

УДК 547.588.25

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ ІЗОКУМАРИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

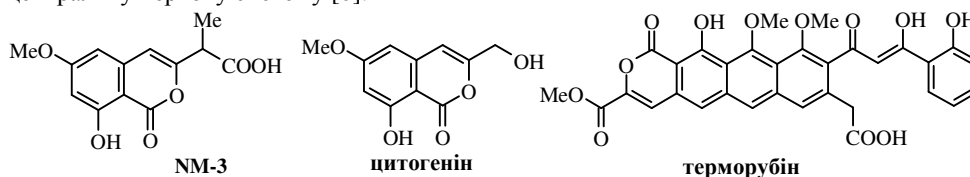
В. Туриця

*Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

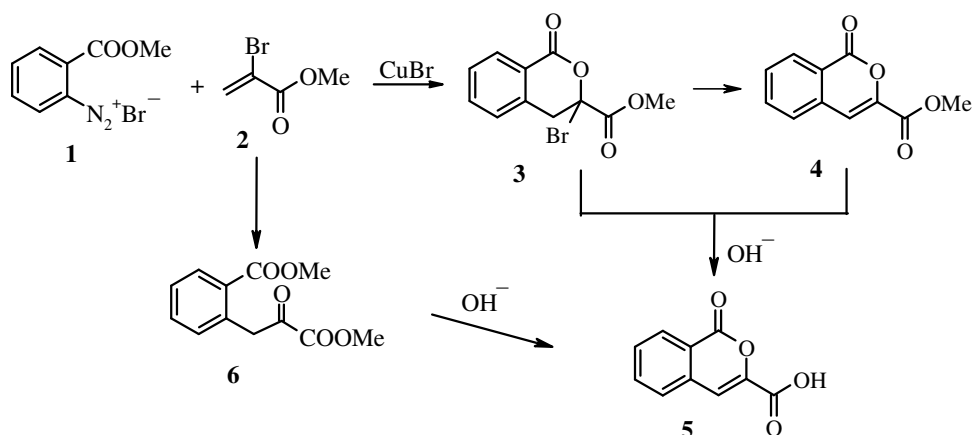
З'ясовано, що під час взаємодії  $\alpha$ -бромометилакрилату з 2-метоксикарбонілбензеназодіазоній бромідом в присутності CuBr утворюється метил 3-бром-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилат, що легко дегідробромуються до метил ізокумарин-3-карбоксилату. Останній був перетворений у відповідну кислоту, з якої через стадію утворення хлорангідриду синтезовано чимало амідів з метою вивчення їх біологічної активності.

*Ключові слова:* ізокумарин, інтрамолекулярна циклізація, арилювання, діазонієві солі.

Ізокумарини є важливим класом органічних сполук, поширені у природі та мають широкий спектр біологічної активності [1, 2]. Зокрема, завершуються клінічні випробування протипухлинного препарату NM-3, синтетичного аналога природного ізокумарину цитогеніну, який є ефективним для лікування ракових утворень у поєднанні з опроміненням [3]. Терморубін – природний антибіотик, який виявляє активність не порушуючи синтезу ДНК та РНК [4, 5]. Деякі аміді ізокумаринкарбонових кислот мають знеболюючу, протизапальну, жарознижуючу активність, а також впливають на центральну нервову систему [6].

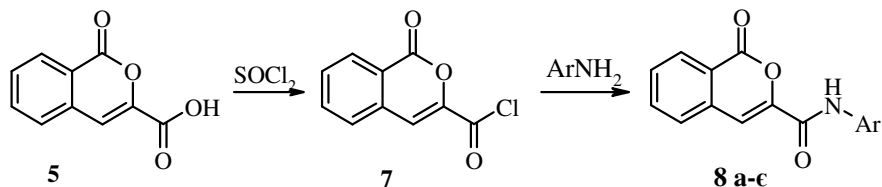


Раніше [7] ми з'ясували, що 2-метоксикарбонілбензеназодіазоній бромід **1** реагує з метиловим естером  $\alpha$ -бромакрилової кислоти **2** в присутності CuBr у водно-ацетоновому середовищі з утворенням метил 3-бром-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилату **3**, який легко зазнає дегідробромовання, зокрема під час вакуумної перегонки, перетворюючись у метил ізокумарин-3-карбоксилату **4**. Під час дії лугу на сполуки **3** і **4** отримали ізокумарин-3-карбонову кислоту **5**. Легке утворення ізокумарину **4** пов'язане зі значною рухливістю атома бром у положенні 3 ізокумаринового циклу. Внаслідок цього відбувається термічне дегідробромовання під час перегонки.



