

УДК 547.814.5

#### **4-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛ)-3-ГІДРОКСИКУМАРИН – ЗРУЧНИЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ**

**А. Нецадін<sup>1</sup>, Х. Піткович<sup>1</sup>, О. Єленіч<sup>2</sup>, Р. Литвин<sup>1</sup>, Ю. Горак<sup>1</sup>,  
О. Мотовильський<sup>3</sup>, П. Ягодинець<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: jczrom@gmail.com

<sup>2</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,  
вул. Коцюбинського, 2, 58012, Чернівці, Україна

<sup>3</sup>НДЕКЦ при Управлінні МВС України у Рівненській області,  
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна

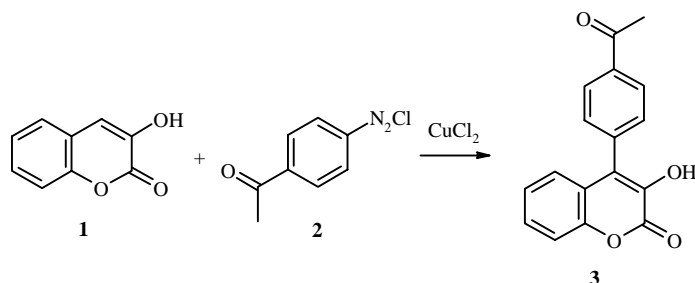
Вивчено купрокаталітичне арилування 3-гідроксикумарину 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом. З'ясовано, що отриманий 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарин є зручним реагентом для синтезу гетероциклічних сполук.

*Ключові слова:* похідні кумарину, арилування, тіазоли, триазолотіадіазини.

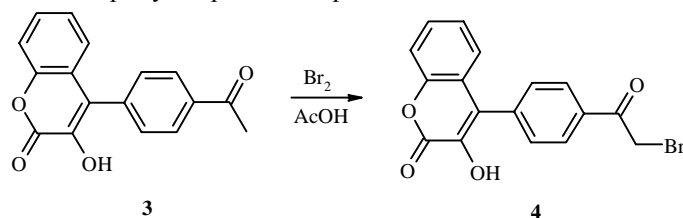
Багато похідних кумарину мають широке практичне застосування. Серед них – компоненти для сонячних батарей [1], барвники для лазерів [2], аналітичні реагенти [3] тощо. Крім того, кумарин і його похідні поширені в природі, серед них є багато лікарських засобів, які використовують для лікування різних недуг [4–6], а в медичній хімії цей клас сполук відносять до привілейованих структур. З іншого боку, похідні 4-арилкумарину досліджені мало. Тому розробка нових зручних методів синтезу похідних 4-арилкумарину є актуальним завданням.

Препаративно привабливим методом синтезу арилкумаринів є купрокаталітична реакція похідних кумарину з арендіазонієвими солями [7–9]. Проте в цих випадках селективно утворюються 3-арилкумарини, а якщо в положенні 3 є замісник, тоді реакція або взагалі не проходить, або відбувається заміна замісника на арильний радикал. Нам вдалося спрямувати реакцію арилування в положення 4 кумаринового циклу, використовуючи як реагент 3-гідроксикумарин. Такий напрям реакції, імовірно, можна пояснити ефективним перерозподілом електронів у 3-гідроксикумарині.

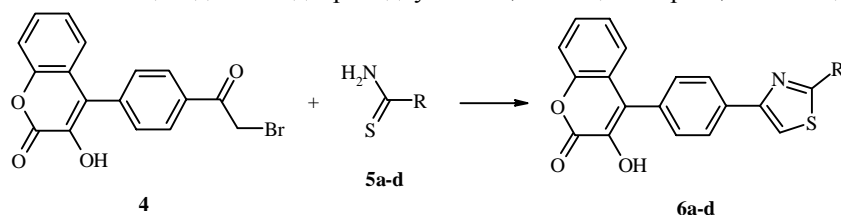
Як з'ясувалося, 3-гідроксикумарин **1** зазнає арилування 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом **2** у водноацетоновому середовищі за наявності каталітичної кількості хлориду міді (II). Вихід одержаного продукту арилування **3** становить лише 44 %, проте вихідними реагентами є дешеві та легкодоступні вихідні речовини – 3-гідроксикумарин та 4-аміноацетофенон.



