

УДК 547.588.25

# ПРО ВЗАЄМОДІЮ $\alpha$ -БРОМОМЕТИЛАКРИЛАТУ ТА $\alpha$ -БРОМОСТИРЕНУ З 2-МЕТОКСИКАРБОНІЛБЕНЗЕНДІАЗОНІЮ БРОМІДОМ

В.В.Туриця, В.С.Матійчук, М.Д.Обушак

Львівський національний університет ім. Івана Франка,  
79005, м. Львів, вул. Кирила і Мефодія, 6. E-mail: obushak@in.lviv.ua

Ключові слова: ізокумарин; інтрамолекулярна циклізація; арилювання; діазонієві солі

**Встановлено, що при взаємодії  $\alpha$ -бромометилакрилату з 2-метоксикарбонілбензендіазонію бромідом у присутності  $\text{CuBr}$  утворюється метил 3-бром-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилат, що легко дегідробромуються до метил ізокумарин-3-карбоксилату. При використанні у реакції  $\alpha$ -бромостирену циклізація не відбувається і утворюються 2-арил-1-фенілетанони.**

## ABOUT REACTIONS OF $\alpha$ -BROMOMETHYLACRYLATE AND $\alpha$ -BROMOSTYRENE WITH 2-METHOXYCARBONYL BENZENEDIAZONIUM BROMIDE

V.V.Turytsya, V.S.Matiychuk, M.D.Obushak

**3-bromo-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylate has been obtained by the reaction of  $\alpha$ -bromoacrylate with 2-methoxycarbonyl benzenediazonium bromide in the presence of  $\text{CuBr}$  as a catalyst. It has been found that methyl isocoumarin-3-carboxylate can be easily obtained from 3-bromo-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylate by the dehydrobromination reaction. When using  $\alpha$ -bromostyrene in this reaction cyclization does not occur, only 2-aryl-1-phenylethanones are isolated.**

## О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ $\alpha$ -БРОМАКРИЛАТА И $\alpha$ -БРОМСТИРОЛА С 2-МЕТОКСИКАРБОНІЛБЕНЗОЛДИАЗОНИЯ БРОМИДОМ

В.В.Туриця, В.С.Матійчук, М.Д.Обушак

**Установлено, что при взаимодействии  $\alpha$ -бромметилакрилата с 2-метоксикарбонилбензолдiazония бромидом в присутствии  $\text{CuBr}$  образуется 3-бром-3,4-дигидроизокумарин-3-карбоксилат, который легко дегидробромируется до метил изокумарин-3-карбоксилата. При использовании в реакции  $\alpha$ -бромстирола циклизация не происходит и образуются 2-арил-1-фенилэтаноны.**

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

Раніше ми показали можливість одержання 3,4-дигідроізокумаринів купрокаталітичною ре-

акцією ненасичених сполук з *орто*-алкоксикарбоніл заміщеними діазонієвими солями [6–8]. При цьому відбувається арилювання з інтрамолекулярною циклізацією інтермедіату. Розширити межі застосування цієї реакції можна двома шляхами: використовувати заміщені естери антранілових кислот [9], що дозволить далі модифікувати ароматичну частину ізокумаринового циклу або ж випробувати у реакції нові функціоналізовані олефіни, що дасть змогу вводити функційні групи у лактоновий фрагмент молекули [10, 11].

У цій праці ми дослідили можливість використання бромозаміщених олефінів з метою одержання похідних ізокумарину. Ми припустили, що у разі арилювання і циклізації утворяться продукти, які легко дегідробромуються, що приведе

