

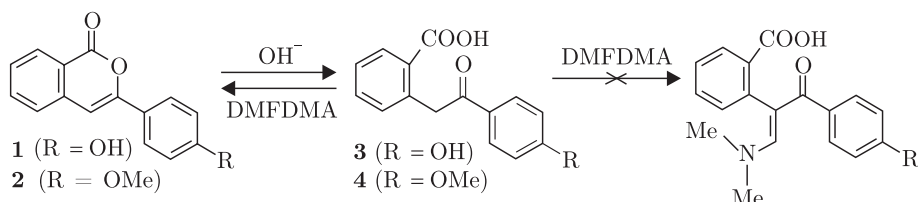
В. С. Москвіна, О. В. Шабликіна, О. В. Туров, В. В. Іщенко,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Дослідження продуктів взаємодії 2'-карбоксидезоксибензоїнів та їх амідів з диметилацеталем диметилформаміду

Досліджено взаємодію 2-(2-(4-гідрокси(метокси)феніл)-2-оксоетил)бензойних кислот і 1-(4-метоксифеніл)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)етанону з DMFDMA та показано, що у випадку бензойних кислот відбувається циклізація в ізокумариновий цикл, а при використанні амідів цих кислот утворюється енамінокетон. Запропоновано зручні методи подальших синтетичних трансформацій (E)-3-диметиламіно-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-морфолін-4-карбонілфеніл)проп-2-ен-1-ону в кислому середовищі та під дією гідроксиламіну, гідрозину.

Диметилацеталь диметилформаміду (DMFDMA) широко застосовують в синтетичній хімії як формілювальний агент активної метиленової ланки з отриманням відповідних енамінокетонів. Останні, в свою чергу, можуть бути використані в синтезі різноманітних гетероциклічних систем [1, 2]. Але поведінку дезоксибензоїнів, що містять карбоксильну групу в положенні 2' в реакції з DMFDMA, до цього часу не вивчено. Хоча можна очікувати, що таке розташування COOH-групи спричинить істотний вплив на проходження реакції формілювання, будову та подальші перетворення продуктів реакції. Саме тому нами досліджено перетворення 2'-карбоксидезоксибензоїнів під дією DMFDMA на прикладі 2-[2-(4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]- та 2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]бензойних кислот.

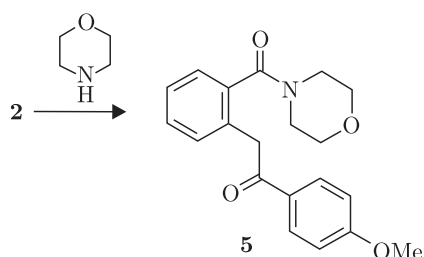
Вихідні 2'-карбоксидезоксибензоїни **3**, **4** були синтезовані з ізокумаринів **1** й **2** відповідно за методиками, описаними в роботах [3, 4]:



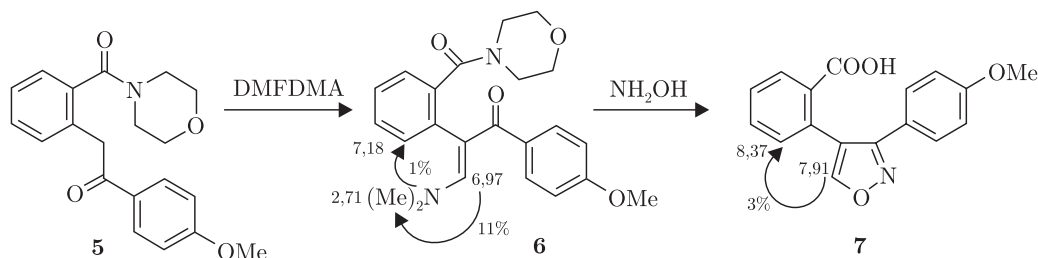
Однак результатом взаємодії сполук **3** й **4** з DMFDMA була не реакція за метиленовою ланкою, оскільки відбувалася неочікувана зворотна циклізація в ізокумарин **2**. Крім того, разом із гетероциклізацією відбувалося метилювання гідроксильної групи сполуки **3**. Слід зазначити, що вказані реакції, на відміну від загальновідомих методів [5], проходять з кількісним виходом та можуть бути успішно застосовані в синтезі ізокумаринів.

