

М. С. Фрасинюк\*, С. П. Бондаренко<sup>а</sup>, В. П. Хиля<sup>б</sup>

## ХИМИЯ 3-ГЕТАРИЛКУМАРИНОВ

### 3\*. СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 7'-ГИДРОКСИ-3,4'-БИКУМАРИНОВ

Усовершенствована методика синтеза 7'-гидрокси-3,4'-бикумаринов. Получены их 8'-аминометильные производные взаимодействием с аминами.

**Ключевые слова:** 7'-гидрокси-3,4'-бикумарин, метил-(7-гидроксикумарин-4-ил)-ацетат, аминометилирование, конденсация Кнёвенагеля.

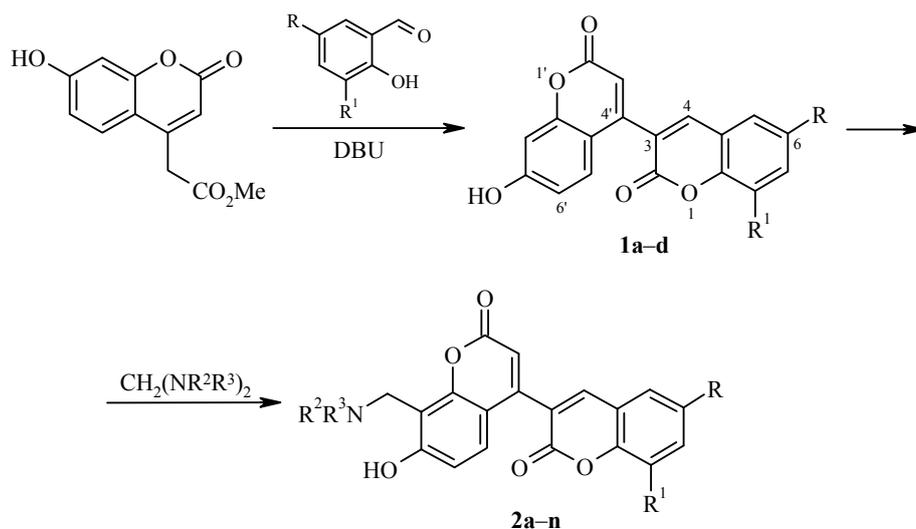
Как природные, так и синтетические кумарины, обладая разноплановой биологической активностью [2, 3], служат источником моделей для новых синтетических лекарственных средств. В растительном мире широко распространены флавоноиды [4] и кумарины [5], в которых два бензопирановых фрагмента соединены между собой С–С' или эфирной С–О–С' связями. Как известно, эти соединения биогенетически образуются в результате свободно-радикального окислительного сочетания мономерных ароматических предшественников (кумаринов и флавоноидов) [6]. Природные бикумарины во многих случаях являются симметричными соединениями, например замещённые 3,3'-бикумарин (из *Toddalia asiatica*) [7] и 4,4'-бикумарин [8] (из *Impatiens balsamina*), а также 8,8'-бикумарины – микотоксины котанин и дезметилкотанин (из *Aspergillus glaucus*) [9]. Известно также о выделении из природных субстратов 3,8'-бикумаринов [10, 11] и хроманоилкумаринов [12].

Целью нашего исследования был синтез и изучение реакционной способности 3,4'-бикумаринов, региоизомеров природных 3,3'-бикумаринов или 4,4'-бикумаринов. Стоит отметить, что о получении из растительного сырья замещённых 3,4'-бикумаринов неизвестно, в то время как их синтез вызывает интерес многих исследователей [13–17].

Известны разные подходы к созданию структуры 3,4'-бикумаринов. Описано взаимодействие 4-гидроксикумарина с замещёнными кислотами Мельдрума [14], а также конденсация (кумарин-4-ил)уксусных кислот или их эфиров с замещёнными салициловыми альдегидами [13, 15–17]. Для получения гидроксипроизводных 3,4'-бикумарина **1a–d** мы использовали последний метод, являющийся, на наш взгляд, более удобным. Мы усовершенствовали его для увеличения выхода целевых продуктов.