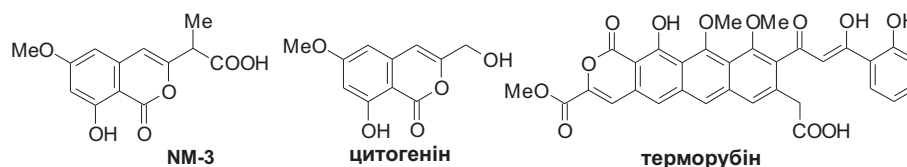


Схема 1

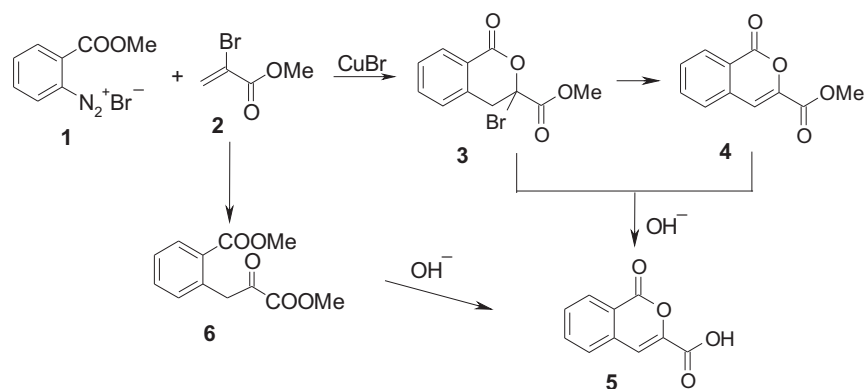


Схема 2

до ізокумаринів, а не 3,4-дигідроізокумаринів, як звичайно.

З'ясовано, що 2-метоксикарбонілбензедіазонію бромід **1** реагує з метиловим естером  $\alpha$ -бром-акрилової кислоти **2** в присутності CuBr (схема 2) у водно-ацетоновому середовищі з утворенням метил 3-бром-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилату **3**, який легко дегідробромується, зокрема при вакуумній перегонці з утворенням метил ізокумарин-3-карбоксилату **4**. При дії луку на сполуки **3** і **4** дістали 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 дегідробромування під час перегонки.

При варіюванні умов реакції виявилось, що при значному надлишку HBr у розчині діазосолі **1** утворюється не продукт лактонізації, а кетоестер **6**. Можна припустити, що в результаті бромарилування виникає дибромометильна група, яка внаслідок гідролізу трансформується у кетогрупу. Проте в м'яких умовах реакції такий процес видається малоімовірним.

Більш вірогідним, на наш погляд, є не гідроліз первинного продукту реакції, а формування кетогрупи на стадіях перетворення інтермедіатів (схема 3). Зазначимо, що подібні результати раніше отримали при взаємодії  $\alpha$ -бромо(хлоро)стирену з арендіазонію хлоридами і  $\text{SO}_2$  в умовах купрокаталізу – утворювалися сполуки  $\text{ArSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  [12]. Якщо на останній стадії реакції не відбувається переносу ліганду (бром) з переносом електрона, а лише його переніс [13], то можливе виникнення жирноароматичного кар-

бокатонона **B**, а він може реагувати з нуклеофілом ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (схема 3).

Отже, застосування  $\alpha$ -бромометилакрилату у розробленій реакції є зручним підходом до синтезу ізокумаринів. Естерна чи карбоксильна група у положенні 3 дозволяє використовувати сполуки **4**, **5** як реагенти.

Утворення кетонів типу **6** ми спостерігали також при арилюванні  $\alpha$ -бромостирену **8** (схема 4). Так, при використанні у цій реакції 2-метоксикарбонілбензедіазонію **1** та 2,4-диметоксикарбонілбензедіазонію **7** бромідів (останній одержано діазотуванням диметил 2-амінотерефталату) похідні 3-фенілізокумаринів не утворювалися. Виділено кетони **9**, **10**.

При лужному гідролізі **10** замість очікуваного продукту циклізації ізокумарину **11** отримали продукт гідролізу двох естерних груп **12**. Такий результат можна пояснити несприятливим для циклізації впливом фенільного ядра, оскільки подібна циклізація (**6**→**5**) відбувається, якщо замість фенільної групи використовують  $\text{COOMe}$ .

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували в розчиннику  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ . Хімічні зсуви ( $\delta$ , м. ч.) наведено стосовно сигналу  $\text{DMSO}$  (2,50 м. ч.), константи спин-спінової взаємодії ( $J$ ) вказано у Гц.

