

НОВІ 3-ГЕТАРИЛЗАМІЩЕНІ ІЗОКУМАРИНИ

Досліджено поведінку 3-(α -бромацетил)ізокумарину (3-(2-бромацетил)-1H-ізохромен-1-ону) в реакціях з заміщеними 2-амінопіридинами, о-фенілєдіамінами та 2-амінотіазолом. Синтезовано нові ізокумарини з імідазо[1,2-а]піридиноними, хіноксаліновими, а також імідазо[2,1-b]тіазольним замісниками у 3-му положенні.

Ключові слова: 3-ацетил-1H-ізохромен-1-он, 3-(2-бромацетил)-1H-ізохромен-1-он, 3-гетарил-1H-ізохромен-1-они, гетероциклізація.

Вступ. 3-Гетарилізокумарини (1H-ізохромен-1-они) – вельми цікавий та перспективний клас гетероциклічних сполук, не лише з точки зору пошуку нових речовин з практично корисними властивостями, але й як об'єкт подальших досліджень хімічних перетворень ізокумаринового циклу [1]. Однак поки що ця група речовин нечисельна та малодосліджена, особливо порівняно із іншими бензопіроновими похідними [2, 3].

Серед кількох, описаних в літературі підходів до синтезу 3-гетарилізокумаринів, переважають методи, що базуються на використанні (о-галогенарил)естерів та кетонів і їх каталітично промотованих реакціях сполучення з відповідним гетероциклічним фрагментом [4–8]. Більшість з цих реакцій характеризуються достатньо високою селективністю та препаративними виходами, але їх суттєвим недоліком є використання високовартісних та важкодоступних реагентів. Альтернативою такого підходу є запропоновані нами раніше [9] реакції 3-(α -бромацетил)ізокумарину з бінуклофілами: метод, який добре зарекомендував себе для синтезу сполук кумаринового ряду з різноманітними гетероциклічними замісниками у 3-му положенні [3]. Попередньо на основі 3-(α -бромацетил)ізокумарину нами було одержано ряд гетероциклічних похідних, серед яких переважали 3-(тіазол-4-іл)ізокумарини [9]. Цікаво, що у той же час з'явилися дані стосовно біологічної активності одного із представників ізокумаринів з гетероциклічним замісником [10].

Об'єктом даного дослідження стали ізокумарини з нітрогеновмісними гетероциклічними замісниками, які є конденсованими біциклічними системами; а **метою роботи** було одержання нових похідних імідазопіридину та хіноксаліну (раніше нами були синтезовані лише незаміщені 3-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)- та 3-(хіноксалін-2-іл)ізокумарин).

Експериментальна частина. Контроль проходження реакцій та чистоти продуктів здійснювався методом ТШХ на платівках Silufol UV-254, елюент – CHCl_3 –MeOH, 19:1. Спектри ^1H ЯМР одержаних продуктів виміряні на приладі Varian Mercury 400 (робоча частота 400 МГц; розчинник – DMSO-d_6 або CDCl_3). Хімічні зсуви наведено в мільйонних частках відносно внутрішнього еталону – тетраметилсилану. Дані мас-спектроскопії одержані за допомогою приладу Agilent 1100 LC/MSD з хімічною іонізацією при атмосферному тиску.

Необхідний для синтезу α -бромкетону 3-ацетилізокумарин був нами напрацьований за допомогою двох методів, один з яких (*метод А*) базується на використанні о-формілбензойної кислоти **1** для побудови ізокумаринової системи з кетогрупою у 3-му положенні [11]. При взаємодії калійної солі кислоти **1** з хлорацетоном утворюється естер **2** (рис. 1), який внаслідок внутрішньомолекулярної кротонової конденсації утворює 3-ацетилізокумарин **3**:

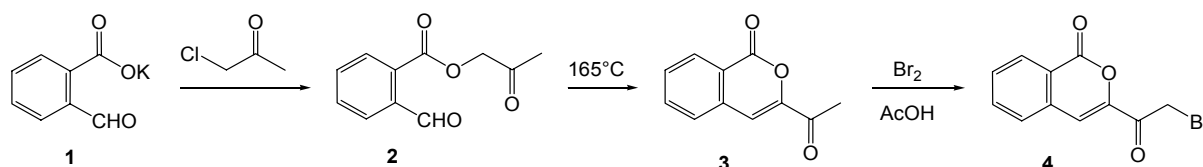


Рис. 1. Схема синтезу 3-(α -бромацетил)-ізокумарину

Також було удосконалено запропонований нами раніше [12] спосіб синтезу 3-ацетилізокумарину (*метод Б*), згідно якого утворення естеру **2** та його циклізація у кетон **3** відбувається як "one-pot" синтез при кип'ятінні о-формілбензойної кислоти **1** та хлорацетону в розчині діоксану з додаванням триетиламіну.

2-Формілбензойної кислоти 2-оксопропіловий естер (2). Розчиняють 14,9 г (0,1 моль) формілбензойної кислоти у суміші 50 мл води та 6,9 г (0,05 моль) карбонату калію. Розчин упарюють за допомогою роторного випарювача, і залишок ретельно висушують у вакуумі, отримуючи таким чином калієву сіль формілбензойної кислоти з кількісним виходом. Суміш 9 г (0,048 моль) даної солі та 13,8 мл (0,17 моль) хлорацетону нагрівають на водяній бані впродовж 1 год. До охолодженої реакційної суміші додають 200 мл води, органічну фазу екстрагують диетиловим етером (тричі по 50 мл), розчинник упарюють, отримуючи 2-оксопропіловий естер

формілбензойної кислоти **2** у вигляді жовтого масла. Сполука очищена шляхом перегонки у вакуумі. Вихід 74 %; т. кип. 121°C (0,15 мм рт. ст.); спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.ч. (J, Гц): 2,01 (3H, с, CH_3CO), 5,13 (2H, с, CH_2), 7,80 (2H, м, H-4,5), 7,87 (1H, м, H-3), 7,98 (1H, м, H-6), 10,47 (1H, с, CHO); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 207 [$\text{M}+1$]⁺ (95).

3-Ацетил-1H-ізохромен-1-он (3).

Метод А. Естер **2** переганяють при 3,75 мм рт. ст., збираючи фракцію, що кипить у межах 160–165°C. У більшості випадків отримували спектрально чистий продукт; але за необхідності сполуку **3** перекристалізували із етилацетату. Вихід 44 % (за даними [11] вихід становить близько 75 % внаслідок конденсації під час перегонки у вакуумі при 10–12 мм рт. ст. та 170–210°C, і не більше 30 % у перерахунку на калійну сіль о-формілбензойної кислоти внаслідок конденсації в присутності піперидину).

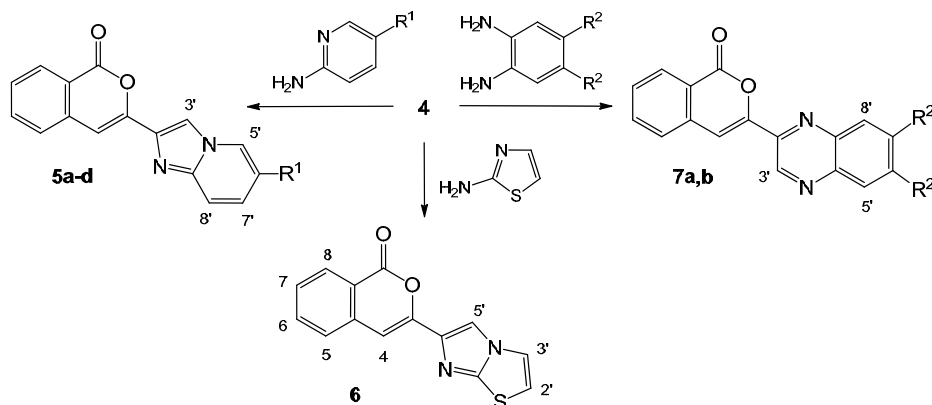
Метод Б. У 100 мл абсолютного діоксану розчиняють при нагріванні 7,50 г (0,05 моль) *o*-формілбензойної кислоти **1** та 8,4 мл (0,06 моль) триетиламіну, додають 4,12 мл (0,05 моль) хлорацетону та кип'яють впродовж 4 год. Після охолодження реакційної суміші, осад триетиламонійхлориду відфільтровують, маточник упарюють у вакуумі, а залишок перекристалізують із метанолу. Вихід 71 % (60 % [12]).

