



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107154** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 311/00
C07D 311/12 (2006.01)

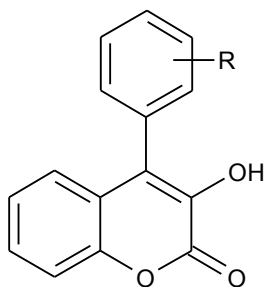
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 11226	(72) Винахідник(и): Литвин Роман Зіновійович (UA), Нещадін Андрій Олегович (UA), Піткович Христина Євгенівна (UA), Горак Юрій Ігорович (UA), Обушак Микола Дмитрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.11.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2016, Бюл.№ 10	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА, вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000 (UA)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-ГІДРОКСІ-4-АРИЛКУМАРИНІВ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання 3-гідроксі-4-арилкумаринів, за яким арилюють заміщені кумарини за наявності каталізатора. Як арилюючий реагент використовують хлориди арендіазонію, як заміщений кумарин - 3-гідроксикумарин і як каталізатор - $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і одержують сполуки загальної формули:

**UA 107154 U**

Корисна модель стосується органічної хімії, а саме способів одержання корисних органічних сполук, які можуть бути використані у фармакології, як біологічно активні сполуки і як протівірусні, протигрибкові, антибактеріальні, протиракові лікарські препарати.

Природні похідні з кумариновим скелетом - неофлаваноїди виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей, таких як протизапальні, антикоагулянти, антигіпертензивні, антиоксиданти, нейропротективні [Murray R.D.H., Mendez J., Brown S.A., The Natural Coumarins. Occurrence and Biochemistry. Wiley, Chichester, 1982; Donnelly D.M.X., Boland G. In The Flavonoids: Advances in Research since 1986, ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, London, 1994, pp. 239-258; de Souza S.M., Monache F.D., Smania A.Z. Naturforsch. 2005. B. 60c. - S. 693-700.]

Відомим способом синтезу таких похідних є взаємодія фенолів, резорцину і флороглюцину з етилбензоїлацетатом (конденсація Пехмана) у присутності різних каталізаторів [Li-Qiang W., Chun-Guang Y., Yan-Fang W., Li-Min Y. J. Chin. Chem. Soc. 2009. Vol. 56. p. 606; Raju B. China, Babu T. Hari, Rao J. Madhusudana. Indian J. Chem. 2009. Vol.48B. p. 120; Mukerjee S.K., Saroja T., Seshadri T.R. Tetrahedron. 1968. Vol. 24, p. 6527; Shaterian H.R., Aghakhanizadeh M. Chin. J. Catal. 2013. Vol. 34, p. 1690; Sugino T., Tanaka K. Chem. Lett. 2001. p. 110; Karimi-Jaber Z, Zarei L, Acta Chim. Slov. 2013. Vol. 60. p. 178; Karami B., Eskandari K., Khodabakhshi S. Arkivoc. 2012. (ix). p. 76; Woods L.L., Sapp J.J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. p. 3703; Sharma G.V.M., Reddy J.J., Lakshmi P.S., Krishna P.R. Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46, p. 6119; Garazd M.M, Garazd Ya.L, Shilin S.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Сотр. 2000. Vol. 36. p. 478].

Проте отримати 3-гідрокси-4-фенілкумарини безпосередньо за цим способом неможливо.

Відомий спосіб одержання 4-арилкумаринів паладій-каталітичними реакціями, виходячи з фенолів і етилакрилатів [Aoki S., Oyamada J., Kitamura T., Bull. Chem. Soc. Jpn. 2005. Vol. 78, p. 468; Aoki S., Amamoto C, Oyamada J., Kitamura T., Tetrahedron. 2005. Vol. 61, p. 9291] чи похідних коричної кислоти [Rizzi E., Dallgylle S., Merlini L, Pratesi G, Zunino F. Synth. Commun. 2006. Vol. 36, p. 1117; Jia C, Piao D., Kitamura T., Fujiwara Y.J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. p. 7516; Shi Z, He C, J. Org. Chem. 2004. Vol. 69. p. 3669; Li K, Zeng Y, Neuenswander B., Tunge J.A. J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. p. 6515].

