

УДК 547.587.51 + 547.67

Леся КОБРИН, Євгенія БІЛА, Микола ГАНУЩАК

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ КУМАРИНІВ ТА ЇХНІХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ

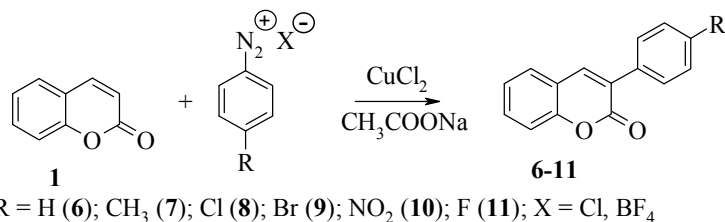
Львівський національний університет імені Івана Франка

Узагальнено результати досліджень реакції арилювання заміщених кумаринів солями арендіазонію. На прикладі кумарину, 7-гідрокси-4-метилкумарину, хромен-2-он-3-карбонової кислоти, її етилового естеру та 4,5-бензофуран-2-карбонової кислоти вивчено вплив природи та положення замісника на регіоселективність процесу. З'ясовано, що арилювання кумарину як (моно- так і біс)діазонієвими солями відбувається з утворенням продуктів арилювання у третє положення кумаринового гетероциклу, у випадку бісдіазонієвих солей друга діазогрупа заміщується на гідроген. На основі 3-арилкумаринів розроблено зручні методи одержання заміщених кумаринів – 3-арил-2Н-2-хроменонтіонів, оксимів, моно- і дизамічених гідразонів, тіосемикарбазонів, 4-тіазолідинонів.

Здебільшого 3-арилзаміщені кумарини одержують циклізацією заміщених саліцилових альдегідів із активними метиленовими компонентами, які містять арильний замісник, або функціоналізацією третього положення кумарину. Проте ці методи, запропоновані для введення замісників, зокрема арильного залишку, у кумариновий фрагмент [1–8] є багатостадійними і/або передбачають використання специфічних реагентів. Значно перспективнішою є модифікація самого кумаринового остову, зокрема реакція Меєрвайна [9]. Цей метод дає змогу за одну стадію при невисоких температурах і незначних сировинних затратах вводити арильні групи у молекули ненасичених органічних сполук, що дозволяє використовувати його в органічному синтезі для отримання продуктів, які мають практично цінні властивості.

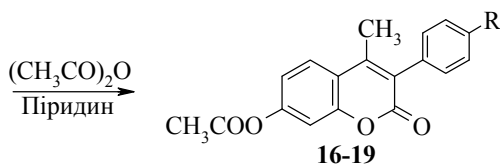
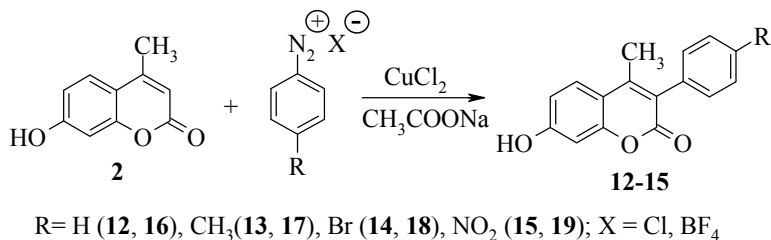
1. СИНТЕЗ 3-АРИЛКУМАРИНІВ АРИЛЮВАННЯМ КУМАРИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

Безпосереднє введення арильного замісника у положення 3 незаміщеного кумарину за одну стадію було проведено взаємодією кумарину з хлоридами та тетрафлуороборатами арендіазонію в умовах купрокаталізу в ацетатному буфері [10]. З'ясовано, що реакція відбувається регіоселективно з утворенням продуктів заміщення гідрогену у третьому положенні на арильний радикал:



У праці [10] показано, що використання солей діазонію у вигляді тетрафлуороборатів є значно ефективніше, ніж використання хлоридів арендіазонію. У реакції з тетрафлуороборатами арендіазонію виходи продуктів **6–11** більші у півтора раза (40–65%) порівняно з хлоридами (28–50%). Переваги тетрафлуороборатів полягають і у зручності очищення продуктів реакції, крім того, не доводиться додатково регулювати рН середовища, як у випадку використання хлоридів арендіазонію.