Учитывая незначительную активность метиленовой группы метилового эфира (7-гидроксикумарин-4-ил)уксусной кислоты в реакции конденсации с альдегидами, было необходимо подобрать катализатор, способствующий активации метиленовой группы, и растворитель для проведения реакции. Так, в качестве основания применялись поташ, ацетат калия, пиперидин и третичные амины (триэтиламин, 1,8-диазбицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ, DBU), *N*-метилморфолин), а в качестве растворителя были использованы этанол, диоксан и ДМФА.

\* Сообщение 2 см. [1].



**1a, 2a,d,e,g,i,m** R = R<sup>1</sup> = H; **1b, 2b,h,j** R = Cl, R<sup>1</sup> = H; **1c, 2c,n** R = Br, R<sup>1</sup> = H;  
**1d, 2f,k,l** R = H, R<sup>1</sup> = OMe; **2a-c** R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Bu; **d** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Pr; **e,f** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = *i*-Bu;  
**g,h** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; **i,j** R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>Ph; **k** NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = пиперидин-1-ил;  
**l** NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = 3,5-диметилпиперидин-1-ил; **m** NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = 4-метилпиперазин-1-ил;  
**n** NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил

В результате варьирования растворителя и катализатора мы пришли к выводу, что наиболее подходящим растворителем для синтеза 3,4'-бикумаринов **1a-c** является диоксан в присутствии ДБУ как катализатора. В случае введения в реакцию 3-метоксисалицилового альдегида для завершения реакции требовалось длительное кипячение реакционной смеси, которое сопровождалось её осмолением, а использование ДМФА привело к сокращению времени синтеза кумарина **1d**.

Одним из перспективных путей модификации природных фенольных соединений и их аналогов является синтез оснований Манниха, так как варьирование в широких масштабах аминной компоненты (вторичного амина) даёт возможность получить перспективные биологически активные соединения [18]. Введение аминотетильной группы в молекулы замещённых 7'-гидрокси-3,4'-бикумаринов повышает их растворимость и тем самым расширяет возможности изучения их физиологического действия.

Учитывая строение синтезированных соединений **1a-d**, для получения аминотетильных производных наиболее подходящим, на наш взгляд, является метод с использованием аминалей вторичных аминов. Как оказалось, электрофильное замещение в этих условиях протекает исключительно в положение 8'. Так, в результате взаимодействия замещённых 7'-гидрокси-3,4'-бикумаринов с аминалями нами синтезированы основания Манниха **2a-n** с выходами 48–82%.

Спектральные данные подтверждают протекание аминотетилирования в положение 8', о чём свидетельствуют изменения спин-спиновых взаимодействий в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H: в отличие от исходных соединений [15], в аминотетильных производных **2a-n** отсутствует сигнал протона H-8', а сигналы протонов H-6' и H-5' наблюдаются в виде дублета с КССВ 8.7–9.0 Гц.

Таким образом, нами показано, что простым и эффективным способом получения замещённых 7'-гидрокси-3,4'-бикумарина является конденсация Кнёвенагеля замещённых салициловых альдегидов с метиловым эфиром

Физико-химические характеристики 3,4'-бикумаринов 1b и 2a–n

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Br (Cl)		
<b>1b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>5</sub>	<u>63.56</u>	<u>2.57</u>	–	<u>10.47</u>	278–280	58
		63.45	2.66		10.41		
<b>2a</b>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	<u>70.93</u>	<u>5.68</u>	<u>3.42</u>	–	148–150	63
		71.10	5.72	3.45			
<b>2b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>5</sub>	<u>65.48</u>	<u>4.95</u>	<u>2.89</u>	<u>7.89</u>	206–207	56
		65.53	5.04	3.18	8.06		
<b>2c</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>5</sub>	<u>59.38</u>	<u>4.69</u>	<u>2.66</u>	<u>16.87</u>	200–202	48
		59.52	4.58	2.89	16.50		
<b>2d</b>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	<u>71.66</u>	<u>5.99</u>	<u>3.37</u>	–	183–185	71
		71.58	6.01	3.34			
<b>2e</b>	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	<u>72.39</u>	<u>6.48</u>	<u>2.98</u>	–	175–176	67
		72.46	6.53	3.13			
<b>2f</b>	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>6</sub>	<u>70.54</u>	<u>6.48</u>	<u>2.89</u>	–	188–190	59
		70.42	6.54	2.93			
<b>2g</b>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub>	<u>66.35</u>	<u>5.55</u>	<u>3.15</u>	–	157–158	78
		66.51	5.58	3.10			
<b>2h</b>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>7</sub>	<u>62.04</u>	<u>5.07</u>	<u>3.13</u>	<u>7.33</u>	137–138	65
		61.80	4.98	2.88	7.30		
<b>2i</b>	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	<u>73.94</u>	<u>4.95</u>	<u>3.27</u>	–	188–190	63
		73.79	4.82	3.19			
<b>2j</b>	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub>	<u>68.56</u>	<u>4.16</u>	<u>3.27</u>	<u>7.54</u>	205–206	59
		68.43	4.25	2.96	7.48		
<b>2k</b>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	<u>69.39</u>	<u>5.27</u>	<u>3.17</u>	–	204–205	77
		69.27	5.35	3.23			
<b>2l</b>	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	<u>70.36</u>	<u>6.13</u>	<u>2.95</u>	–	146–147	62
		70.27	5.90	3.03			
<b>2m</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>68.75</u>	<u>5.09</u>	<u>6.82</u>	–	207–208	82
		68.89	5.30	6.69			
<b>2n</b>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>57.10</u>	<u>4.58</u>	<u>4.98</u>	<u>15.40</u>	203–204	67
		56.94	4.40	5.31	15.15		