Т. топл. 142–143°C (141–142°C [11]); спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 2,52 (3H, с, CH₃CO), 7,64 (1H, с, H-4), 7,72 (1H, т, J=8,0, H-7), 7,82–7,90 (2H, м, H-5,6),

8,21 (1H, д, J=8,0, H-8); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 189 [M+1]⁺ (100).

Синтез 3-(α -бромацетил)ізокумарину (**4**) (схема 1) був нами описаний в роботі [9], там же наведені фізичні характеристики сполуки.

Бромкетон **4** був введений у реакцію з монозаміченими α -амінопіридинами, α -амінотіазолом та симетрично дизаміченими *o*-фенілендіаминами (рис. 2):



R¹ = Me (**5a**), F (**5b**), Cl (**5c**), Br (**5d**); R² = Me (**7a**), F (**7b**)

Рис. 2. Схема синтезу 3-гетарил-1H-ізохромен-1-онів 5–7

Загальна методика синтезу 3-гетарил-1H-ізохромен-1-онів 5–7. Кип'яють при перемішуванні впродовж 2 год в 30 мл *i*-PrOH 2 г (7,5 ммоль) бромкетону **4** та 8,25 ммоль відповідної амінокомпоненти. Після охолодження реакційної суміші осад відфільтровують, промивають *i*-PrOH. Перекристалізують із суміші EtOH : ДМФА – 1:1.

3-(6-Метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1H-ізохромен-1-он (5a). Вихід 44 %; т. топл. 273–274°C; спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 2,28 (3H, с, CH₃-6'), 7,16 (1H, д, J=8,9, H-8'), 7,38 (1H, с, H-4), 7,47 (1H, д, J=8,9, H-7'), 7,56 (1H, т, J=7,6, H-7), 7,73 (1H, д, J=7,6, H-5), 7,83 (1H, т, J=7,6, H-6), 8,15 (1H, д, J=8,0, H-8), 8,26 (1H, с, H-3'), 8,33 (1H, с, H-5'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 277 [M+1]⁺ (100).

3-(6-Флуорімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1H-ізохромен-1-он (5b). Вихід 54 %; т. топл. 152–153°C; спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 7,44 (1H, уш. д, J=9,6, H-8'), 7,47 (1H, с, H-4), 7,59 (1H, т, J=7,8, H-7), 7,68 (1H, дд, J=9,6, J=5,6, H-7'), 7,79 (1H, д, J=7,8, H-5), 7,86 (1H, т, J=7,8, H-6), 8,17 (1H, д, J=8,2, H-8), 8,34 (1H, с, H-3'), 8,79 (1H, м, H-5'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 281 [M+1]⁺ (100).

3-(6-Хлорімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1H-ізохромен-1-он (5c). Вихід 72 %; т. топл. 234–235°C; спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 7,35 (1H, д, J=9,6, H-8'), 7,42 (1H, с, H-4), 7,57–7,63 (2H, м, H-7,7'), 7,75 (1H, д, J=7,6, H-5), 7,83 (1H, т, J=7,6, H-6), 8,18 (1H, д, J=7,6, H-8), 8,35 (1H, с, H-3'), 8,80 (1H, с, H-5'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 297 [M+1]⁺ (100).