Під час варіювання умов реакції виявилось, що за значного надлишку HBr в розчині діазосолі **1** утворюється не продукт лактонізації, а кетоестер **6**. Можна припустити, що внаслідок бромарилування виникає дибромометильна група, яка завдяки гідролізу трансформується у кетогрупу.

Ізокумарин-3-карбонову кислоту **5** переведено у хлорангідрид **7**, який використали для синтезу бібліотеки амідів **8** з метою подальшого їх дослідження на предмет виявлення біологічної активності:



**8**: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**),  
2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 4-HOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**), 4-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**є**).

Вибірку синтезованих амідів проводили на основі *in silico* скринінгу на біологічну активність (табл. 1) за допомогою інтернет-сервісу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) та лікоподібності (табл. 2).

Таблиця 1

In silico скринінг біологічної активності амідів ізокумарин-3-карбонової кислоти **8 а–є** за допомогою інтернет-сервісу PASS

Номер сполуки	Ar	Інгібітор вивільнення 5-гідроксипригаміну	Інгібітор проліаміно-пептидази	Агоніст фолікул-стимулюючого гормону	Субстрат СУР2D16	Протиганемічний	Агоніст СС плазмодіом-2 рецептора	Інгібітор ариалкіл ациламідази	Інгібітор стирен-оксид ізомерази	Інгібітор (-)-(4S)-лімоненсинтази	Інгібітор дегідрогенази опію	Інгібітор синтезу холестерину	Інгібітор камфора 1,2-монооксигенази
<b>8 а</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,835	0,867	0,830	0,818	0,792							
<b>8 б</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,814	0,811	0,761	0,787	0,753							
<b>8 в</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,766	0,844	0,786	0,787	0,750	0,780						
<b>8 г</b>	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,826	0,726	0,734	0,751	0,702							
<b>8 д</b>	2-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,721	0,910	0,727	0,735	0,710							
<b>8 е</b>	4- HOOC C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,801	0,920	0,755	0,769	0,775		0,825	0,782	0,816	0,718	0,727	0,709
<b>8 є</b>	4- NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		0,811			0,767							

Як бачимо з табл. 1, вибрані амідні, з високою ймовірністю, можуть володіти інгібуючою активністю відносно ряду ферментів. Вибірку можливих активностей проводили з імовірністю 75 % і вище.

Таблиця 2

Аналіз відповідності амідів ізокумарин-3-карбонової кислоти **8 а–є** критеріям лікоподібності Ліпінського

Номер сполуки	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å <sup>2</sup>	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å <sup>3</sup>
<b>8 а</b>	2,948	59,309	20	265,268	4	1	2	231,381
<b>8 б</b>	3,348	59,309	21	279,295	4	1	2	247,942
<b>8 в</b>	3,396	59,309	21	279,295	4	1	2	247,942
<b>8 г</b>	3,578	59,309	21	299,713	4	1	2	244,917
<b>8 д</b>	3,332	68,543	23	309,321	5	1	4	273,729
<b>8 е</b>	2,858	96,608	23	309,277	6	2	3	258,382
<b>8 є</b>	1,642	119,474	24	344,348	7	3	3	274,101

Аналогічно з табл. 2 бачимо повну відповідність усім критеріям лікоподібності, а саме, основним із них – молекулярна маса не більше 500, коефіцієнт розподілу в системі 1-октанол–вода ( $\log P$ ) – не більше 5, кількість донорів водневого зв'язку ( $H_D$ ) – не більше 10, кількість акцепторів водневого зв'язку ( $H_A$ ) – не більше 10 [7].

