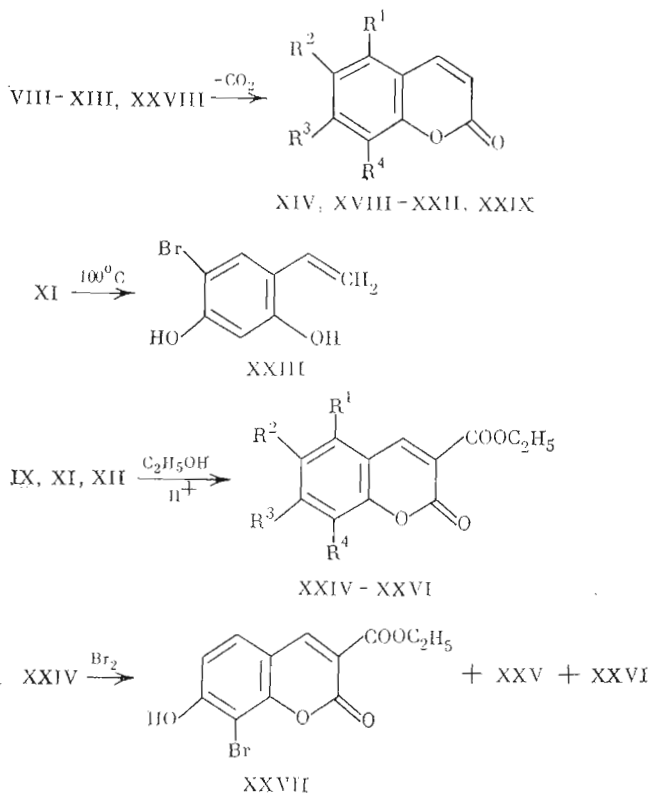
Соединение	m/z (отн. интенсивность, %)
(IV)	218(100), 216(100), 200(4), 198(4), 190(6), 188(6), 170(9), 161(10), 159(10), 137(17)
(V)	298(50), 296(100), 294(50), 281(3), 279(6), 277(3), 252(3), 250(6), 248(3), 217(12), 215(12), 199(14), 197(14), 171(8), 169(8), 161(17), 159(17), 137(7)
(VIII)	190(100), 173(9), 162(5), 146(68), 118(40)
(X)	220(100), 205(11), 192(6), 176(62), 148(35)
(XII)	366(5), 364(10), 362(5), 322(15), 320(30), 318(15), 294(19), 292(38), 290(19), 285(23), 283(23), 257(13), 255(13), 242(100), 240(100), 214(91), 212(91), 202(9), 200(9), 165(35), 163(35)
(XIII)	240(100), 212(15), 196(30), 168(35)
(XIV)	176(95), 148(100), 133(90)
(XVI)	306(26), 291(1), 278(12), 263(6), 250(23), 235(25), 206(20), 193(7), 189(15), 175(100), 162(77), 132(30)
(XX)	242(22), 240(22), 214(100), 212(100), 134(30), 161(9)
(XXI)	322(50), 320(100), 318(50), 294(34), 292(68), 290(34), 241(96), 239(96), 214(89), 165(10), 163(10)
(XXIII)	216(100), 214(100), 189(6), 187(6), 172(7), 170(7), 161(6), 159(6)
(XXIV)	234(74), 206(8), 190(19), 178(13), 162(100), 134(23)
(XXV)	314(69), 312(69), 285(15), 283(15), 269(85), 267(85), 242(100), 240(100)
(XXVI)	394(43), 392(86), 390(43), 365(14), 363(28), 361(14), 349(36), 347(76), 345(36), 321(50), 319(100), 317(50), 294(21), 292(42), 290(21)
(XXVII)	314(70), 312(70), 285(10), 283(10), 269(80), 267(80), 242(100), 240(100)
(XXVIII)	286(93), 284(93), 269(31), 267(31), 242(100), 240(100)
(XXIX)	242(93), 240(93), 214(100), 212(100), 161(21), 134(14)

## кумарин-3-карбоновых кислот

<sup>1</sup> H-ЯМР-спектр, δ, м. д. (в CD <sub>3</sub> OD)					
C4	C5	C6	C8	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
8,65 (с, 1H)	7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H)	6,83 (д.д., J <sub>6,5</sub> =8,5 Гц, J <sub>6,8</sub> =2,3 Гц, 1H)	6,69 (д, J=2,3 Гц, 1H)	4,29 (кв., J=7,1 Гц, 2H)	1,37 (т, J=7,11 Гц, H)
8,56 (с, 1H)	7,88 (с, 1H)	—	6,23 (с, 1H)	4,31 (кв., J=7,1 Гц, 2H)	1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H)
8,64 (с, 1H)	8,03 (с, 1H)	—	—	4,12 (кв., J=7,0 Гц, 2H)	1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H)
8,65 (с, 1H)	7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H)	6,94 (д, J=8,6 Гц, 1H)	—	4,36 (кв., J=7,0 Гц, 2H)	1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H)

вместо кумарина (XIV) был выделен β-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-этанол.

