



УДК 547.814.5

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ КУМАРИНОВ И КУМАРИНОЛИГНАНОВ

© 2005 г. Г. О. Исмаилова

Комплексный институт естественных наук Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан, 742000, Нукус, ул. Бердаха, 41, Узбекистан

Поступила в редакцию 14.04.2004 г. Принята к печати 13.12.2004 г.

Модифицированными методами осуществлен синтез 3-арил-4*H*-кумаринов, включающих фрагменты 1,3-бензодиоксола, 1,4-бензодиоксана и 1,5-бензодиоксепана.

Ключевые слова: 3-арил-4*H*-кумарин, бензодиоксол, бензодиоксан, бензодиоксепан, реакция Кневенагеля.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проводится интенсивный поиск соединений, способных выступать в качестве флуоресцентных зондов при исследовании структуры и конформационных перестроек белков и мембран. Большой интерес представляют аналоги природных биологически активных веществ, которые обладают собственной флуоресценцией, чувствительной к изменению условий внешней среды. К ним принадлежат кумарины, обладающие широким спектром биологической активности.

Кумарины с бензодиоксоловыми и бензодиоксановыми фрагментами часто выделяют из растений [1–14]. Природные биорегуляторы кумаринового строения – это удачные объекты для химических модификаций.

3-Арил-4*H*-кумарины с бензодиоксоловыми и бензодиоксановыми фрагментами ранее синтезировали по классическому методу Перкина из α -(1,3-бензодиоксол-5-ил)- и α -(1,4-бензодиоксан-6-ил)уксусных кислот конденсацией с подходящим салициловым альдегидом в присутствии ацетата калия и уксусного ангидрида. При изучении биологической активности полученных соединений были найдены вещества, обладающие антиатеросклеротической активностью [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полезные свойства природных и синтетических кумаринов побудили нас предпринять поиск

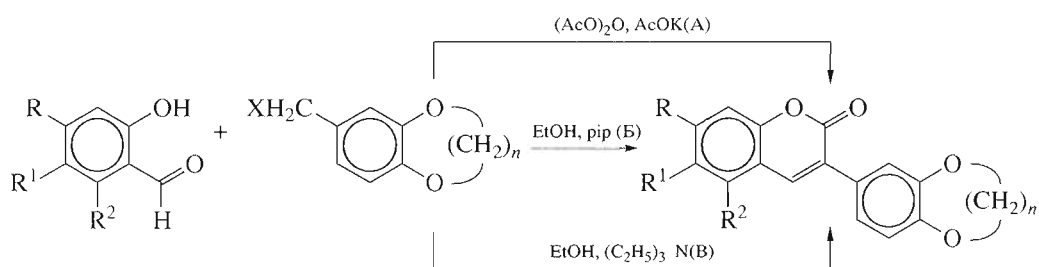
более удобных и эффективных способов получения этих соединений. С целью изучения химических и биологических свойств этих соединений, а также их зависимости от природы и размера гетероцикла в кольце В мы разработали способы синтеза 1,3-бензодиоксоловых, 1,4-бензодиоксановых и 1,5-бензодиоксепановых аналогов 3-арил-4*H*-кумаринов.

Для синтеза 3-арил-4*H*-кумаринов, включающих фрагменты 1,3-бензодиоксола, 1,4-бензодиоксана и 1,5-бензодиоксепана мы использовали три способа (А, Б и В).

По способу А подходящий салициловый альдегид (I) и соответствующий гетероарилацетонитрил ($n = 1, 2, 3$) (III) или гетероарилуксусную кислоту ($n = 1, 2$) (II) конденсировали в условиях реакции Перкина [16] (схема). По способу Б исходные альдегиды и соответствующие замещенные уксусные кислоты или нитрилы вводили в реакцию в условиях конденсации Кневенагеля [17] в присутствии спирта и пиперидина (pip). По третьему способу В исходные компоненты кипятили в спирте в присутствии триэтиламина.