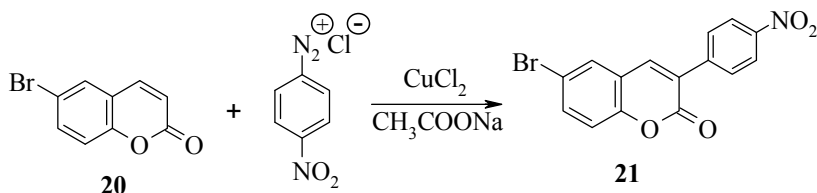
Введення замісників у положення 4 та 7 кумарину не змінює регіоселективності процесу [11]. 7-Гідрокси-4-метилкумарин **2** реагує з хлоридами та тетрафлуороборатами арендіазонію в умовах купрокаталізу за подібною схемою також з утворенням продуктів арилювання **12–15** у третє положення:



Як і для незаміщеного кумарину [10], виходи 3-арил-7-гідрокси-4-метилкумаринів **12–15** є вищими при використанні тетрафлуороборатів арендіазонію (53–60%) порівняно з хлоридами (61–68%). Встановлено, що найкращим розчинником для проведення реакції є суміш ДМСО-ацетон-вода (1:1:1). Ступінь конверсії сполук **1** та **2** в реакціях арилювання 55–60%.

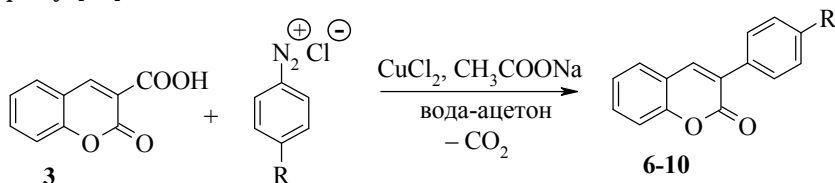
Взаємодією сполук **12–15** з оцтовим ангідридом з високими виходами одержано 3-арил-7-ацетокси-4-метилкумарини **16–19**.

6-Бромокумарин також арилюється тільки у третє положення кумаринового ядра [11]:



Зазначено, що в умовах реакції не утворюються продукти галогенарилування чи арилювання по четвертому положенню.

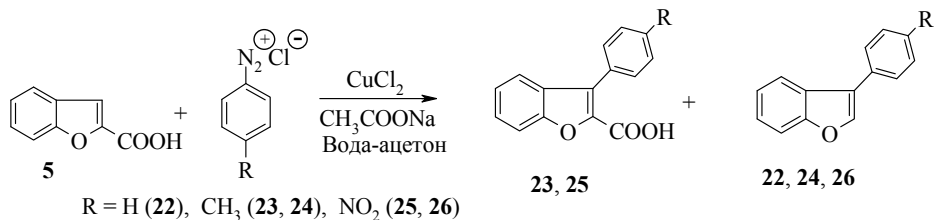
Регіоселективність процесу не змінюється навіть при використанні 3-заміщених кумаринів. Арилювання хромен-2-он-3-карбонової кислоти **3**, як і арилювання кумарину, відбувається лише у третє положення кумаринового ядра з декарбоксілюванням карбоксильної групи. Зазначимо, що виходи продуктів **6–10** дещо нижчі, ніж при арилюванні незаміщеного кумарину [12].



А етиловий естер **4** 2-оксо-2H-3-хроменкарбонової кислоти не вступає у цю реакцію: автори виділили непрореагований естер і продукт перетворення солі діазонію. Одержані результати свідчать про те, що взаємодія заміщених кумаринів з солями арендіазонію є регіоселективним процесом, який відбувається виключно як арилювання у третє положення кумаринового циклу, навіть за наявності легко елімінуючої групи, якщо ж воно зайняте етоксикарбонільним замісником, реакція не відбувається взагалі.