Механізм реакції цілком узгоджується із запропонованим у літературі [6]: формування ізокумаринового циклу проходило при каталізі утвореною *in situ* сильною основою (MeO⁻). Отже, для проведення реакції за метиленовою ланкою 2'-карбоксидезоксибензоїнів необхідно запобігти процесу циклізації, захистивши карбоксильну групу. Як захисну групу було введено амідне угруповання.

На відміну від літературних даних [7, 8], синтез амідів типу **5** шляхом кип'ятіння ізокумарину та 1–2 еквівалентів аміну в спиртовому середовищі виявився неефективним. Амід **5** був синтезований з ізокумарину **2** при кип'ятінні у 5-разовому надлишку морфоліну впродовж 4 год. Вибір морфоліну зумовлений в першу чергу його високою (порівняно з більш простими вторинними амінами — диметиламіном, піролідіном тощо) температурою кипіння, що дозволило провести реакцію захисту карбоксигрупи при нормальному тиску. При спробі синтезувати в ідентичних умовах амід на основі кислот **3**, **4** було отримано реакційну суміш, ¹H ЯМР аналіз спектра якої свідчить про наявність, крім амідів, ще близько 30% вихідних сполук. Для завершення реакції необхідне триваліше кип'ятіння (6–8 год) порівняно з ізокумаринами. Тому для синтезу сполук типу **5**, з нашої точки зору, доцільнішим є їх використання як вихідних речовин ізокумаринів, а не їх розкритої форми:

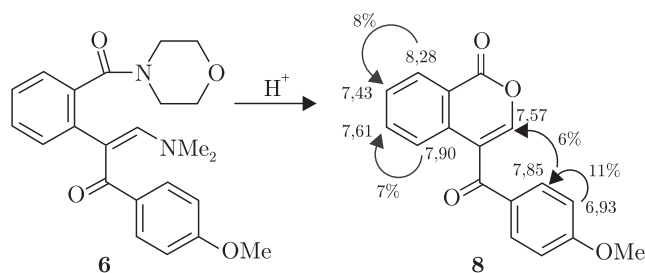


Взаємодія амідів **5** з диметилацеталем диметилформаміду відбувалася за короткий час з отриманням (2*E*)-3-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-проп-2-ен-1-ону **6** з кількісним виходом. Наявність саме такої *E*-конформації за наведеною схемою підтверджується даними ¹H ЯМР аналізу — наявний ЯЕО між протонами диметиламіногрупи та ароматичним протоном Н-6 при 7,18 м. ч.



Після обробки сполуки **6** гідроксиламіном було синтезовано ізоксазол **7**, який є структурним ізомером отриманих раніше 4,5-діарилзаміщених похідних ізоксазолів шляхом розкриття хроман-4-оного циклу [9, 10]. Про утворення саме такого 3,4-дизаміщеного ізоксазолу свідчить відчутний ЯЕО у спектрах ¹H ЯМР між протонами Н-5 ізоксазолу та Н-6 арильного замісника. Слід відзначити, що в процесі реакції поряд із циклізацією 1,3-дикарбонільної компоненти відбувається також гідроліз амідного зв'язку й утворюється сполука з вільною карбоксильною групою.

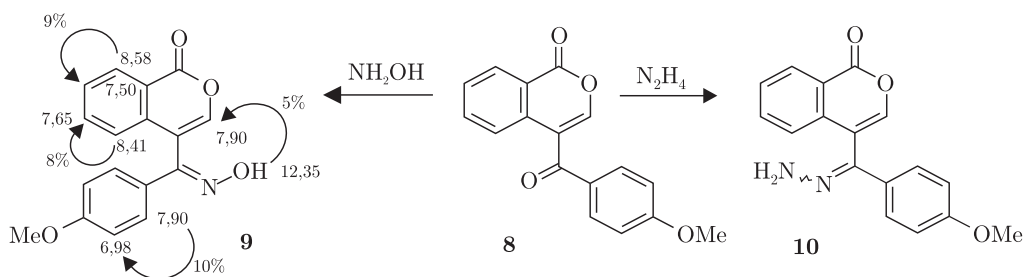
Під дією кислот сполука **6** циклізується з утворенням виключно 4-(4-метоксибензоїл)-1*H*-ізохромен-1-ону **8** з високим виходом. Будова сполуки підтверджується експериментальними значеннями селективного гомоядерного ЯЕО:



Таким чином, використання в даному синтезі сполуки **6**, отриманої в кілька стадій з 3-арилізокумарину **2** в ланцюгу перетворень $2 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 8$, приводить до нового типу сполук ізокумаринового ряду — 4-бензоїлізокумарину **8**.