Схема 2



(XVIII) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H; (XIX), (XXIV) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>3</sup>=OH;  
 (XIV) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>; (XX), (XXV) R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>2</sup>=Br, R<sup>3</sup>=OH;  
 (XXI), (XXVI) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=Br, R<sup>3</sup>=OH; (XXII) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=бензо, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H;  
 (XXVIII), (XXIX) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OH, R<sup>4</sup>=Br.

Кислоты (XI) и (XII) ранее [22] были охарактеризованы в виде их этиловых эфиров. Поэтому для идентификации этих соединений мы осуществили их этерификацию абсолютным этиловым спиртом в присутствии серной кислоты. При этом полученный из кислоты (XI) этиловый эфир

(XXV) имел более высокую температуру плавления по сравнению с приведенной для него ранее [22]. Для подтверждения строения эфира (XXV) мы осуществили бромирование этилового эфира 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты (XXIV), полученного этерификацией кислоты (IX). Оказалось, что основным продуктом является 8-бромпроизводное (XXVII), тогда как 6-бромпроизводное (XXV) (наряду с дибромпродуктом (XXVI)) образуется в небольших количествах. Соединения (XXV) — (XXVII) были выделены нами из реакционной смеси бромирования в хроматографически индивидуальном состоянии, и эфиры (XXV) и (XXVI) по температурам плавления и данным масс- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров оказались полностью идентичными образцам, полученным нами методом этерификации соответствующих кислот (XI) и (XII). Строение каждого изомера было подтверждено с помощью данных спектров <sup>1</sup>H-ЯМР (см. табл. 2). Наблюдаемая разница в температурах плавления полученных нами эфиров (XXV) по сравнению с известными образцами [22], по-видимому, связана с недостаточной чистотой последних.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ-спектры — на спектрофотометре Specord UV-VIS в этаноле. Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получены на приборе Varian SC-300 в CD<sub>3</sub>OD, внутренний стандарт — Me<sub>4</sub>Si. Масс-спектры сняты на приборе LKB-9000 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Хроматографию осуществляли на силикагеле L (40/100, ЧССР). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

**2,4-Дигидроксibenзальдегид (II).** Через раствор 90 г (0,82 моль) резорцина в 300 мл сухого эфира пропускали ток сухого цианистого водорода, полученного при нагревании раствора 200 г K<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] в 180 мл воды с 85 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После окончания пропускали (привес 35 г) реакционную смесь насыщали при 5° С газобразным хлористым водородом (привес 55 г), затем прибавляли 50 мл кипящей воды и оставляли на 13 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и получали 50 г (44%) альдегида (II) с т. пл. 132–133° С (нетр. эфир — эфир) ([23]: 135° С).

**2-Гидрокси-4-метоксибензальдегид (III).** К суспензии 2,0 г (15 ммоль) безводного хлористого алюминия в 50 мл сухого бензола при 20° С добавляли 1,66 г (10 ммоль) 2,4-диметоксибензальдегида и смесь нагревали 3 ч при 60–65° С. Реакционную массу охлаждали до 5° С, разбавляли 100 мл воды, подкисляли до pH 3 с помощью 5 М HCl и смесь перемешивали 2 ч. Экстракцией эфиром и перегонкой продукта с водяным паром получали 1,0 г (65%) альдегида (III) с т. пл. 40–42° С ([24]: 42° С).

**5-Бром-2,4-дигидроксibenзальдегид (IV).** К раствору 5 г (36 ммоль) альдегида (II) в 50 мл уксусной кислоты при 45–50° С и перемешивании по каплям в течение 1,5 ч прибавляли 60 мл 10% раствора брома (36 ммоль) в уксусной кислоте. Смесь выдерживали 10 ч при 20° С и отгоняли растворитель. Остаток разбавляли 50 мл воды и продукт многократно экстрагировали хлороформом. После сушки экстракта над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривания получали 4,0 г (63%) альдегида (IV) с т. пл. 168–170° С (70% CH<sub>3</sub>COOH) ([22]: 175–176° С). Масс-спектр см. табл. 3.

**3,5-Дибром-2,4-дигидроксibenзальдегид (V).** К раствору 1 г (7 ммоль) 2,4-дигидроксibenзальдегида (II) в 50 мл уксусной кислоты при 80° С прибавляли 3,2 г (20 ммоль) брома в 20 мл уксусной кислоты в течение 20 мин. Контроль за ходом бромирования осуществляли по ТСХ. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и получали 1,4 г (65%) альдегида (V) с т. пл. 201–202° С ([17]: 202–203° С). Масс-спектр см. табл. 3.