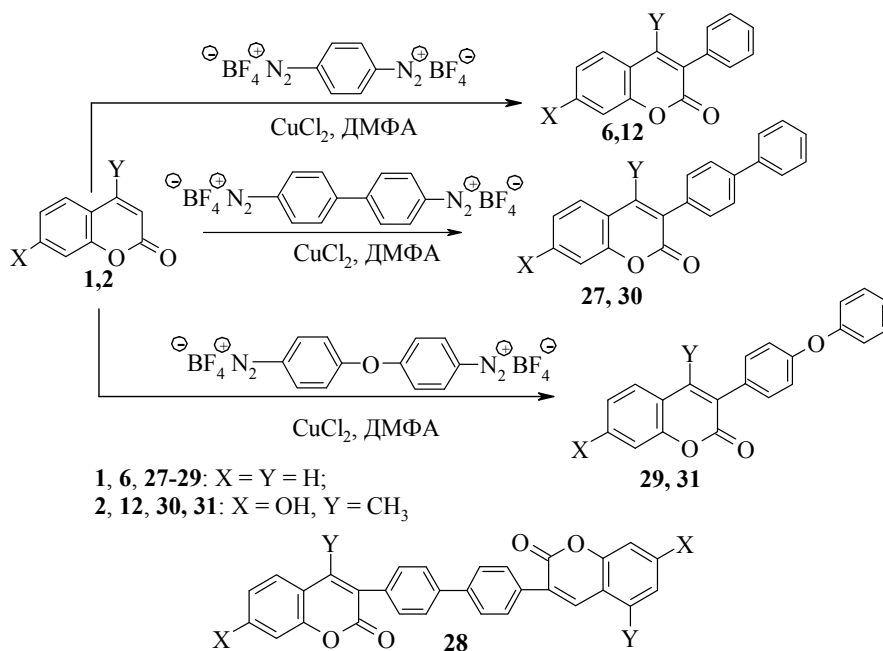
Очевидно, визначальною стадією процесу арилювання хромен-2-он-3-карбонової кислоти **3** є елімінування (декарбоксілювання), і лише потім відбувається приєднання арильного радикала у третє положення кумаринового кільця, так як це спостерігалось авторами [13] для арилювання та аренсульфонілювання коричної кислоти.

Дослідження реакції 4,5-бензофуран-2-карбонової кислоти **5** (кумарилової кислоти) з хлоридами арендіазонію в умовах купрокаталізу показало, що ця реакція відбувається неоднозначно.



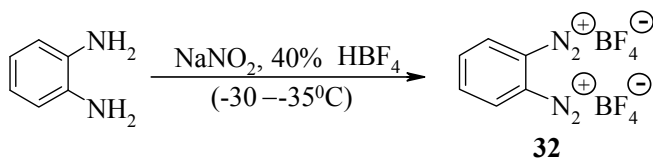
У випадку реакції з хлоридами *n*-толїлдіазонію та *n*-нітрофенїлдіазонію з суміші продуктів реакції виділено по два продукти: зі збереженням карбоксильної групи **23**, **25** та продукти декарбоксилування **24**, **26**. З фенїлдіазоній хлоридом виділено лише продукт арилювання — 3-фенїлбензофуран **22**. Для кумарилової кислоти, очевидно, стадія арилювання передує стадії декарбоксилування.

Цікаво відбувається взаємодія кумарину **1** та 7-гідрокси-4-метилкумарину **2** із бїсдіазонієвими солями в умовах купрокаталізу в системі розчинників ацетон – вода – ДМФА. Введення ще однієї діазонієвої групи не змінює регіоселективність реакції арилювання. Взаємодія відбувається за участю лише однієї діазогрупи, інша група заміщується на гідроген (продукти **6**, **12**, **27**, **29–30**). Лише у випадку незаміщеного **1** виділено продукт бісарилування **28** за участю обидвох діазогруп [10].