Цікаво, що взаємодія ізокумарину **8** з гідроксиламіном в спиртовому розчині не відбувається. При нагріванні реакційної суміші в піридині реакція проходить виключно за карбонільною групою при С-4 з утворенням відповідного оксиму **9**, а не за ізокумариновим циклом. Причому можна спостерігати *Z*- або *E*-орієнтацію оксимної групи. Згідно з експериментами гомоядерного селективного ЯЕО, доведено, що в цій сполуці реалізується саме *Z*-конформація, що наведена на схемі.

Взаємодія ізокумарину **8** з гідразиним у спиртовому розчині відбувається також виключно за карбонільною групою при С-4 з утворенням відповідного гідразону **10**:



За даними ^1H ЯМР у даному випадку утворюється суміш *Z,E*-ізомерів (усі сигнали подвоюються).

Таким чином, нами показано, що взаємодія 2-[2-(4-гідрокси(метокси)феніл)-2-оксоетил]-бензойних кислот з DMFDMA є зручним та ефективним методом отримання ізокумаринів. Використання амідів таких кислот в реакції з DMFDMA дозволило ввести “приховане” формільне угруповання за метиленою ланкою. Синтезований таким чином енамінокетон є зручним реагентом для подальших гетероциклізацій з отриманням 3,4-діарилізокумарину, 4-бензоїлізокумарину, його оксиму та гідразону.

Експериментальна частина. Контроль за перебігом реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом ТШХ. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі “Varian Mercury 400”, ІЧ-спектри — на спектрометрі “PerKin Elmer BX II”. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим (табл. 1).

3-(4-Метоксифеніл)-1H-ізохромен-1-он 2. Кип'ятять 0,01 моль 2-[2-(4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]бензойної кислоти (**3**, 2,56 г) або 2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]бензойної кислоти (**4**, 2,7 г) та 4 мл DMFDMA (0,03 моль) 30 хв. Реакційну суміш упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з EtOH, осад відфільтровують. Вихід: 2,4 г (95%) — з кислоти **3**; 2,5 г (99%) — з кислоти **4**. Фізичні характеристики наведені в [4].

1-(4-Метоксифеніл)-2-(2-морфолінокарбонілфеніл)-1-етанон 5. Кип'яють 5 г (0,02 моль) 3-(4-метоксифеніл)-1Н-ізохромен-1-ону **2** у 8,7 мл морфоліну (0,1 моль, 5 екв) 4 год. Реакційну суміш виливають у 150 мл води та додають 10%-й розчин соляної кислоти до рН 4–5. Відфільтровують осад та кристалізують із 50% водного етанолу. Вихід: 4,8 г (71%).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$), δ м. ч. (J , Гц): 7,98 (2H, д, $J = 8,4$, H-2,6), 7,21–7,36 (4H, м, H-3',4',5',6'), 7,01 (2H, д, $J = 8,4$, H-3,5), 4,48–4,25 (2H, уш. с, CH_2), 3,87 (3H, с, OCH_3), 3,49–3,01 (8H, уш. м., морфолін).

ІЧ-спектр: 1674; 1620; 1597; 1507; 1435; 1266; 1165.

(Е)-3-Диметиламіно-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-морфолін-4-карбонілфеніл)-проп-2-ен-1-он 6. Кип'яють 3,4 г (0,01 моль) 1-(4-метоксифеніл)-2-(2-морфолінокарбонілфеніл)-1-етанону **5** з 4 мл DMFDMA (0,03 моль) 3 год. Реакційну суміш упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з EtOH, осад відфільтровують. Вихід: 3,9 г (99%).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$), δ м. ч. (J , Гц): 7,41 (2H, д, $J = 8,4$, H-2,6), 7,14–7,36 (4H, м, H-3',4',5',6'), 6,98 (1H, с, $\text{CHN}(\text{Me})_2$), 6,91 (2H, д, $J = 8,4$, H-3,5), 3,77 (3H, с, OCH_3), 3,74–3,11 (8H, уш. м, морфолін), 2,71 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

ІЧ-спектр: 1621; 1604; 1578; 1507; 1427; 1314; 1246.