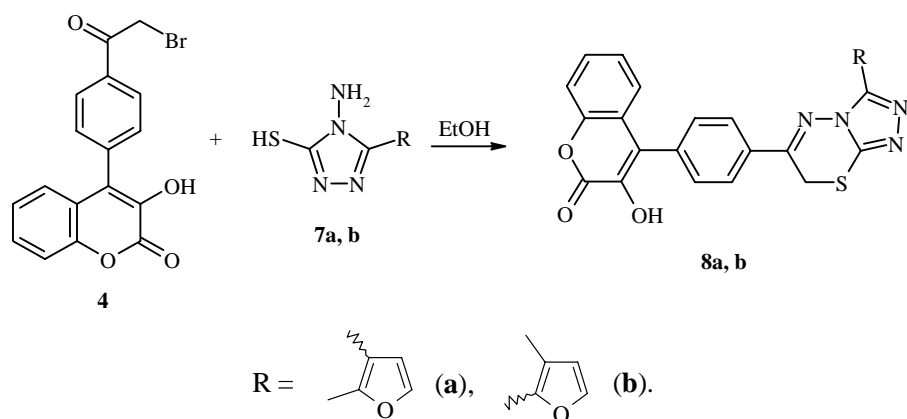
Одна з широко застосовуваних стратегій синтезу потенційно біологічно активних сполук ґрунтується на поєднанні декількох фармакофорних фрагментів в одній молекулі. Ми синтезували сполуки, які містять, окрім кумаринового фрагмента, інший фармакофорний фрагмент. Для цього спершу отримали 4-(4-бромацетилфеніл)-3-гідроксикумарин **4** – зручний реагент для гетероциклізації. Бромовання кетону **3** відбувається під дією броду в середовищі крижанної оцтової кислоти:



Як відомо, похідні тіазолу мають широкий спектр біологічної дії. З іншого боку,  $\alpha$ -бромкетони легко реагують з 1,3-динуклеофільними реагентами з утворенням різноманітних гетероциклічних систем. Користуючись таким підходом, ми вивчали реакції  $\alpha$ -бромкетону **4** з S,N-бінуклеофільними реагентами. Наприклад, під час взаємодії сполуки **4** з тіоацетамідом **5a** або тіосечовинами **5b-d** легко утворюються тіазоли **6a-d**. Реакція однаково добре відбувається, як в ацетонітрилі, так і в ацетоні.



Досліджено взаємодію  $\alpha$ -бромкетону **4** з S,N-бінуклеофільними реагентами – заміщеними 3-меркапто-4-амінотріазолами **7a,b**. 5-Заміщені 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли – добрі реагенти для синтезу конденсованих нітроген- і сульфуровмісних гетероциклів. Ми з'ясували, що сполуки **7a,b** взаємодіють з  $\alpha$ -бромкетонном **4** в абсолютному етанолі з формуванням тіадіазинового циклу й утворенням сполук **8a,b**:



Таблиця 1

Дані спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  отриманих сполук **3, 4, 6, 8**