**Взаємодія 2-метоксикарбонілбензедіазонію броміду 1 з бромоеолефінами 2, 8.** У тришийкову колбу, оснащену механічною мішалкою, крапельною лійкою та лічильником бульбашок вносять 200 мл ацетону, 0,2 моль  $\alpha$ -бром-акрилату (або  $\alpha$ -бромостирену) і 3,5 г купруму (I) броміду. До суміші при постійному перемішуван-

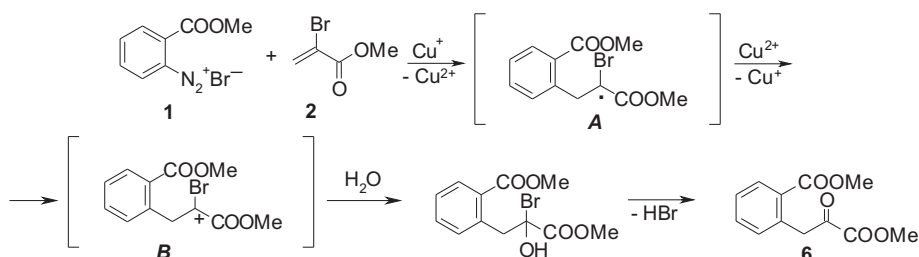


Схема 3

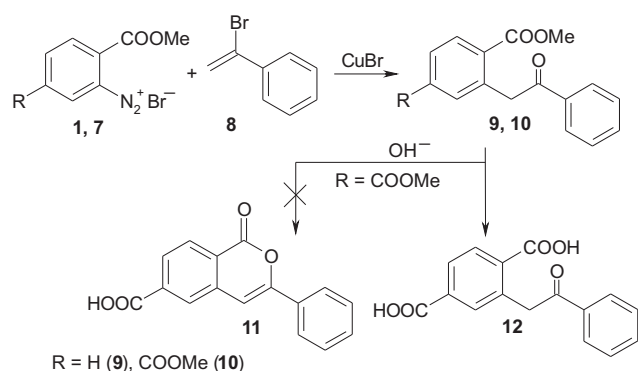


Схема 4

ні прикrapують 200 мл розчину діазонієвої солі **1**, приготованого з метилового естеру антранілової кислоти (30,2 г, 0,2 Моль, 26 мл) у 80 мл води і 80 мл бромоводневої кислоти та 16 г (0,24 Моль) натрію нітриту в 30 мл води. Після закінчення прикrapування суміш перемішують впродовж 1-2 год. Органічний шар відділяють, сушать і переганяють у вакуумі або перекристалізують сирій продукт.

**Метил ізокумарин-3-карбоксилат 4.** Вихід – 54%. Т.кип. – 195-201°C (3 мм рт.ст.). Т.пл. – 176°C (EtOH). Знайдено, %: С 64,85, Н 3,76.  $C_{11}H_8O_4$ . Обчислено, %: С 64,71, Н 3,95. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц): 3,91 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7,71 с (1H, CH), 7,74-7,90 м (3H, Ar), 8,21 д (1H, J = 8,1, 8-H).

**Метил 2-(2-оксо-2-метоксикарбонілетил)бензоат 6.** Вихід – 78%. Т.кип. – 190-200°C (3 мм рт.ст.). Т.пл. – 161-162°C (EtOH). Знайдено, %: С 61,23, Н 5,00.  $C_{12}H_{12}O_5$ . Обчислено, %: С 61,02, Н 5,12. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц),  $\delta$  (м.ч.): 3,88 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,84 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,38-7,83 м (4H, Ar).

**Метил 2-(2-оксо-2-фенілетил)бензоат 9.** Вихід – 78%. Т.пл. – 101-102°C (EtOH). Знайдено, %:

С 75,40, Н 5,72.  $C_{16}H_{14}O_3$ . Обчислено, %: С 75,58, Н 5,55. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц): 3,65 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,76 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,39-7,42 м (2H, Ar), 7,56-7,61 м (3H, Ar), 7,68 т (1H, J = 7,1, Ar), 7,97 д (1H, J = 7,1, Ar), 8,05 д (2H, J = 8,0, Ar).