Такий перебіг реакції для бїсдіазосполук зафіксовано вперше. У попередніх працях, пов'язаних із дослідженням бїсдіазонієвих солей як арилюючих агентів, автори зазначали перебіг реакцій арилювання або за участю обидвох діазогруп, або за участю однієї діазогрупи з обов'язковим заміщенням іншої на галоген [14, 15]. Особливий перебіг реакції для кумарину і його заміщених пов'язаний із природою арильованого субстрату, хоча може відбуватися і за рахунок відновних властивостей розчинника [16].

Для цього спеціально вперше синтезовано тетрафлуороборат *o*-фенїленбїсдіазонію за реакцією:

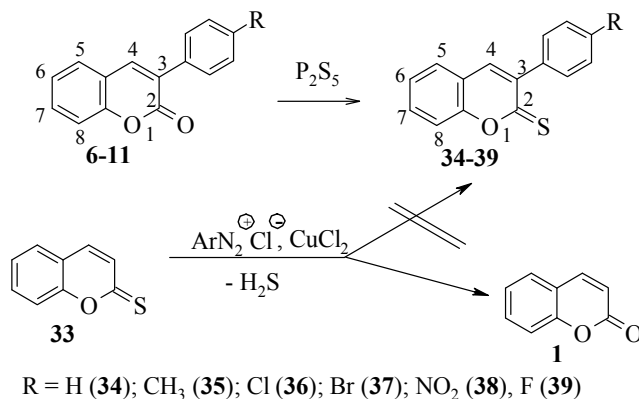


Розроблена методика дає змогу одержувати сполуку **32** діазотуванням *o*-фенілендіаміну з виходом 75 – 78% [17]. Спроби інших авторів по діазотуванні *o*-фенілендіаміну приводили лише до 1,2,3-бензотріазолу [18].

Проведено також спробу взаємодії кумарину з тетрафлуороборатом *o*-феніленбїсдіазонію у присутності каталітичних кількостей купрум (II) хлориду [10]. Реакція відбувається бурхливо з утворенням багатокомпонентної суміші, однак продукти взаємодії кумарину з тетрафлуороборатом *o*-феніленбїсдіазонію ідентифікувати не вдалося.

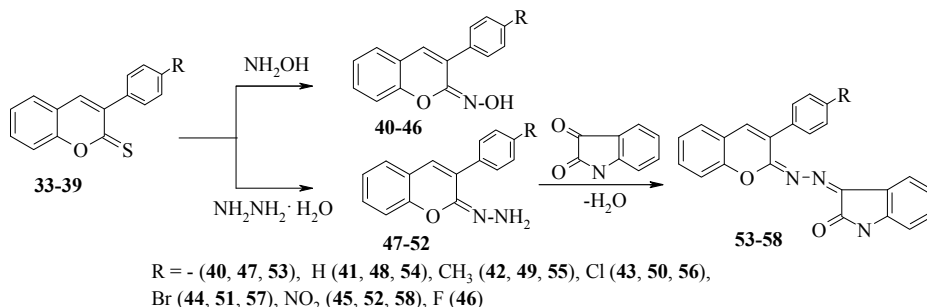
2. СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 3-АРИЛКУМАРИНІВ

Взаємодією еквівалентних кількостей **6–11** з пентасульфідом фосфору в толуені/ксилені синтезовано 3-арил-2*H*-2-хроментіони **34–39** [19]. Спроба одержання сполук **34–39** арилюванням **33** призводить лише до гідролізу 2-хроментіону та утворення **1**.