Застосовують також паладій-каталітичні реакції крос-сполучення (реакція Сузукі-Міяури), в яких 4-арилкумарини одержують взаємодією арилборних кислот з 4-заміщеними кумаринами. [Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Guiry P.J., Rea M.D., Synth. Commun. 1999. Vol. 29, p. 2719; Combes S., Barbier P., Douillard S. et al. J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. p. 3153; Bailly C, Bal C, Barbier P., Combes S., Finet J.-P., Hildebrand M.-P., Peyrot V., Wattez N. J. Med. Chem. 2003. Vol. 46, p. 5437; Wu J., Wang L, Fathi R., Yang Z. Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. p. 4395; Zhang L, Meng T., Fan R., Wu J. J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. p. 7279. Kawate T., Iwase K, Shimizu M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. p. 6052].

Недоліками способу є висока вартість паладієвого каталізатора, та, у разі практичного застосування, - необхідність контролю вмісту паладію, який потрапляє у лікарські засоби, що є недопустимим.

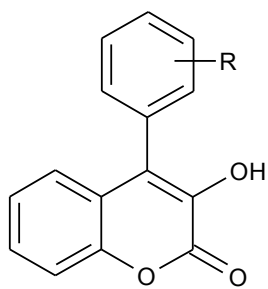
Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі - прототипом є спосіб одержання 4-арил-2Н-хромен-2-онів (кумаринів) купрокаталітичними крос-сполученнями арилборних кислот і естеру 3-(2-гідроксифеніл)пропіолової кислоти [Yamamoto Y., Kirai N. Org. Lett. 2008. Vol. 10. No. 24. P. 5513-5516].

Проте такий спосіб вимагає кількастадійного синтезу обох вихідних реагентів. До того ж крос-сполучення не завжди проходить селективно.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб одержання 3-гідрокси-4-арил кумаринів шляхом використання взаємодії доступних вихідних реагентів - 3-гідроксикумарину чи саліцилового альдегіду і ацетилгліцину та ароматичних амінів, що дасть змогу здешевити цільові сполуки, спростити процес їх одержання та одержувати вихідну сполуку за одну стадію.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання 4-арилкумаринів, за яким арилюють заміщені кумарини за присутності каталізатора, при цьому як арилюючий реагент використовують хлориди арендіазонію, як заміщений кумарин - 3-гідроксикумарин і як каталізатор -CuCl₂·2H₂O.

Вихідний 3-гідроксикумарин є комерційно доступним, або ж його можна одержати взаємодією саліцилового альдегіду і ацетилгліцину у середовищі оцтового ангідриду. Отриманий 3-ацетамідокумарин легко гідролізується 10 % HCl до 3-гідроксикумарину, у якому електронна густина зміщена так, що реакційноздатним стає атом карбону у положенні 4. 3-Гідроксикумарин легко арилюється арендіазоній хлоридами за присутності каталізатора-CuCl₂·2H₂O у водно-ацетоновому середовищі протягом 2-3 год. при кімнатній температурі. Як результат, отримують сполуки загальної формули:

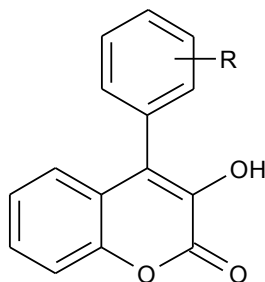


де R=2-Br, 2-F, 4-Br, 4-CH₃, 4-Ac, 4-Cl, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-COOEt, 2,6-Cl₂, 2-NO₂, 4-OMe, 2-Cl, 2-NO₂-4-OCH₃, 4-SO₂NH₂, 2-CH₃-4-NO₂.

- 5 Розшифровка замісників R та приклади сполук, одержаних за цим способом наведено у таблиці, де виходи вказано після перекристалізації. Дані спектроскопії ЯМР ¹H та елементного аналізу підтверджують склад і будову цих сполук. Приклад (спектр ЯМР ¹H та ¹³C сполуки I у ДМСО-D₆): ¹H ЯМР: 10,31 (1H, с, OH); 7,81 (1H, д, J=8,0 Гц); 7,55 (1H, т, J=7,6 Гц); 7,46-7,36 (4H, м); 7,22 (1H, т.д., J=8,0 і 1,6 Гц); 6,65 (1H, д, J=7,6 Гц).