Сравнение результатов синтеза кумаринов (III)–(XX) (табл. 1) показывает, что в условиях реакции Кневенагеля по способу Б реакция протекает в более мягких условиях и с более высокими выходами (19–82%), чем по способам А и В, и практически не сопровождается осмолением.

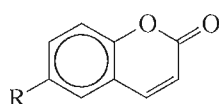
Автор для переписки (тел.: (99861) 223-66-47, факс: (99861) 223-63-85; эл. почта: bakhytn@aknuk.uzsci.net; bakhytn@mail.ru).



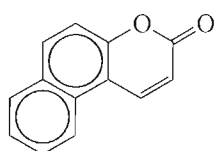
(I) (II) X = COOH; n = 1, 2
X = CN; n = 1, 2, 3

(III)–(XX) n = 1, 2, 3
R = R¹ = R² = H
R = R² = H, R¹ = Cl
R = R² = H, R¹ = Br
R = H, R¹ = R² = –CH=CH–CH=CH–
R = R² = H, R¹ = NO₂
R¹ = R² = H, R = AcO

Надо отметить, что в синтезе по способу А использование гетероарилацетонитрилов приводит к образованию наряду с целевыми продуктами также побочных продуктов (XVI)–(XIX), не содержащих арильных заместителей в положении 3. В то же время в реакции с замещенными уксусными кислотами образования таких побочных продуктов не наблюдается.



(XVI) R = Cl
(XVII) R = Br
(XIX) R = NO₂



(XVIII)

Смеси продуктов, образующиеся при реакции, разделяли дробной кристаллизацией.

По способу Б кипячение реакционной смеси в течение 4–5 ч приводит к образованию кумаринов (XI), (XIII) и (XIX) (X = CN, n = 2, 3) с более высокими выходами (56–82%); эти продукты легко обнаружить при ТСХ по флуоресценции в УФ-свете (табл. 1).

Полученные 3-арил-4H-кумарины (III)–(XX) – бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей и нерастворимые в воде. Они легко обнаруживаются по голубой или фиолетовой флуоресценции в УФ-свете (табл. 1).

Структуры впервые полученных кумаринов были доказаны с помощью элементного анализа и спектров ¹H-ЯМР, снятых в CDCl₃ (табл. 1 и 2). Наиболее характерными в их спектрах являются сигналы метиновых протонов пиринового цикла (H4). Они проявляются в виде синглетов в слабом

поле 7.62–8.1 м. д. В случае 5-незамещенных кумаринов (R² = H) протоны в положении 5 дают дублеты с КССВ J 2 Гц в области 7.4–7.8 м. д. В спектрах ¹H-ЯМР 7-ацетоксикумаринов (VIII), (XIV) и (XX) вместо сигнала протонов гидроксильной группы проявляется трехпротонный пик ацетильной группы при 2.3 м. д. Протоны метилendioкси- и этилендиокигрупп дают синглеты при 6.00–6.06 и 4.27–4.30 м. д.; пропилендиокигруппа обнаруживается в виде триплета, квинтета при 4.20 и 2.16 м. д.

Сравнение полученных результатов по синтезу кумаринов (III)–(XX) указывает на различную доступность 4H-кумаринов, модифицированных ядрами 1,3-бензодиоксола, 1,4-бензодиоксана и 1,5-бензодиоксепана [18–20].

Таким образом, циклизация салициловых альдегидов с гетероарилацетонитрилами в присутствии пиперидина в этаноле протекает в более мягких условиях и с более высокими выходами целевых продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента применяли смесь бензола и этанола в соотношении 9 : 1. Спектры ¹H-ЯМР сняты на спектрометре WP-100 SY (Bruker) с рабочей частотой 100 МГц и Tesla-100 в дейтерохлороформе или в дейтеродиметилсульфоксиде относительно тетраметилсилана (внутренний стандарт). Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным значениям.