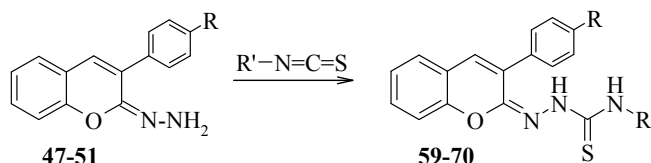


Розроблено методи синтезу й інших функціональних похідних 3-арилкумаринів через тіоаналогі, оскільки функціональні похідні кумаринів по екзоциклічному атому кисню отримати безпосередньо з заміщених 2*H*-2-хроменонів не вдається. Взаємодією **33–38** з гідроксиламіном отримано оксими **40–46** та з гідразингідратом — гідразони 3-арилкумаринів **47–52** з виходами 60 — 85% [11].

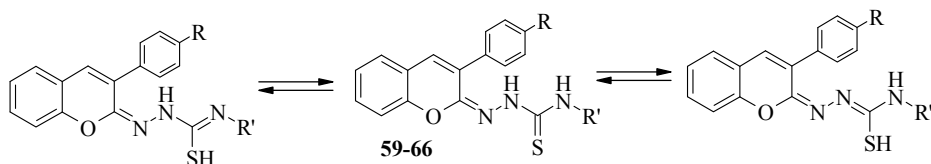
З ізатином одержані гідразони 3-арилкумаринів **47–52** утворюють ди-заміщені гідразони **53–58**, які поєднують кумариновий та ізатиновий фрагменти [11].



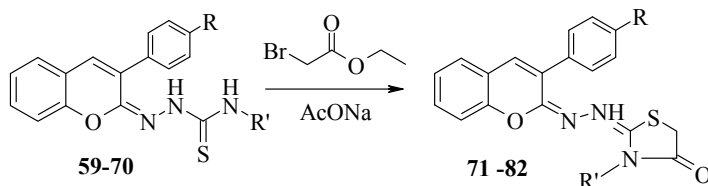
Взаємодією сполук **47–51** з феніл-, *m*-толіл-, бензил-, алілізотіоціанатами в середовищі абсолютного спирту з високими виходами синтезовано 4-заміщені тіосемікарбазони 3-арил-2*H*-2-хроменонів **59–70** [20].



Для одержаних 4-феніл- **59–63** та 3-толілтіосемікарбазонів **64–66** методом ЯМР ¹H спектроскопії у розчині ДМСО-*d*₆ зафіксовано тіон-тіольну рівновагу, яка відсутня у розчині CDCl₃, що пояснюється подовженням ланцюга спряження та участю іонізуючого розчинника у процесі передачі протона. Для сполук **67–70** таку таутомерію не простежували.



Взаємодією тіосемікарбазонів **59–70** з етиловим естером монобромової кислоти в присутності ацетату натрію сконструйовано ряд заміщених 4-тіазолідинонів **71–82** [20].



3. СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАМІЩЕНИХ КУМАРИНІВ ТА ЇХНІХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ

Для дослідження особливостей електронних переходів у кумарині, 2*H*-2-хроментіоні та їхніх 3-арилзаміщених похідних проведені квантово-хімічні обчислення методами АМ1 та ППП.

На рис. 1 (а, б) зображено розрахунки енергій декількох верхніх заповнених і нижніх вакантних рівнів кумарину **1** і 2*H*-2-хроментіону **33**.

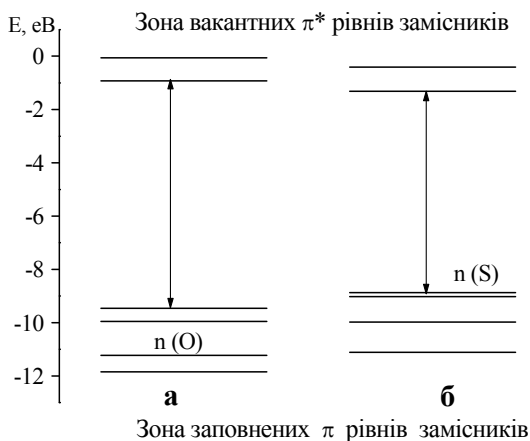


Рис. 1. Розміщення енергетичних рівнів у молекулах а) кумарину **1** та б) 2*H*-2-хроментіону **33**.