3-(6-Бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1H-ізохромен-1-он (5d). Вихід 84 %; т. топл. 278–279°C; спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 7,37–7,48 (2H, м, H-4,8'), 7,54–7,60 (2H, м, H-7,7'), 7,75 (1H, д, J=7,5, H-5), 7,83 (1H, т, J=7,3, H-6), 8,17 (1H, д, J=7,3, H-8), 8,34 (1H, с, H-3'), 8,87 (1H, с, H-5'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 341 [M+1]⁺ (100).

3-(Імідазо[2,1-б]тіазол-6-іл)-1H-ізохромен-1-он (6). Вихід 74 %; т. топл. 217–218°C; спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 7,27 (1H, с, H-4), 7,35 (1H, д, J=4,5,

H-2'), 7,56 (1H, т, J=7,5, H-7), 7,73 (1H, д, J=8,0, H-5), 7,82 (1H, т, J=7,5, H-6), 7,94 (1H, д, J=4,5, H-3'), 8,15 (1H, д, J=8,0, H-8), 8,22 (1H, с, H-5'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 269 [M+1]⁺ (100).

3-(6,7-Диметилхіноксалін-2-іл)-1H-ізохромен-1-он (7a). Вихід 72 %; т. топл. 155–156°C; спектр ^1H ЯМР (CDCl₃), δ , м.ч. (J, Гц): 2,49 (6H, с, 2CH₃), 7,56 (1H, т, J=7,7, H-7), 7,61 (1H, д, J=7,7, H-5), 7,74–7,79 (2H, м, H-4,6), 7,82–7,83 (2H, м, H-5',8'), 8,33 (1H, д, J=7,8, H-8), 9,39 (1H, с, H-3'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 303 [M+1]⁺ (100).

3-(6,7-Дифлуорохіноксалін-2-іл)-1H-ізохромен-1-он (7b). Вихід 47 %; т. топл. 114–115°C; спектр ^1H ЯМР (CDCl₃), δ , м.ч. (J, Гц): 7,61 (1H, т, J=7,7, H-7), 7,66 (1H, д, J=7,7, H-5), 7,78–7,91 (4H, м, H-4,6,5',8'), 8,37 (1H, д, J=8,0, H-8), 9,50 (1H, с, H-3'); мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 311 [M+1]⁺ (96).

Обговорення експериментальних даних. Результати експериментальних досліджень переконливо свідчать про те, що 3-(α -бромацетил)ізокумарин – зручна вихідна сполука для синтезу нових гетероциклічних похідних з великим потенціалом практичного використання. Подальшому розвитку цього розділу синтетичної органічної хімії може стати на заваді лише обмеженість даних стосовно препаративних методів синтезу вихідного 3-ацетилізокумарину, тому в цій роботі ми і приділили стільки уваги перевірці і вдосконаленню нечислених літературних даних.

Метод А одержання кетону **3**, який пропонує початкове вилучення естеру формілбензойної кислоти **2** (схема 1) та його циклізацію під час перегонки у вакуумі, дозволяє отримати продукт високої чистоти з виходом 44 % (альтернативний варіант внутрішньомолекулярної конденсації в основному середовищі, запропонований в роботі [11], призводить до нижчого виходу продукту). Цікавим і раніше непоміченим аспектом такої методики є наступний факт: якщо проводити перегонку у високому вакуумі (0,15 мм рт. ст.) циклізація не відбувається, і продукт переганяється при близько 120°C без змін і фактично без втрат; але якщо тиск

становить 3,75 мм рт. ст., температура перегонки зростає до 165°C, і ми отримуємо чистий 3-ацетилізокумарин. Суттєві переваги *методу Б* полягають як в простоті синтетичної процедури, так і у більш високому виході; тим паче, що збільшення тривалості процесу (порівняно із початковою методикою [12]) дозволило нам помітно покращити вихід продукту.