Сполука	Хімічне зміщення, $\delta$ , м.ч.
<b>3</b>	2,65 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 7,05 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, кумарин); 7,22–7,26 (1H, м, кумарин); 7,44–7,49 (2H, м, кумарин); 7,56 (2H, д, $J = 7,0$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,12 (2H, д, $J = 7,0$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10,20 (1H, с, OH)
<b>4</b>	5,01 (2 H, с, $\text{CH}_2$ ); 7,04 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, кумарин); 7,23–7,27 (1H, м, кумарин); 7,44–7,50 (2H, м, кумарин); 7,59 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,15 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10,27 (1H, с, OH)
<b>6a</b>	2,74 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 7,15 (1H, д, $J = 7,4$ Гц, кумарин); 7,24–7,28 (1H, м, кумарин); 7,41–7,50 (4H, м); 8,03–8,14 (3H, м); 10,04 (1H, с, OH)
<b>6b</b>	7,10–7,24 (5H, м); 7,38–7,45 (4H, м); 7,94 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 9,99 (1H, с, OH)
<b>6c</b>	6,96 (1H, т, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,18 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, кумарин); 7,24–7,28 (1H, м, кумарин); 7,35 (2H, т, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,39–7,52 (4H, м); 7,68 (1H, с, тiazол); 7,76 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8,06 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10,34 (1H, с, OH). 10,45 (1H, ш.с, NH)
<b>6d</b>	2,54 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6,84 (1H, д, $J = 6,9$ Гц, піридин); 6,96 (1H, д, $J = 6,9$ Гц, піридин); 7,17 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, кумарин); 7,23–7,27 (1H, м, кумарин); 7,41–7,50 (4H, м); 7,57 (1H, с, тiazол); 7,67 (1H, т, $J = 6,9$ Гц, піридин); 8,07 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 11,51 (1H, ш.с, NH)
<b>8a</b>	2,60 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4,53 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 7,01 (1H, с, фуран); 7,10 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, кумарин); 7,23–7,27 (1H, м, кумарин); 7,41–7,50 (2H, м); 7,62 (2H, д, $J = 8,2$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,73 (1H, с, фуран); 8,17 (2H, д, $J = 8,2$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>8b</b>	2,27 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4,54 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 6,64 (1H, с, фуран); 7,09 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, кумарин); 7,24–7,27 (1H, м, кумарин); 7,41–7,50 (2H, м); 7,60 (2H, д, $J = 8,2$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,90 (1H, с, фуран); 8,14 (2H, д, $J = 8,2$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4$ )

Таблиця 2

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук **3, 4, 6, 8**

Номер сполуки	Вихід, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
<b>3</b>	44	236–237	72,69	4,39	–	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	72,85	4,32	–
<b>4</b>	74	222–223	56,96	2,97	–	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>4</sub>	56,85	3,09	–
<b>6a</b>	69	258–259	68,19	3,76	4,29	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	68,04	3,91	4,18
<b>6b</b>	71	>300	64,43	3,74	8,21	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64,27	3,60	8,33
<b>6c</b>	97	282–283	69,76	3,84	6,71	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	69,89	3,91	6,79
<b>6d</b>	89	307–308	67,56	4,19	9,75	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	67,43	4,01	9,83
<b>8a</b>	66	295–296	63,02	3,46	12,34	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	63,15	3,53	12,27
<b>8b</b>	57	>300	63,22	3,40	12,15	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	63,15	3,53	12,27

Отже, унаслідок виконаної роботи розроблено зручний одностадійний метод синтезу 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарину та з'ясовано, що він є зручним синтоном для синтезу гетероциклічних сполук.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на приладі Varian Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d<sub>6</sub>. Хімічне зміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.).

**4-(4-Ацетилфеніл)-3-гідрокси-2H-2-хроменон 3.** Суміш 3,8 г (0,028 моль) 4-аміноацетофенону, 18 мл (0,41 моль) концентрованої соляної кислоти та 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури 0–5 °C і витримували за цієї температури 5 хв. Утворювався осад гідрохлориду 4-аміноацетофенону. До одержаної суспензії під час інтенсивного перемішування і ефективного охолодження додавали краплями розчин 3 г (0,043 моль) натрій нітриту в 10 мл води. Після закінчення докrapування NaNO<sub>2</sub> реакційну суміш залишали на 15 хв у льодяній ванні. Отриманий розчин фільтрували і докrapували (зі швидкістю одна–дві краплі за 1 с) у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 4,5 г (0,028 моль) 3-гідроксикумарину **1**, 0,36 г (0,01 моль) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O і 35 мл ацетону. У процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) продукт відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

**4-(4-(2-Бромоацетилфеніл)-3-гідрокси-2H-2-хроменон 4.** До розчину ацетофенону **3** (0,025 моля) в крижаній оцтовій кислоті за температури 60 °C поступово додавали під час інтенсивного перемішування 4 г (0,025 моль) бром. Після знебарвлення суміші й охолодження утворений осад відфільтровували, промивали спиртом.