На основі аналізу коефіцієнтів МО виявлено, що у сполуці **1** (рис. 2, а) найбільший вклад у верхню заповнену МО (ВЗМО) дає екзоциклічний атом оксигену: відповідний коефіцієнт у наближенні ППП дорівнює 0.57 [19]. Третя МО відповідає неподіленій парі електронів (НПЕ) екзоциклічного атома оксигену. ВЗМО в сполуці **33**, на відміну від **1**, практично повністю локалізована на атомі сульфуру і за своїм характером може повністю відповідати НПЕ (рис. 2, б), причому вклад атома сульфуру в **33** у верхню заповнену π -МО значно вищий, ніж вклад оксигену у ВЗМО в **1**: $C_{\text{ш}} = 0.74$ (наближення ППП). Внаслідок цього такий рівень у сполуці **33** розташований вище на 0.60 eV порівняно з ВЗМО у сполуці **1**. Заміна екзоциклічного атома оксигену на атом сульфуру супроводжується також зниженням енергії нижньої вакантної МО (НВМО) на 0.40 eV, тобто у **33** енергетична щілина між фронтальними рівнями значно менша, ніж у його кисневого аналога **1**.

Дослідження спектрів поглинання **1**, **6–10**, **33–38** та квантово-хімічні обчислення, виконані паралельно у π -електронному наближенні ППП та АМ1, вказують на те, що довгохвильовій цих сполук відповідає два $\pi \rightarrow \pi^*$ та один $n \rightarrow \pi^*$ переходи. У всіх випадках спостерігається батохромний спектральний ефект, пов'язаний з введенням арильних замісників у третє положення циклу. Спектри сполук **6–10** більш чутливі до введення в третє положення арильних замісників, у випадку **33–37** спектральний

ефект замісників значно менший: батохромний зсув довгохвильової смуги становить 15–28 нм і 2–8 нм відповідно [19].

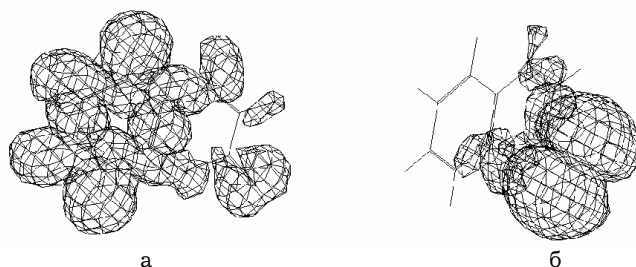


Рис. 2. Локалізація неподіленої пари електронів екзоциклічного гетероатома у молекулах: а) кумарину **1** і б) 2H-2-хроментіону **33** (AM1).

Встановлено, що природа замісників в ароматичному ядрі 3-арил-2H-2-хроменонів та 3-арил-2H-2-хроментіонів впливає на спектральні параметри ЯМР ^1H всіх протонів у цих сполуках. Досліджено причини та закономірності впливу замісника у арильному залишку в положенні 3, екзоциклічних атомів оксигену та сульфуру в положенні 2, розчинника (ДМСО- d_6 та CDCl_3) на хімічні зміщення протонів кумаринового ядра [21]. У спектрах ЯМР ^1H простежується значний вплив ефектів електронних замісників на хімічні зміщення протонів кумаринів (**6–11**, **34–39**). Мезомерний ефект циклічного атома оксигену, з одного боку, та карбонільної (або тіонної) групи, з іншого, призводить до узгоджених зміщень протонів H^4 , H^5 і H^7 у слабе поле, а протонів H^6 і H^8 в сильне, причому для арилзаміщених кумаринів **1**, **6–11** ці зміщення значно більші порівняно з тіоаналогами **33–39**.