Взаємодія 3-(α -бромацетил)ізокумарину 2-амінопіридинами, 2-амінотіазолом та *o*-фенілендіаминами (схема 2) відбувається швидко та з хорошим виходом за стандартною для подібних гетероциклізацій процедурою (кип'ятіння у спиртовому розчині). Хоча досить широке коло бінклеофілів може бути залучено до реакцій з α -галогенкетонами, потрібно все ж враховувати високу активність α -піронового циклу 3-(α -бромацетил)ізокумарину та можливість його руйнування в сильно нуклеофільному середовищі. Раніше не досліджений нами у гетероциклізації з бромокетонном 4 2-амінотіазол виявив таку ж високу активність, як і 2-амінопіридини, завдяки чому сполука **6** була синтезована з високим виходом. Неочікуваним було деяке зниження виходу сполук з атомом Флуору в новоутвореному гетероциклі, особливо це стосується похідної хіноксаліну **7b**. Можливим поясненням цього факту може бути підвищення рухливості атому Флуору в нуклеофільному середовищі внаслідок утворення електронозбідненої гетероциклічної системи з додатковим електроноакцепторним замісником (ізокумариновим циклом), що, звичайно, заслуговує на подальше дослідження у цьому напрямку.

Висновки. Нами показано, що використання 3-(α -бромацетил)ізокумарину в реакціях з бінклеофілами надає широкі можливості для синтезу нових гетероциклічних похідних, зокрема з імідазо[1,2-*a*]піридиноними, імідазо[2,1-*b*]тіазольним та хіноксаліновими замісниками у 3-му положенні; а опрацювання способів одержання базового 3-ацетилізокумарину дозволяє рекомендувати мо-

дифіковані нами методики як препаративні для синтезу цього перспективного реагенту.

Список використаних джерел

1. Крехова О.Ф., Шаблыккіна О.В., Іщенко В.В., Хілія В.П. Тез. доп. XVII Міжнарод. науч. конф. студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", Київ, 2016, 52.
2. Krehova O.F., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Proc. XVII Int. Sci. Conf. for Students and PhD students "Actual tasks of chemistry", Kyiv, 2016, 52 (in Ukrainian).
3. Хілія В.П., Іщенко В.В. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Ред. Карцев В.Г. М.: IBS PRESS, 2012, 2, 503–517.
4. Khilya V.P., Ishchenko V.V. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. Kartsev V.G. ed. M.: IBS PRESS, 2012, 2, 503–517. (in Russian).
5. Хілія В.П., Шаблыккіна О.В., Іщенко В.В. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Ред. Карцев В.Г. М.: IBS PRESS, 2012, 2, 518–533.
6. Khilya V.P., Shablykina O.V., Ishchenko V.V. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. Kartsev V.G. ed. M.: IBS PRESS, 2012, 2, 518–533. (in Russian).
7. Le B.-G., Hamze A., Messaoudi S., Provot O., Le Calvez P.-B., Brion J.-D., Alami M. Synthesis, 2008, 10, 1607–1611.
8. Zhao P., Chen D., Song G., Han K., Li X. J. Org. Chem., 2012, 77 (3), 1579–1584.
9. Chary R.G., Reddy G.R., Ganesh P., Vara K., Chandra S.K., Mukherjee S., Pal M. RSC Advances, 2013, 3(25), 9641–9644.
10. Ge Z.-Y., Fei X.-D., Tang T., Zhu Y.-M., Shen J.-K. J. Org. Chem., 2012, 77 (20), 9435.
11. Ge Z.-Y., Fei X.-D., Tang T., Zhu Y.-M., Ji S.-J. J. Org. Chem., 2012, 77 (22), 10321–10328.
12. Shablykina O.V., Shablykin O.V., Ishchenko V.V., Voronaya A.V., Khilya V.P. Chem. Het. Compd., 2013, 48(11), 1621–1627.
13. Sumangala V., Poojary B., Chidananda N., Arulmoli T., Shenoy S. Eur. J. Med. Chem., 2012, 54, 59–64.
14. Каневская С.И., Ковшарова И.Н., Ливевич Л.И. Сборник статей по общей химии, Изд-во АН СССР, Москва – Ленинград, 1953, 2, 1493–1498.
15. Kanevskaya S.I., Kovsharova I.N., Lивевич L.I. Collection of articles on general chemistry. Publ. AS USSR, Moscow, Leningrad, 1953, 2, 1493–1498. (in Russian).
16. Іщенко В.В., Кулик К.С., Шаблыккіна О.В., Хілія В.П. Доповіді НАН України, 2012, (11), 132–134.
17. Ishchenko V.V., Kulyk K.S., Shablykina O.V., Khilya V.P. Dopovidi NAN Ukrayini, 2012, (11), 132–134.