**3-Гідрокси-4-(4-(2-R-1,3-тіазол-4-іл)феніл)-2H-2-хроменони 5a-d.** До гарячого розчину 2 ммоль 4-(4-бромацетилфеніл)-3-гідроксикумарину **4** в 10 мл ацетону додавали розчин сполук **5a-d** (2 ммоль) у 10 мл ацетону. Суміш нагрівали до початку формування продукту реакції. Осад, що утворився, відфільтровували та промивали ацетоном.

**3-Гідрокси-4-(4-(3-*R*-7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл)феніл)-2*H*-2-хроменони 8a,b.** До гарячого розчину 0,72 г (2 ммоль) 4-(4-бромацетилфеніл)-3-гідроксикумарину **4** в 10 мл абсолютного спирту додавали розчин 2 ммоль відповідного аміомеркаптотриазолу **8** у 10 мл абсолютного спирту. Суміш кип'ятили до початку формування осаду. Після охолодження осад відфільтровували, нейтралізували водним розчином аміаку і перекристалізували з суміші розчинників етанол–ДМФА.

1. *Seo K. D., Song H. M., Lee M. J. et al.* Coumarin dyes containing low-band-gap chromophores for dye-sensitised solar cells // *Dyes and Pigments*. 2009. Vol. 90. N 3. P. 304–310.
2. *Duarte F. J., Hillman L. W.* Dye laser principles. New York: Academic 1990.
3. *Lupei D.* Rational design of a fluorescent hydrogen peroxide probe based on the umbelliferone fluorophore // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. N 19. P. 3045–3048.
4. *Маишковский М. Д.* Лекарственные средства: 14-е изд. М., 2000. Т. 1, 2.
5. *Kato A., Kobayashi K., Narukawa K.* 6,7-Dihydroxy-4-phenylcoumarin as inhibitor of aldose reductase 2 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. N 19. P. 5630–5633.
6. *Shen Q., Shao J., Peng Q.* Hydroxycoumarin derivatives: novel and potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 23. P. 8252–8259.
7. *Meerwein H., Büchner E., van Emster K.* Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen // *J. prakt. Chemie.* 1939. Bd. 152. N 2. S. 237–266.
8. *Taunk P. C., Jain S. K., Mital R. L.* Synthesis of some 3-arylcoumarins by Meerwein arylation reaction // *Ann. soc. sci. Bruxelles.* 1970. Bd. 1. N 3. S. 383–388.
9. *Грандберг И. И., Денисов Л. К., Попова О. А.* 7-Аминокумарины // *Химия Гетероцикл. Соед.* 1987. № 2. С. 147–174.

**4-(4-ACETYLPHENYL)-3-HYDROXYCOUMARIN – CONVENIENT REAGENT  
FOR HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONSTRUCTION**

**A. Neshchadin<sup>1</sup>, Ch. Pitkovych<sup>1</sup>, O. Yelenich<sup>2</sup>, R. Lytvyn<sup>1</sup>, Yu. Horak<sup>1</sup>,  
O. Motovylsky<sup>3</sup>, P. Yagodinets<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: jczrom@gmail.com*

*<sup>2</sup>Yuriy Fed'kovych Chernivtsi National University,  
Lesya Ukrainka Str., 25, 58012 Chernivtsi, Ukraine*

*<sup>3</sup>Expert center of scientific researches Ministry of  
Internal Affairs of Ukraine in Rivne region,  
Gagarina Str., 39, 33003 Rivne, Ukraine*

Cuprocatalytic arylation of 3-hydroxycoumarin with 4-acetylphenyldiazonium chlorides was investigated. It was found that arylation occurs at position 4 of coumarin cycle and 4-(4-acetylphenyl)-3-hydroxy-2H-2-chromenon was formed. The bromination of synthesized keton leads to formation of 4-(4-bromoacetylphenyl)-3-hydroxy-2H-2-chromenon. It was found that 4-(4-bromoacetylphenyl)-3-hydroxy-2H-2-chromenon is a convenient reagent for synthesis of thiazole and triazolothiadiazines derivatives.

*Key words:* coumarin derivatives, arylation, thiazoles, triazolothiadiazines.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014