Таблиця

3-Гідрокси-4-арилкумарини

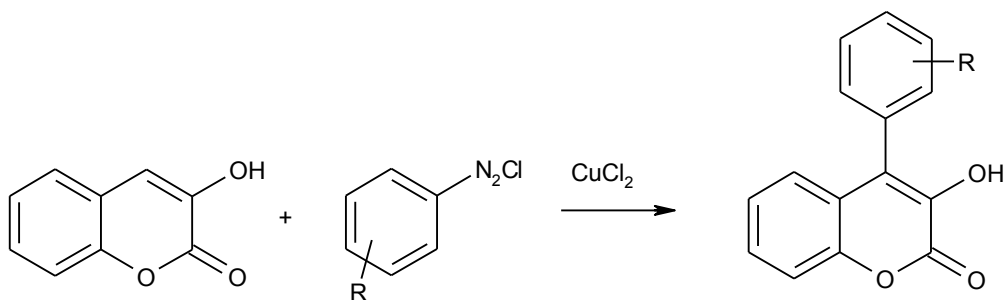


Номер сполуки	R	Вихід, %	Т.пл., °C*
1.	2-Br	49	180
2.	2-F	51	180
3.	4-Br	37	228
4.	4-CH ₃	43	222
5.	4-Ac	44	236-237
6.	4-Cl	43	222-226
7.	3-NO ₂	39	235-236
8.	4-NO ₂	51	271-272
9.	4-COOEt	39	260-265
10.	2,6-Cl ₂	36	210-212
11.	2-NO ₂	22	245-246
12.	4-OMe	18	238-240
13.	2-Cl	33	170-180
14.	2-NO ₂ -4-OCH ₃	19	244
15.	4-SO ₂ NH ₂	29	304
16.	2-CH ₃ -4-NO ₂	20	230-240

* Розчинник для кристалізації - EtOH-ДМФА

10

Одержання сполук 1-16 можна проілюструвати наступним прикладом:



де R=2-Br, 2-F, 4-Br, 4-CH₃, 4-Ac, 4-Cl, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-COOEt, 2,6-Cl₂, 2-NO₂, 4-OMe, 2-Cl, 2-NO₂-4-OCH₃, 4-SO₂NH₂, 2-CH₃-4-NO₂.

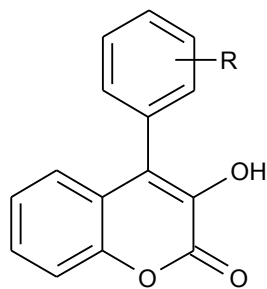
- 5 Суміш 4,8 г (0,028 моля) 4-броманіліну, 18 мл концентрованої хлоридної кислоти та 10 мл води нагрівають до кипіння. Одержаний розчин охолоджують до температури 0-5 °С, витримують при цій температурі 5-10 хв. Випадає осад гідрохлориду 4-броманіліну. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і охолодженні додають краплями розчин 3 г нітриту натрію у 10 мл води. Після закінчення додавання розчину реакційну суміш ще охолоджують 15 хв льодом. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат докrapують у тришийкову колбу з мішалкою і лічильником бульбашок, яка містить 4,5 г (0,028 моля) 3-гідроксикумарину, 0,3 г CuCl₂·2H₂O і 25 мл ацетону. У процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту, що триває 2 год.±10 хв продукт відфільтровують і перекристалізують.

3-Гідрокси-4-арилкумарини (2-16) синтезують аналогічно.

- 15 Запропонований спосіб дає змогу одержувати 3-гідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-они (кумарини) за одну стадію, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти, що підтверджує одержання передбачуваного результату.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 Спосіб одержання 3-гідрокси-4-арилкумаринів, за яким арилюють заміщені кумарини за наявності каталізатора, який **відрізняється** тим, що як арилюючий реагент використовують хлориди арендіазонію, як заміщений кумарин - 3-гідроксикумарин і як каталізатор - CuCl₂·2H₂O і одержують сполуки загальної формули:



25

де R=2-Br, 2-F, 4-Br, 4-CH₃, 4-Ac, 4-Cl, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-COOEt, 2,6-Cl₂, 2-NO₂, 4-OMe, 2-Cl, 2-NO₂-4-OCH₃, 4-SO₂NH₂, 2-CH₃-4-NO₂.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601