3-Гетероарил-4H-кумарины. Способ А, соединения (III)–(XX). Смесь 10 ммоль гетероарилацетонитрила или гетероарилуксусной кислоты (II), 10 ммоль соответствующего альдегида (I), 2.95 г

Таблица 1. Физико-химические константы 3-гетероарил-4H-кумаринов

Соединение	Эмпирическая формула	Т. пл. °С*	Выход, %**						Элементный анализ		
			способ А		способ Б		способ В		Элемент	Найдено, %	Вычислено, %
(III)	C ₁₆ H ₁₀ O ₄	174–175	11.3	19	–	39	–	35	С	72.2	72.2
									Н	3.7	3.6
(IV)	C ₁₆ H ₁₉ ClO ₄	237–239	58	–	58	–	52	–	Cl	11.9	11.8
(V)	C ₁₆ H ₉ BrO ₄	234–235	63.5	–	–	–	–	–	Br	23.3	23.3
(VI)	C ₂₀ H ₁₂ O ₄	204–206	33	34	44	–	–	–	С	75.9	76.0
									Н	3.8	3.8
(VII)	C ₁₆ H ₉ NO ₆	264–265	30	–	–	–	30	–	Н	4.5	4.5
									О	30.8	30.7
(VIII)	C ₁₈ H ₁₂ O ₆	193–195	20	18	–	29	–	–	С	66.8	66.7
									Н	3.5	3.7
(IX)	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	190–191	13	21.4	18	25	15	20	С	73.0	73.0
									Н	4.2	4.3
(X)	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄	199–201	76.3	35.5	–	–	–	–	Cl	11.3	11.3
(XI)	C ₁₇ H ₁₁ BrO ₄	206–207	31	48	33.5	56	–	–	Br	22.4	22.2
(XII)	C ₂₁ H ₁₄ O ₄	212–214	34	23	–	40.33	–	35	С	76.7	76.4
									Н	4.1	4.2
(XIII)	C ₁₇ H ₁₁ NO ₆	245–247	72	73.1	76	82	–	–	Н	4.3	4.2
									О	29.5	30.0
(XIV)	C ₁₉ H ₁₄ O ₆	171–172	25.5	23	–	31	–	–	С	68.0	67.5
									Н	4.2	4.1
(XV)	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	177–178	–	21	–	28.3	–	22	С	73.5	72
									Н	4.7	4.7
(XVI)	C ₁₈ H ₁₃ ClO ₄	167–168	–	25	–	–	–	–	Cl	10.8	10.7
(XVII)	C ₁₈ H ₁₃ BrO ₄	213–215	–	31.3	–	37	–	33.5	Br	21.4	21.3
(XVIII)	C ₂₂ H ₁₆ O ₄	173–175	–	25	–	32.5	–	–	С	76.7	75
									Н	4.6	4.6
(XIX)	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆	184–186	–	60	–	65.3	–	55	Н	4.6	4.5
									О	20.8	21.0
(XX)	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	165–166	–	15	–	19	–	–	С	75	75
									Н	5	4.7

* Кристаллизация из этилацетата.

** Для каждого способа в первом и втором столбце приведены выходы, полученные в реакции с гетероарилуксусными кислотами и с гетероарилацетонитрилами соответственно.

(30.1 ммоль) уксуснокислого калия и 10.3 мл уксусного ангидрида кипятили в течение 5–7 ч. (В случае гетероарилацетонитрила реакционную смесь гидролизвали 5 мл 50% уксусной кислоты в течение 2 ч.) После охлаждения, выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из этилацетата (табл. 1).

Способ Б. Соединения (III)–(XX). Смесь 10 ммоль соединения (II) (X = COOH, n = 1, 2 или X = CN, n = 1, 2, 3), 10 ммоль соответствующего альдегида (I), 0.12 мл пиперидина и 10 мл 95% эта-

нола кипятили в течение 4–6 ч. (В случае гетероарилацетонитрила реакционную смесь гидролизвали 5 мл 2 н. соляной кислоты в течение 1 ч.) После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали 1% водным раствором NaHCO₃. Остаток кристаллизовали из этилацетата (табл. 1).