**Общая методика получения кумарин-3-карбоновых кислот (VIII)–(XIII).** Смесь 10 ммоль о-гидроксibenзальдегида (I)–(VI) и 10 ммоль кислоты Мельдрума (VII) перемешивали 15 мин в 20 мл воды в присутствии 3 ммоль едкого кали. Выпавший осадок фильтровали и сушили. Характеристики полученных продуктов (VIII)–(XIII) см. табл. 1 и 3.

**Общая методика получения этиловых эфиров кумарин-3-карбоновых кислот (XXIV)–(XXVI).** Раствор 10 ммоль кислоты (IX), (XI) или (XII) в 100 мл абсолютного спирта кипятили 28–30 ч в присутствии 1 мл конц. серной кислоты. Реакционную смесь нейтрализовали содой, растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из спирта. Характеристики полученных эфиров (XXIV)–(XXVI) см. в табл. 2 и 3.

**Этиловый эфир 8-бром-7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты (XXVII).** К раствору 0,37 г (1,6 ммоль) эфира (XXIV) в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 30° С по каплям и перемешивании прибавляли раствор 0,247 г (1,6 ммоль) брома в 2 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок кристаллизовали из спирта и получали 0,22 г (44,5%) эфира (XXVII) (см. табл. 2 и 3).

Маточный раствор разбавляли водой и выпавший осадок кристаллизовали из спирта. Получали 0,21 г смеси (согласно данным спектра <sup>1</sup>H-ЯМР) изомерных бромидов (XXV)–(XXVII) с т. пл. 229–230° С. Хроматографированием этой смеси на си-

ликагеле в системе гексан — этилацетат (7:3) выделяли 0,075 г (5%) 6-бромпроизводного (XXV) и 0,005 г (1%) 6,8-дибромпроизводного (XXVI) (см. табл. 2 и 3).

**Декарбонилирование кумарин-3-карбоновых кислот (VIII) — (XIII).** Метод А: 10 ммоль кумарин-3-карбоновой кислоты нагревали 3–4 ч при 240–260°С в присутствии 0,15 г мелкозернистого стеклянного порошка. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли хлороформом. После фильтрации и упаривания растворителя в вакууме получали остаток, который хроматографировали на силикагеле, элюируя бензолом. Характеристика выделенных кумаринов (XIV), (XVIII) и (XXII) см. табл. 1 и 3.

**Метод Б:** 10 ммоль кумарин-3-карбоновой кислоты сублимировали в аппарате для сублимации при 150°С и остаточном давлении 13,3 гПа. Сублимат представляет собой индивидуальный кумарин (см. табл. 1 и 3).

**Метод В:** 10 ммоль кумарин-3-карбоновой кислоты нагревали 5–7 мин при 30–50°С в 10 мл 10% водного раствора  $\text{NaHSO}_3$  до прекращения выделения  $\text{CO}_2$ . К образовавшемуся прозрачному раствору при охлаждении до 5°С прибавляли 5 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и раствор кипятили 1 ч. После охлаждения до 20°С смесь экстрагировали хлороформом и после сушки экстракта над  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и упаривания получали кумарины (XIX), (XX) и (XXI) (см. табл. 1 и 3).

**8-Метокси-4-гидрокси-2,5-диоксо-4aH,10bH-дигидропирано[3,2-с]бензопиран-3-карбоновая кислота (XVII).** К раствору 1,44 г (10 ммоль) кислоты Мельдрума (VII) в 40 мл диоксана прибавляли 1,52 г (10 ммоль) альдегида (III) и 2,0 г щелочной окиси алюминия (II—III ст. акт.). Реакционную смесь перемешивали при 20°С 30 мин, а затем кипятили 8 ч. Растворитель упаривали в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси этилацетата с гексаном (1:2). Получали 0,7 г (23%) кислоты (XVII) с т. пл. 187–190°С. ИК-спектр (в вазелиновое масло): 2050–3500 (группа полюс, OH), 1760, 1720, 1685, 1660 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1630, 1552, 1500 (аром. система), 1255  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{OCH}_3$ ). УФ-спектр (в спирте):  $\lambda_{\text{max}}$  250 нм ( $\epsilon$  26 000). Масс-спектр см. табл. 3.

**2,4-Дигидрокси-5-бромстирол (XXIII).** 1 г (0,35 ммоль) кислоты (XI) нагревали 15 мин при 100°С в 10 мл 15% раствора  $\text{NaHSO}_3$ . Реакционную смесь охлаждали до 5°С, подкисляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до pH 3 и выделившийся осадок фильтровали. Получали 0,56 г (74%) стирила (XXIII) с температурой разложения 200°С. Вещество при стоянии полимеризуется. Масс-спектр см. табл. 3.