Природа розчинника диференційовано впливає на хімічне зміщення протонів [21]. Цей вплив досить суттєвий для протонів H^4 та H^5 усіх сполук, наприклад, максимальне значення $\Delta\delta_{\text{solv}}^4 = 0.3\text{--}0.5$ м.ч. для сполук **6–11**, **34–39**. Хімічні зміщення протонів H^6 і H^8 майже не залежать від природи розчинника. Незначного впливу зазнають і хімічні зміщення протонів H^7 . Ймовірно, що такий ефект розчинника пов'язаний з його йонізуючою здатністю, що сприяє специфічній сольватації. Вплив розчинника дещо сильніший при заміні екзоциклічного атома оксигену (сполуки **1**, **6–11**) на сульфур (сполуки **33–38**).

Зазначимо, що для всіх сполук **40–58** простежується зміщення сигналів протонів $\text{H}^4\text{--H}^8$ в сильне поле порівняно з аналогічними 3-арилкумаринами **6–10**. Величина $\Delta\delta^4$ для протона H^4 найбільша з усіх $\Delta\delta^i$ і становить приблизно 1.15 – 1.20 м.ч. для оксимів **40–44**, 1.20 – 1.45 м.ч. для гідразонів **47–51** та 0.5 – 0.65 м.ч. для несиметрично заміщених дигідразонів **53–58**. Величини різниць $\Delta\delta^i$ ($i = 5 - 8$) суттєво менші і знаходяться в межах 0.20 – 0.50 м.ч. Найбільше зміщення сигналів протонів $\text{H}^4\text{--H}^8$ спостерігається для гідразонів **47–51**, дещо менше для оксимів **40–44** та найменше для дигідразонів **53–58** [11].

Отже, для всіх протонів $\text{H}^3\text{--H}^8$ (крім H^4) значення величини хімічного зсуву δ_{H}^i в ряді гідразон \rightarrow оксим \rightarrow кумарин \rightarrow хроментіон зростає і відбувається зміщення сигналів в слабе поле.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вавзюнок С.* Кумарины. В кн.: Гетероциклические соединения / Под ред. *Эльдерфилда Р.* — М.: Издательство, 1954. Т. 2. С. 134–168.
2. *Alok K. A., Ram S. T.* A novel and convenient synthesis of substituted coumarins // *Synthesis*. 1986. P. 1061–1062.
3. *Mehendale S.D., Sunthankar S.V.* Syntheses of 3-arylcoumarins as optical brighteners // *Ind. J. Chem.* — 1970. — Vol. 8, № 11. — P. 969–971.
4. *Mhiri C., Ladhar F., El Gharbi R., Le Bigot Y.* A convenient synthesis of 3-arylcoumarins from arylacetonitriles // *Synth. Commun.* — 1999. — Vol. 29, № 9. — P. 1451–1461.
5. *Sabitha G., Subba Rao A.V.* Synthesis of 3-arylcoumarins, 2-aryloxybenzofurans and 3-aryl-2H-1,4-benzoxazines under phase-transfer catalysis conditions // *Synth. Commun.* — 1987. — Vol. 17, № 3. — P. 341–354.
6. *Vijayan K.K.* One step synthesis of 3-phenylcoumarins and benzyldenecoumaran-2-ones // *Indian. J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 8, № 1. — P. 1–6.
7. *Zhang Y.Y., Meng X.M., Wang X.L., Xu L.H.* Studies on the synthesis and spectra characteristics of stilbenylcoumarin organic materials // *Dyes and Pigments*. — 2003. — Vol. 56. — P. 189–194.
8. *Немерюк М.П., Димитрова В.Д., Седов А.Л., Анисимова О.С., Травень В.Ф.* Новый подход к синтезу 3-арилкумаринов. Реакция 3-ацил(этоксикарбонил)кумаринов с гидразидом п-нитрофенилуксусной кислоты // *Химия гетероцикл. соед.* — 2002. — № 2. — С. 272–273.
9. *Meerwein H., Büchner E., Emster K.* Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen // *J. prakt. Chem.* — 1939. — В. 152, № 2. — S. 237–266.
10. *Кобрин Л., Біла Є., Ганущак М., Мізюк В.* Взаємодія кумарину та 7-гідрокси-4-метилкумарину з солями моно- та бисдіазонію в умовах купрокаталізу // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2005. — Вип. 46. — С. 217–222.
11. *Кобрин Л.О.* Синтез і спектральні характеристики заміщених кумаринів та їхніх функціональних похідних: Дис. ... канд. хім. наук. Львів, 2004. — 170 с.
12. *Кобрин Л., Біла Є., Ганущак М.* Особливості взаємодії хромен-2-он-3- та 4,5-бензофуран-2-карбонових кислот з солями діазонію // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2003. — Вип. 43. — С. 143–134.
13. *Біла Є., Ганущак М.* Купрокаталітичне аренсульфонілювання коричної кислоти хлоридами арилдіазонію та SO_2 // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2000. Вип. 39. — С. 256–258.
14. *Ганущак Н.И., Федорович И.С., Обушак Н.Д., Гнатюк Л.С., Прокопъшин И.Ю.* Взаимодействие метиловых эфиров акриловой и метакриловой кислот с бисдиазотированными диаминами дифенилового ряда // *Журн. орган. химии*. — 1982. — Т. 18, Вып. 8. — С. 1722–1732.
15. *Ганущак Н.И., Лесюк А.И., Обушак Н.Д., Дзиковская Л.М., Венгржановский В.А.* Взаимодействие фурфурола с хлоридом 4,4'-бисдиазонийдиариллом // *Журн. орган. химии*. — 1992. — Т. 28, Вып. 3. — С. 531–536.