Способ В. Соединения (III)–(XX). Смесь 10 ммоль соответствующего гетероарилацетонитрила или гетероарилуксусной кислоты (II), 10 ммоль салицилового альдегида (I), 0.35 мл триэтиламина и 10 мл 95% этанола кипятили 8–10 ч. (В случае

Таблица 2. Величины химических сдвигов в спектрах ¹H-ЯМР 3-гетероарил-4H-кумаринов в CDCl₃ [δ, м. д. (J, Гц)]*

Соединение	Протоны кумаринового ядра					Протоны гетероцикла				O(C ₂) ^δ
	H4, с	H5 (R ² = H) (д, J 2.4)	H6 (R ¹ = H)	H7 (R = H) или H9 (дд, J 8.3, 2.4)	H8 или H10 (д, J 8.3)	H4 (H5, H6) (д, J 2.2)	H6 (H7, H8) (дд, J 8.3, 2.2)	H7 (H8, H9) (д, J 8.3)		
(III)	7.75	7.49 дд (8.3, 2.4)	7.48 тд (8.3, 2.4)	7.42 дд	4.35 дд	7.26	7.20	6.96	6.04	
(IV)	8.10	7.81	–	7.60	7.41	7.28	7.25	6.97	6.06	
(V)	7.66	7.66	–	7.61	7.25	7.27	7.18	6.88	6.03	
(VI)	8.52	8.30 (дд, 8.3, 2.4, H5), 7.71 (тд, H7), 7.93 (дд, 8.3, 2.4, H8)	–	7.97 д (8.3)	7.49 д (8.3)	7.34	7.30	6.92	6.04	
(VII)	7.65	7.65	–	7.61	7.23	7.25	7.17	6.95	6.02	
(VIII)	7.72	7.51 (д, 8.43)	7.01 (дд, J 8.4, 2.2)	2.34 с	7.13 (д, J 2.2)	7.22	7.18	6.86	6.00	
(IX)	7.74	7.49 (дд, J 8.3, 2.4)	7.49 (тд, J 8.3, 2.4)	7.40 дд	7.36 дд	7.27	7.21	6.91	4.29	
(X)	7.65 (J 8.12)*	7.49	–	7.44	7.35	7.28	7.18	6.90	4.28	
(XI)	7.64	7.82	–	7.60	7.42	7.26	7.22	6.92	4.28	
(XII)	8.47	8.27 (дд, J 8.3, 2.4, H5), 7.52 (тд, H7), 7.89 (дд, J 8.3, 2.4, H8)	–	7.59	7.22	7.25	7.22	6.92	4.28	
(XIII)	7.64	7.64	–	7.62	7.45 (д, J 8.3)	7.35	7.32	6.95	4.30	
(XIV)	7.73	7.52 (д, J 8.43)	7.05 (дд, J 8.43, 2.2)	2.35 с	7.35	7.33	7.20	6.98	4.27	
(XV)	7.75	7.52 (дд, J 8.3, 2.4)	7.40 (тд, J 8.3, 2.4)	7.40 (тд, J 8.3, 2.4)	7.12 (д, J 2.2)	7.26	7.21	6.93	4.29	
(XVI)	7.65	7.50	–	7.42	7.30	7.4–7.52 м	–	–	4.20 т 2.16 кв	
(XVII)	7.62	7.60	–	7.58	7.23	7.22	7.20	6.93	4.21 т 2.16 кв	
(XVIII)	8.40	8.20 (дд, J 8.3, 2.4, H5), 7.59 (тд, H7), 7.87 (дд, J 8.3, 2.4, H8)	–	7.90 (J 8.3)	7.30 (J 8.3)	7.35	7.32	6.96	4.20 т 2.16 кв	
(XIX)	8.35	8.35	–	7.48	7.35	7.21	7.19	6.84	4.21 т	
(XX)	7.73	7.49 (д, J 8.43)	7.03 (дд, J 8.43, 2.2)	2.42 с	7.10 (д, J 2.2)	7.26	7.23	6.96	4.24	

* Спектры соединений измерены в DMSO-d₆.