Надійшла до редколегії 24.01.17

A. Коноваленко, студ.,
O. Шаблыккіна, канд. хим. наук, shablykina@ukr.net,
V. Іщенко, канд. хим. наук,
V. Хілія, д-р хим. наук, чл.-кор. НАН Украины
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

НОВЫЕ 3-ГЕТАРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ИЗОКУМАРИНЫ

Исследовано поведение 3-(2-бромацетил)изокумарина (3-(2-бромацетил)-1H-изохромен-1-он) в реакциях с замещенными 2-аминопиридинами, *o*-фенілендіаминами и 2-амінотіазолом. Синтезированы новые изокумарины с имидазо[1,2-*a*]піридиновыми, хіноксаліновыми, а также имидазо[2,1-*b*]тіазольным заместителями в 3-ем положении.

Ключевые слова: 3-ацетил-1H-изохромен-1-он, 3-(2-бромацетил)-1H-изохромен-1-он, 3-гетарил-1H-изохромен-1-оны, гетероциклізація.

A. Konovalenko, student,
O. Shablykina, PhD, shablykina@ukr.net,
V. Ishchenko, PhD,
V. Khilya, Dr. Sci., Corresponding Member of the NAS of Ukraine
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

NEW 3-HETARYLISOCOUMARINS

The behavior of 3-(2-bromoacetyl)isocoumarin (3-(2-bromoacetyl)-1H-isochromen-1-one) in reactions with *N,N*-binucleophiles such as substituted 2-aminopyridines (2-amino-5-methyl-, 2-amino-5-fluoro-, 2-amino-5-chloro- and 2-amino-5-bromopyridine), *o*-phenylenediamines (4,5-dimethyl- and 4,5-difluoro-*o*-phenylenediamine) and with 2-aminothiazole was investigated. New isocoumarins with imidazo[1,2-*a*]pyridines, quinoxalines and imidazo[2,3-*b*]thiazole substituents in third position were synthesized. This transformation makes possible to obtain the target isocoumarins with preparative yields, which are weakly dependent by the substituents' in the benzene ring of aminopyridine and phenylenediamine nature. Therefore, the using of this methodology opens wide possibilities for the synthesis of similar heterocyclic structures.

The limiting factor for development of chemistry of isocoumarins' with heterocyclic substituents in the third position that listed above is the availability of the initial 3-acetylisocoumarin. So two previously known methods of 3-acetylisocoumarin's synthesis have been tested and improved.

It was shown that cyclization oxopropyl ester of 2-formylbenzoic acid to 3-acetylisocoumarin by distillation in a vacuum occurs only at temperatures not lower than 165°C (the pressure is 3.75 mm. Hg). This method of cyclization provides pure 3-acetylisocoumarin with a yield more than 40 %.

The earlier proposed by us "one-pot" method of 3-acetylisocoumarin's synthesis was improved. It was observed that formation of oxopropyl ester of 2-formylbenzoic acid and its simultaneous cyclization in 3-acetylisocoumarin, when the 2-formylbenzoic acid and chloroacetone with the addition of triethylamine reacts in boiling dioxane, occurs more completely when the time of reaction increases from 1.5 to 4 h, and the yield of product accordingly increases from 60 to 70 %.

Keywords: 3-acetyl-1H-isochromen-1-one, 3-(2-bromoacetyl)-1H-isochromen-1-one, 3-hetaryl-1H-isochromen-1-ones, heterocyclization.