**Диметил 2-(2-оксо-2-фенілетил)терефталат 10.** Вихід – 23%. Т.пл. – 136-137°C (EtOH). Знайдено, %: С 68,97, Н 5,05.  $C_{16}H_{12}O_5$ . Обчислено, %: С 69,22, Н 5,16. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц): 3,67 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,85 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,86 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,58 т (2H, J = 9,1, Ar), 7,69 т (1H, J = 8,6, Ar), 8,05 м (5H, Ar).

**Ізокумарин-3-карбонова кислота 5.** Нагрівають 0,1 Моль метил 3-бromo-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилату **3** (або метил ізокумарин-3-карбоксилату **4**) в 40 мл спирту протягом 3-5 год із 10 г (0,25 Моль) NaOH в 15 мл води. Суміш охолоджують, підкислюють соляною кислотою. Осад відфільтровують, перекристалізують з водного спирту. Вихід – 90%. Т.пл. – 231-232°C (EtOH-H<sub>2</sub>O). Знайдено, %: С 62,93, Н 3,06.  $C_{10}H_6O_4$ . Обчислено, %: С 63,16, Н 3,18. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц): 7,53 с (1H, CH), 7,67 т (1H, J = 8,0, 6-H), 7,75 д (1H, J = 8,0, 5-H), 7,83 т (1H, J = 8,0, 7-H), 8,22 д (1H, J = 8,0, 8-H).

**2-(2-Оксо-2-фенілетил)терефталеву кислоту 12** синтезували за такою ж методикою. Вихід – 88%. Т.пл. – 270-271°C (EtOH-DMFA). Знайдено, %: С 67,38, Н 4,02.  $C_{10}H_6O_4$ . Обчислено, %: С 67,60, Н 4,25. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц): 4,93 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,57 т (2H, J = 6,7, Ar), 7,67 т (1H, J = 6,7, Ar), 7,94-8,05 м (5H, Ar), 13,19 ш.с. (2H, COOH).

## Висновки

Запропоновано новий одностадійний спосіб синтезу ізокумаринів взаємодією 2-метоксикарбонілбензендіазонію броміду з  $\alpha$ -бромометилакрилатом в умовах реакції Меєрвейна.

## Література

- Hill R.A. // *Forsch. Chem. Naturst.* – 1986. – Vol. 49. – P. 1-78.
- Yuan H., Junker B., Helquist D., Tailor R.E. // *Curr. Org. Synth.* – 2004. – Vol. 1, №1. – P. 1-9.
- Johnson R., Marinelli E.R. // *J. Org. Chem.* – 1986. – Vol. 51, №20. – P. 3911-3913.
- Turconi M., Depadi A., Ferrari D. et al. // *Tetrahedron.* – 1986. – Vol. 42, №2. – P. 727-733.
- Santagati N.A., Bousquet E., Tirendi S. et al. // *Farmaco.* – 1993. – Vol. 48, №1. – P. 21-30.
- Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, №45. – P. 6112-6115.
- Туриця В., Матійчук В., Обушак М. // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2004. – Вип. 44. – С. 148-152.
- Пат. 23545 (2007). Україна // Б.В. – 2007. – № 10.
- Туриця В., Остап'юк Ю., Матійчук В., Обушак М. // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2008. – Вип. 49. – Ч. 2. – С. 24-29.
- Туриця В., Матійчук В., Обушак М. // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2005. – Вип. 46. – С. 157-163.
- Пат. 23746 (2007). Україна // Б.В. – 2007. – № 8.
- Обушак Н.Д., Билая Е.Е., Гануцак Н.И. // *ЖОРХ.* – 1991. – Т. 27, №11. – С. 2372-2376.
- Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Билая Е.Е. // *ЖОРХ.* – 2002. – Т. 38, №1. – С. 47-55.

Надійшла до редакції 03.01.2011 р.