16. *Citterio A., Cominelli A., Bonavoglio F.* Reductive arylation of maleic and fumaric acid derivatives by arenediazonium and titanium(III) salts // *Synthesis (BRD)*. — 1986. — № 4. — P. 308–309.
17. *Ганущак М., Романюк А., Кобрин Л., Свиріпа В.* Діазотування орто-фенілендіаміну й одержання стабільної солі орто-бітетрафлуороборату бензолдіазонію // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2002. — Вип. 41. — С. 142–144.
18. *Общая органическая химия / Под ред. Бартона Д., Оллиса У. Д.* — М.: Химия, 1982. — Т.3. — С. 222.
19. *Качковський О.Д., Толмачов О.І., Кобрин Л.О., Біла Є.Є., Ганущак М.І.* Природа електронних переходів в кумарині, 3-арилкумаринах та їхніх сірковмісних аналогах // *Укр. хім. журн.* — 2004. — Т.70, №5. — С. 58–64.
20. *Kobryn L.O., Bila Je.Je., Ganushchak M.I., Mizyuk V.L.* Synthesis and spectral properties of heterocycles as 2H-2-chromenone derivatives // 8th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-8). — 2004. — A 006.
21. *Кобрин Л., Біла Є., Ганущак М., Мізюк В.* Особливості параметрів спектрів ЯМР ¹H кумарину, 2H-2-хроментіону та їхніх 3-арилзаміщених похідних // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* — 2004. — Вип. 44. — С. 171–176.

SUMMARY

Lesya KOBRYN, Evgenia BILA, Mykola HANUSHCHAK

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED COUMARINS AND THEIR FUNCTIONAL DERIVATIVES

Ivan Franko National University of Lviv

Results of research of arylation substituted coumarins with arenediazonium salts are generalized. The influence of nature and position of substituent was studied for coumarin, 7-hydroxy-4-methylcoumarin, chromen-2-on-3-carboxylic acid and 4,5-benzofuran-2-carboxylic acid. Interaction of coumarin and 4-methyl-7-hydroxycoumarin with mono- and bisdiazonium salts leads to formation of arylation products in the third position of heterocycle. In the latter case a second diazogroup is replaced by hydrogen. It was shown that 3-arylcoumarins are convenient reagents for synthesis a number of heterocyclic derivatives such as chromenthiones, oximes, mono- and disubstituted hydrazones, thiosemicarbazones, 4-thiazolidinones.