2-[3-(4-Метоксифеніл)-ізоксазол-4-іл]бензойна кислота 7. До розчину сполуки **6** (0,001 моль, 0,39 г) у 10 мл MeOH додають 0,076 г (0,0011 моль) гідрогенхлориду гідроксиламіну та 0,12 г (0,0015 моль) ацетату натрію в 5 мл води. Реакційну суміш кип'яють упродовж 3 год, охолоджують, осад відфільтровують та промивають MeOH. Вихід: 0,21 г (72%).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$), δ м. ч. (J , Гц): 8,36 (1H, д, $J = 8,4$, H-3), 8,28 (1H, д, $J = 8$, H-6), 7,90 (1H, с, H-5 ізоксазол), 7,72 (2H, д, $J = 8,4$, H-2'',6''), 7,61 (1H, т, $J = 7,2$, H-4), 7,47 (1H, т, $J = 7,2$, H-5), 6,96 (2H, д, $J = 8,4$, H-3'',5''), 3,85 (3H, с, OCH_3).

ІЧ-спектр: 1598; 1574; 1505; 1486; 1322; 1267; 1250; 1169.

4-(4-Метоксибензоїл)-1Н-ізохромен-1-он 8. До розчину сполуки **6** (0,001 моль, 0,39 г) у 10 мл MeOH додають 1 мл 37% HCl. Реакційну суміш кип'яють упродовж 1 год, охолоджують, осад відфільтровують та промивають MeOH. Вихід: 0,2 г (74%).

Таблиця 1. Характеристики синтезованих сполук 5–10

Сполука	Брутто-формула	Елементний склад*, %				Т. пл., °C	m/z, %
		C	H	Hal	N		
5	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	69,98	6,03	—	4,01	110–111	340 [M+1], 100
		70,78	6,24		4,13		
6	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	69,89	6,43	—	6,96	159–160	395 [M+1], 100
		70,03	6,64		7,10		
7	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	69,02	4,26	—	4,57	239–240	296 [M+1], 100
		69,15	4,44		4,74		
8	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$	72,65	4,18	—	—	140–141	281 [M+1], 99
		72,85	4,32				
9	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	69,07	4,23	—	4,56	179–180	296 [M+1], 99
		69,15	4,44		4,74		
10	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	69,16	4,57	—	9,35	185–186	295 [M+1], 100
		69,38	4,79		9,52		

*Елементний склад: знайдено — над рискою; розраховано — під рискою.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6 : \text{C}_6\text{D}_6 = 1 : 1$), δ м.ч. (J , Гц): 8,28 (1H, д, $J = 8,0$, H-8), 7,90 (1H, д, $J = 8,0$, H-5), 7,85 (2H, д, $J = 8,4$, H-2',6'), 7,61 (1H, т, $J = 7,2$, H-6), 7,57 (1H, с, H-3), 7,43 (1H, т, $J = 7,2$, H-7), 6,93 (2H, д, $J = 8,4$, H-3',5'), 3,92 (3H, с, OCH_3).

ІЧ-спектр: 1749; 1641; 1597; 1486; 1315; 1263; 1244; 1144.

(Z)-4-[(Гідроксиіміно)(4-метоксибеніл)метил]-1H-ізохромен-1-он 9. До розчину сполуки **8** (0,001 моль, 0,28 г) у 10 мл піридину додають 0,08 г (0,0011 моль) гідрогенхлориду гідроксиламіну. Реакційну суміш кип'ятять упродовж 3 год, упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з EtOH, осад відфільтровують. Вихід: 0,25 г (86%).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6 : \text{C}_6\text{D}_6 = 1 : 1$), δ м.ч. (J , Гц): 12,35 (1H, с, OH), 8,58 (1H, д, $J = 8,4$, H-8), 8,41 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 7,90 (1H, с, H-3), 7,90 (2H, д, $J = 8,4$, H-2',6'), 7,65 (1H, т, $J = 7,2$, H-6), 7,50 (1H, т, $J = 7,2$, H-7), 6,98 (2H, д, $J = 8,4$, H-3',5'), 3,84 (3H, с, OCH_3).

ІЧ-спектр: 3062; 1657; 1632; 1597; 1508; 1484; 1315; 1264; 1169.

(Z, E)-4-(Гідразоно(4-метоксибеніл)метил)-1H-ізохромен-1-он 10. До розчину сполуки **8** (0,001 моль, 0,28 г) у 10 мл EtOH додають 0,06 мл (0,0011 моль) гідразину. Реакційну суміш кип'ятять упродовж 3 год, упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з EtOH, осад відфільтровують. Вихід: 0,23 г (79%).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$), δ м.ч. (J , Гц): 8,35 (1H, д, $J = 8,4$, H-8), 8,27 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 7,79 (1H, с, H-3), 7,77 (2H, д, $J = 8,4$, H-2',6'), 7,70 (1H, т, $J = 7,2$, H-6), 7,54 (1H, т, $J = 7,2$, H-7), 7,03 (2H, д, $J = 8,4$, H-3',5'), 5,99 (2H, с, NH_2), 3,89 (3H, с, OCH_3).