гетероарилацетонитрила реакционную смесь гидролизировали 5 мл 2 н. соляной кислоты в течение 1 ч.) После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и промывали 1% раствором NaHCO_3 . Остаток кристаллизовали из этилацетата (табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Хиля В.П.* // Химия природ. соед. 2003. № 1. С. 47–82.
2. *Franco D.M., Gladys C.V., Dora S.Z., Giovanni B.M.* // *Gazzetta Chimica Italiana*. 1977. V. 107. P. 403–407.
3. *Dervilla M.X., Donnelly J.K., Philip J.K.* // *Phytochem.* 1974. V. 18. P. 2587–2591.
4. *Jain A.C., Jain S.M., Singh J.* Printed in Great Britain. *Tetrahedron*. 1974. V. 30. P. 2485–2492.
5. *East A.J., Ollis W.D., Wheeler R.E.* // Department of Org. Chem. University Bristol 8. 1968. P. 365–374.
6. *Murray R.D.H.* // *Nat. Prod. Rept.* 1989. V. 6. P. 591–624.
7. *Crombie L., Whiting D.A.* // *J. Chem. Soc.* 1963. № 3. P. 1569–1579.
8. *Ingham J.L.* // *Z. Naturforsch.* 1979. V. 34. P. 684–688.
9. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* Флавоноиды и другие природные лигнаны. М.: Всесоюзный научно-исследовательский ин-т лекарственных растений. 1986. P. 17–20.
10. *Lin L.J., Cordell G.A.* // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986. № 5. P. 377–379.
11. *Murray R.D.H., Mendez J., Brown S.A.* *Chemistry and Biochemistry*. Chichester: Willey, 1982. P. 73–75.
12. *Kumar S., Ray A.B., Konno C., Oshima Y., Hikino H.* // *Phytochem.* 1988. V. 27. P. 636–638.
13. *Маликов В.М., Саидходжаев А.И.* // Химия природ. соед. 1998. № 3. С. 411–432.
14. *Debenedetti S.L., Nadinic F.L., Coussio J.D., De Kimpe N.* // *Phytochem.* 1991. V. 30. P. 2757–2758.
15. *Айтмамбетов А., Хиля В.П., Ковалев В.Н.* 3-(6-Бензодидоксан-1,4-ил)-4-ацетокси-6-этил-7-метоксикумарин, обладающий антиатеросклеротической и аналептической активностью. А. с. № 1692132 СССР // 1992. (ДСП).
16. *Lacova M., Chovancova J., Conecny V.* // *Chem. Papers. (CSSR)* 1986. V. 40. P. 121–126.
17. *Wolfbeis O.S., Marhold H.* // *Chem. Ber.* 1985. B. 118. S. 3664–3672.
18. *Айтмамбетов А., Исмаилова Г.О.* // Журн. Вестник Каракалпакского отд. АН РУз. 1998. № 1. С. 98–100.
19. *Ismailova G.O., Aitmambetov A.* II Intern. Symp. on the Chemistry of Natural Compounds. Eskisehir – Turkey, Abstracts (ТВАМ). 1996. 22–24 October. P. 120.
20. *Исмаилова Г.О.* II респ. научный коллоквиум. Сб. тез. Ташкент: ДИТАФ, 1998. С. 127–129.

Synthesis of Analogues of Natural Coumarins and Coumarinolignans

G. O. Ismailova

Phone: (99861) 223-6647; e-mail: bakhytn@mail.ru

Complex Institute of Natural Sciences, Karakalpak Branch, Uzbek Academy of Sciences,
pr. Berdakh 41, Nukus, 742000 Uzbekiston

3-Aryl-4H-coumarins with the 1,3-benzodioxol, 1,4-benzodioxane, and 1,5-benzodioxepane moieties were synthesized by modified methods. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: 3-aryl-4H-coumarin, benzodioxol, benzodioxane, benzodioxepane, Knoevenagel reaction