**Експериментальна частина.** Спектри  $^1H$  ЯМР записували на приладі Bruker. Робоча частота та розчинники вказані при описі індивідуальних речовин внутрішній стандарт – ТМС.

Синтез метил ізокумарин-3-карбоксилатів **4** описано у праці [8]. Ізокумарин-3-карбонову кислоту **5**, її хлорангідрид **7** синтезували за методиками, наведеними у [9].

**Загальна методика одержання амідів.** Розчин 1 г хлорангідриду **7** в діоксані (5–6 мл) змішують з еквімолярними кількостями відповідного аміну і триетиламіну в діоксані (5–10 мл). Витримують суміш 30 хв і виливають у 100 мл води. Відфільтровують і перекристалізують з відповідного розчинника.

**N-Феніл-ізокумарин-3-карбоксамід 8 а.** Вихід 47 %.  $T_{пл} = 220\text{--}221\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH–ДМФА). Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСO– $d_6$ , 300 МГц): 7,11 (т; 1H, Ar,  $J$  7,8 Гц), 7,33 (т; 2H, Ar,  $J$  6,8 Гц), 7,65 (с; 1H, CH), 7,71 (т; 1H, Ar,  $J$  6,8 Гц), 7,82–7,92 (м; 4H, Ar), 8,26 (д; 1H, 8-H,  $J$  7,8 Гц), 10,37 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 72,52; H 4,10; N 5,38.  $C_{16}H_{11}NO_3$ . Обчислено, %: C 72,45; H 4,18; N 5,28.

**N-(2-Метилфеніл)-ізокумарин-3-карбоксамід 8 б.** Вихід 45 %.  $T_{пл} = 188\text{--}189\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH–ДМФА). Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСO– $d_6$ – $CCl_4$ , 300 МГц): 2,28 (с; 3H,  $CH_3$ ), 7,14–7,26 (м; 3H, Ar), 7,41 (д; 1H, Ar,  $J$  7,8 Гц), 7,64 (с; 1H, CH), 7,71 (т; 1H, Ar,  $J$  7,8 Гц), 7,84–7,91 (м; 2H, Ar), 8,26 (д; 1H, 8-H,  $J$  7,8 Гц), 9,93 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 73,00; H 4,60; N 5,10.  $C_{17}H_{13}NO_3$ . Обчислено, %: C 73,11; H 4,69; N 5,02.

**N-(4-Метилфеніл)-ізокумарин-3-карбоксамід 8 в.** Вихід 50 %.  $T_{пл} = 226\text{--}227\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH–ДМФА). Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСO– $d_6$ – $CCl_4$ , 300 МГц): 2,43 (с; 3H,  $CH_3$ ), 7,08 (д; 2H, Ar,  $J$  7,8 Гц), 7,55–7,82 (м; 6H, Ar+CH), 8,27 (д; 1H, Ar,  $J$  7,5 Гц), 9,77 (ш. с; 1H, NH). Знайдено, %: C 73,20; H 4,76; N 4,95.  $C_{17}H_{13}NO_3$ . Обчислено, %: C 73,11; H 4,69; N 5,02.

**N-(2-Хлорофеніл)-ізокумарин-3-карбоксамід 8 г.** Вихід 43 %.  $T_{пл} = 188\text{--}189\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH–ДМФА). Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСO– $d_6$ – $CCl_4$ , 300 МГц): 7,25 (т; 1H, Ar,  $J$  7,8 Гц), 7,38 (т; 1H, Ar,  $J$  6,8 Гц), 7,51 (д; 1H, Ar,  $J$  7,8 Гц), 7,71 (с; 1H, CH), 7,74 (д; 1H, Ar,  $J$  6,8 Гц), 7,87–7,98 (м; 3H, Ar), 8,27 (д; 1H, 8-H,  $J$  7,8 Гц), 9,80 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 64,02; H 3,28; Cl 11,95; N 4,75.  $C_{16}H_{10}ClNO_3$ . Обчислено, %: C 64,12; H 3,36; Cl 11,83; N 4,67.

**N-(2-Етоксифеніл)-ізокумарин-3-карбоксамід 8 д.** Вихід 50 %.  $T_{пл} = 173\text{--}174\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH–ДМФА). Знайдено, %: C 65,95; H 4,80; N 4,62.  $C_{18}H_{15}NO_4$ . Обчислено, %: C 69,89; H 4,89; N 4,53.