**8-Бром-7-гидроксикумарин-3-карбоновая кислота (XXVIII).** 3,14 г (10 моль) эфира (XXVII) в 100 мл 20% водного раствора  $\text{NaOH}$  выдерживали 48 ч при 20°С; после чего реакционную смесь подкисляли 11 М  $\text{HCl}$ . Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и высушивали. Получали 2,64 г (92%) кислоты (XXVIII) (см. табл. 1 и 3).

**7-Метоксикумарин (XIV).** Раствор 1,52 г (10 ммоль) альдегида (III) в 50 мл хлористого метилена, содержащего 4 мл триэтиламина, прибавляли по каплям к раствору 1,44 г (10 ммоль) кислоты Мельдрума (VII) в 20 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали 1 ч при 20°С и затем кипятили 4 ч. После удаления летучих продуктов в вакууме выделяли 0,88 г (50%) кумарина (XIV), полностью идентичного полученному выше.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Селецкий Б. М., Сегаль Г. М., Торгов Н. В. // Биоорг. химия. 1984. Т. 10. № 1. С. 104–108.
2. Heiderpriem H., Rajer C., Kosmol H., Schroder E., Kiestlich K. // Lieb. Ann. Chem. 1968. В. 172. S. 155–167.
3. Pottmeyer H. P., Baril J., Gruda I., Leblanc R. M. // Can. J. Chem. 1979. V. 57. № 11. P. 1377–1379.
4. Thakur R. S., Bagadia S. C., Sharma M. L. // Experientia. 1978. V. 34. № 2. P. 158–159.
5. Boutibonnes P., Auffray Y. // IRCS Med. Sci.: Libr. Compend. 1976. V. 4. № 4. P. 306–308; Chem. Abstr. 1976. V. 84. 55091v.
6. Rosenbloom B. // Oral Surg., Oral Med. Oral Pathol. 1975. V. 40. № 3. P. 448–456.
7. Tchaker N. N., Trivedi K. N. // Ind. J. Chem. Soc. Sect. A. 1981. V. 20A. № 6. P. 560–563.
8. Späth E. // Ber. 1937. В. 70. S. 33–43.
9. Knoevenagel E. // Ber. 1904. В. 37. S. 4461–4471.
10. Абышев А. З., Бродский И. В., Денисенко П. П., Крончев В. А. // Хим.-фарм. журн. 1977. Т. 11. № 1. С. 41–44.
11. Berhenke L. F., Monroe E., Britton E. C. Пат. США. 1944. 2338569.
12. Shriner R. L. // Org. React. 1967. V. 15. P. 204–205.
13. Selhna S., Phadke R. // Org. React. 1953. V. 7. P. 1–3.
14. Davidson D., Bernhard S. A. // J. Amer. Chem. Soc. 1948. V. 70. № 12. P. 3426–3432.
15. Широков Е. А., Сегаль Г. М., Торгов Н. В. Способ получения 2,2-диметил-2H-4-бензопиранов: А. с. 1445-020 СССР // Б. И. 1985. № 10. С. 42.
16. Darbarwar M., Sundaramurthy V. // Synthesis. 1982. № 5. P. 337–378.
17. Органические реакции. М.: ИЛ, 1959. С. 63.
18. Taylor R. T., Cassel R. A. // Synthesis. 1982. № 8. P. 672–673.
19. Baba K., Matsuyama Y., Ishida T., Inoue M., Kosawa M. // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. № 6. P. 2036–2044.
20. Shah D. N., Shah N. M. // J. Org. Chem. 1954. V. 19. № 10. P. 1681–1685.
21. Desai D. H., Lakhlani P. L., Varma K. S., Fernandes P. S. // J. Indian Chem. Soc. 1984. V. 58. № 1. P. 93–94.

22. *Lele S. S., Sethna S.* // *J. Sci. Ind. Res.* 1955. V. 14B. P. 101-106.  
23. *Аветисян А. А., Ванян Е. В., Боядзян Ж. Г., Дангян М. Т.* // *Арм. хим. журн.* 1981. Т. 34. № 10. С. 876-879.  
24. *Ulrich H., Rao D. V., Tucker B., Sayigh A. A.* // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. № 16. P. 2437-2439.

Поступила в редакцию  
16.II.1987

После доработки  
30.VI.1987

**USAGE OF MELDRUM'S ACID IN THE SYNTHESSES OF LOW MOLECULAR  
WEIGHT BIOREGULATORS. 3. SYNTHESIS OF COUMARIN-3-CARBOXYLIC  
ACIDS AND THEIR DERIVATIVES**

**SHIROKOVA E. A., SEGAL G. M., TORGOV I. V.**

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences  
of the USSR, Moscow*

A series of coumarins have been prepared by interaction of substituted salicylaldehydes with 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid) to give coumarin-3-carboxylic acids followed by decarboxylation.