ІЧ-спектр: 3235; 1654; 1628; 1586; 1502; 1476; 1309; 1264; 1166.

1. *Abdulla R. F., Brinkmeyer R. S.* The chemistry of formamide acetals // *Tetrahedron*. – 1979. – **35**. – P. 1675–735.
2. *Elassar Abdel-Zaher A., El-Khair Adel A.* Recent developments in the chemistry of enamines // *Ibid*. – 2003. – **59**. – P. 8463–8480.
3. *Hubacher M. H., Doernberg S., Horner A.* Laxatives: Chemical structure and potency of phthaleins and hydroxyanthraquinones // *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* – 1953. – **42**, No 1. – P. 23–30.
4. *Sarkhel B. K., Srivastava J. N.* 3-Arylisocoumarins: synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)isocoumarin // *J. Ind. Chem. Soc.* – 1976. – **53**, No 9. – P. 915–916.
5. *Шаблюкіна О. В.* 3-Гетарил(арил)кумарини та ізокумарини. Синтез і властивості / Дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. – Київ, 2006. – 174 с.
6. *Aknin J., Molho D.* Détermination de la structure d'un produit d'autocondensation de l'acide homophthalique: la (carboxy-2'benzyl)-3isocoumarine // *Bull. Soc. Chim. France*. – 1965. – No 5. – P. 3025–3031.
7. *Kronberg L., Danielsson B.* Synthesis and properties of some isocarbostyryls and 3,4-dihydroisocarbostyryls // *Acta Pharm. Suec.* – 1971. – **8**, No 4. – P. 373–376.
8. *Legrand L., Lozac'h N.* Composés sulfurés hétérocycliques. XXXIX. Action d'amines secondaires aliphatiques sur les aryl-3 thio-1 isocoumarines // *Bull. Soc. Chim. France*. – 1970. – No 3. – P. 2227–2232.
9. *Гришко Л. Г., Купчевская И. П., Хилья В. П.* Взаимодействие изофлавонов и их 4-тиоксопроизводных с гидроксиламином // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* – 1978. – № 6. – С. 518–522.
10. *Khilya V. P., Ishchenko V. V.* Flavones, isoflavones, and 2- and 3-hetarylchromones in reaction with hydroxylamine // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2002. – **38**, No 8. – P. 883–899.

В. С. Москвина, О. В. Шаблыкина, А. В. Туров, В. В. Ищенко,
член-корреспондент НАН Украины В. П. Хиля

**Исследование продуктов взаимодействия
2'-карбоксидезоксибензоинов и их амидов с диметилацеталем
диметилформамида**

Исследовано взаимодействие 2-(2-(4-гидрокси(метокси)фенил)-2-оксоэтил) бензойных кислот и 1-(4-метоксифенил)-2-(2-(морфолин-4-карбонил)фенил)етанона с DMFDMA, а также показано, что в случае бензойных кислот происходит циклизация в изокумариновый цикл, а при использовании амидов этих кислот образуется енаминокетон. Предложены удобные методы последующих синтетических трансформаций (E)-3-диметиламино-1-(4-метоксифенил)-2-(2-морфолин-4-карбонилфенил)проп-2-ен-1-она в кислой среде и под действием гидроксилamina, гидразина.

V. S. Moskvina, O. V. Shablykina, O. V. Turov, V. V. Ishchenko,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine V. P. Khilya

**Study on the reaction products of 2'-carboxydesoxybezoines and their
amides with dimethylformamide dimethyl acetal**

The interaction between 2-(2-(4-hydroxy(methoxy)phenyl)-2-oxoethyl)benzoic acids and 1-(4-methoxyphenyl)-2-(2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl)ethanone with DMFDMA is studied. It is shown that benzoic acids undergo the cyclization to form an isocoumarin system, while their amides lead to the formation of enamino ketone. Convenient methods for further synthetic transformations of (E)-3-dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-2-(2-morpholine-4-carbonylphenyl)prop-2-ene-1-one in the acidic environment and through the treatment with hydroxylamine or hydrazine are proposed.