**N-(4-Карбоксифеніл)-ізокумарин-3-карбоксамід 8 е.** Вихід 47 %.  $T_{пл} = >300\text{ }^\circ\text{C}$  (розклад) (EtOH–ДМФА). Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСO– $d_6$ – $CCl_4$ , 300 МГц): 7,70–7,77 (м; 2H, Ar+CH), 7,90–8,00 (м; 2H, Ar), 8,24 (д; 1H, 8-H,  $J$  7,9 Гц), 10,68 (с; 1H, COOH), 12,75 (ш. с; 1H, NH). Знайдено, %: C 65,90; H 3,68; N 4,62.  $C_{17}H_{11}NO_5$ . Обчислено, %: C 66,02; H 3,58; N 4,53.

**N-(4-(Аміносультфоніл)феніл)-ізокумарин-3-карбоксамід 8 є.** Вихід 38 %.  $T_{пл} = 235-236\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH-ДМФА). Знайдено, %: C 55,95; H 3,62; N 8,05; S 9,40.  $C_{16}H_{12}N_2O_5S$ . Обчислено, %: C 55,81; H 3,51; N 8,14; S 9,31.

1. Hill R. A. Naturally occurring isocoumarins // *Forschr. Chem. Naturst.* 1986. Vol. 49. P. 1–78.
2. Barry R. D. Isocoumarins. Development since 1950 // *Chem. Rev.* 1964. Vol. 64. N 3. P. 229–260.
3. Yuan H., Junker B., Helquist D., Tailor R. E. Synthesis of anti-angiogenesis isocoumarins // *Curr. Org. Synth.* 2004. Vol. 1. N 1. P. 1–9.
4. Johnson R., Marinelli E. R. Thermorubin 3. Synthesis of novel tetralone and isocoumarin synthons as C-D ring precursors to thermorubin: an unmasking procedure for a latent  $\alpha$ -pyrone ring // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51. N 20. P. 3911–3913.
5. Turconi M., Depadi A., Ferrari D. et al. Synthesis and structure determination of some derivatives of antibiotic thermorubin // *Tetrahedron* 1986. Vol. 42. N 2. P. 727–733.
6. Santagati N. A., Bousquet E., Tirendi S. et al. Research on isoquinoline derivatives. V. Synthesis and pharmacological evaluation of a series of amidic derivatives of isoquinolin and isocoumarin carboxylic acids // *Farmaco* 1993. Vol. 48. N 1. P. 21–30.
7. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1. P. 4–25.
8. Туриця В. В., Матійчук В. С., Обушак М. Д. Про взаємодію  $\alpha$ -бромометилакрилату та  $\alpha$ -бромостирену з 2-метоксикарбонілбензен-діазонію бромідом // *Журн. Орг. фарм. хімії.* 2012. Т. 10. Вип. 1. С. 46–48.
9. Туриця В. В. Застосування реакцій орто-алкоксикарбоніларендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками у синтезі ізокумаринів: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03 / Туриця Віктор Володимирович. Львів, 2010. 221 с.

**SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ISOCOUMARIN-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES****V. Turytsya**

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

The methyl 3-bromo-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylate was obtained by the reaction of the methyl  $\alpha$ -bromoacrylate with 2-methoxycarbonyl benzenediazonium bromide in the presence of CuBr as a catalyst. It was found that the methyl isocoumarin-3-carboxylate can be easily obtained from 3-bromo-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylate by the dehydrobromination reaction. It was shown that the oxoester **6** forms as the major product in the case of excess of HBr usage in the solution of arenediazonium salt. We proposed that oxo-group was formed from dibromomethyl group, which was obtained from bromoarylation reaction.

Isocoumarin-3-carboxylic acid was transformed to the corresponding amides through the step of acyl chloride formation. Obtained amides we will use in further biological activity studies.

*Key words:* isocoumarin, intramolecular cyclization, arylation, diazonium salts.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2016  
Прийнята до друку 04.01.2017