(7-гидроксикумарин-4-ил)уксусной кислоты в диоксане в присутствии ДБУ. Также установлено, что аминотетилирование 7'-гидрокси-3,4'-бикумаринов протекает под действием аминов с образованием 8'-аминометильных производных.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. Данные спектров соединений **2a–n** приведены в табл. 2. Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектров соединений **1a, c, d** соответствуют литературным [15]. Температуры плавления определены на приборе Buchi B-535. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck 60 F<sub>254</sub>, элюент смеси СНСl<sub>3</sub>–МеОН, 9:1; 19:1.

**7'-Гидрокси-3,4'-бикумарины 1a–d** (общая методика). Раствор 23.40 г (0.1 моль) метилового эфира (7-гидроксикумарин-4-ил)уксусной кислоты [15], 0.1 моль соответствующего салицилового альдегида и 1.52 г (0.01 моль) ДБУ в 100 мл абс. диоксана (или 50 мл ДМФА в случае соединения **1d**) перемешивают при 100–105 °С в течение 4–10 ч. Раствор охлаждают, упаривают растворитель при пониженном давлении, остаток

Таблица 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  оснований Манниха 2а–п

Соединение	Химические сдвиги ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)								
	H-4 (1H, c)	H-5 (1H, м)	H-7 (1H, м)	H-6 (1H, м)	8-R <sup>1</sup>	H-3' (1H, c)	H-5' (1H, д)	H-6' (1H, д)	8-CH <sub>2</sub> NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>
<b>2a</b>	7.86	7.56–7.60	7.61–7.70	7.34–7.71	7.42–7.47 (1H, м)	6.25	7.18 ( $^3J=8.8$ )	6.70 ( $^3J=8.8$ )	0.90–0.99 (3H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.29–1.44 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.52–1.65 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.37 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 2.53–2.65 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.09 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2b</b>	7.78	7.58–7.63	–	–	7.35–4.42 (1H, м)	6.23	7.13 ( $^3J=8.8$ )	6.70 ( $^3J=8.8$ )	0.90–0.99 (3H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.29–1.44 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.52–1.65 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.37 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 2.52–2.65 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.06 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2c</b>	7.78	7.70–7.77	–	–	7.30–7.34 (1H, м)	6.22	7.13 ( $^3J=8.6$ )	6.70 ( $^3J=8.6$ )	0.90–0.99 (3H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.29–1.44 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.53–1.67 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.37 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 2.53–2.65 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.07 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2d</b>	7.86	7.51–7.61	7.61–7.69	7.34–7.41	7.42–7.48 (1H, м)	6.24	7.17 ( $^3J=8.8$ )	6.68 ( $^3J=8.8$ )	0.86–1.01 (6H, м, 2CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.54–1.70 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.51–2.66 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.14 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2e</b>	7.86	7.56–7.61	7.61–7.70	7.33–7.42	7.42–7.48 (1H, м)	6.25	7.18 ( $^3J=8.7$ )	6.70 ( $^3J=8.7$ )	0.90–1.03 (12H, м, 2CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.88–2.07 (2H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.25–2.42 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.05 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2f</b>	7.82	7.27–7.31	7.12–7.21	–	4.01 (3H, c)	6.25	7.17 ( $^3J=8.9$ )	6.69 ( $^3J=8.9$ )	0.91–1.03 (12H, м, 2CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.89–2.05 (2H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.27–2.40 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.05 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2g</b>	7.85	7.57–7.61	7.61–7.69	7.34–7.41	7.42–7.48 (1H, м)	6.26	7.18 ( $^3J=8.8$ )	6.73 ( $^3J=8.8$ )	2.89 (4H, т, $^3J=5.4$ , 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 3.35 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.57 (4H, т, $^3J=5.4$ , 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 4.23 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2h</b>	7.77	7.55–7.62	–	–	7.36–7.42 (1H, м)	6.24	7.14 ( $^3J=8.9$ )	6.73 ( $^3J=8.9$ )	2.89 (4H, т, $^3J=5.3$ , 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 3.34 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.56 (4H, т, $^3J=5.3$ , 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 4.23 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2i</b>	7.84	7.55–7.60	7.60–7.69	7.28–7.40	7.40–7.46 (1H, м)	6.26	7.20 ( $^3J=8.8$ )	6.75 ( $^3J=8.8$ )	2.36 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 3.72 (2H, м, NCH <sub>2</sub> Ph); 4.14 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> ); 7.28–7.40 (5H, м, H Ph)
<b>2j</b>	7.76	7.54–7.64	–	–	7.29–7.43 (1H, м)	6.24	7.15 ( $^3J=8.8$ )	6.75 ( $^3J=8.8$ )	2.36 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 3.73 (2H, м, NCH <sub>2</sub> Ph); 4.14 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> ); 7.29–7.43 (5H, м, H Ph)
<b>2k</b>	7.82	7.26–7.32	7.12–7.22	–	4.00 (3H, c)	6.24	7.15 ( $^3J=8.7$ )	6.68 ( $^3J=8.7$ )	1.24–3.10 (10H, м, H пиперидин); 4.04 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2l</b>	7.80	7.26–7.32	7.12–7.22	–	4.00 (3H, c)	6.24	7.16 ( $^3J=9.0$ )	6.68 ( $^3J=9.0$ )	0.55–3.10 (14H, м, H пиперидин); 4.04 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> ); 4.05 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2m</b>	8.21	7.76–7.81	7.65–7.72	7.36–7.42	7.43–7.47 (1H, м)	6.26	7.28 ( $^3J=8.8$ )	6.64 ( $^3J=8.8$ )	2.22 (3H, c, N'CH <sub>3</sub> ); 2.00–2.90 (8H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.98 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )
<b>2n</b>	7.77	7.70–7.76	–	–	7.30–7.36 (1H, м)	6.24	7.14 ( $^3J=8.8$ )	6.71 ( $^3J=8.8$ )	1.83–3.13 (11H, м, 2NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , N'CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH); 3.57–3.70 (2H, м, N'CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH); 4.10 (2H, c, 8'-CH <sub>2</sub> )

переносят в 200 мл подкисленной воды. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают на фильтре водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–MeOH, 1:3.

**7'-Гидрокси-6-хлор-2H,2'H-3,4'-дихромен-2,2'-дион (1b).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 6.35 (1H, с, H-3'); 6.74 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 8.6, <sup>4</sup>J = 2.4, H-6'); 6.79 (1H, д, <sup>4</sup>J = 2.4, H-8'); 7.47 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.6, H-5'); 7.55 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.8, H-8); 7.75 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 8.8, <sup>4</sup>J = 2.8, H-7); 7.92 (1H, д, <sup>4</sup>J = 2.8, H-5); 8.23 (1H, с, H-4); 10.65 (1H, уш. с, 7'-ОН).

**8'-Аминометил-7'-гидрокси-6-хлор-2H,2'H-3,4'-дихромен-2,2'-дионы 2a–n** (общая методика). К горячему раствору 2.0 ммоль бикумарина **1a–d** в 10 мл диоксана прибавляют 2.2 ммоль соответствующего аминаля и кипятят в течение 3–5 ч, затем охлаждают. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из смеси 2-PrOH–гексан, 1:2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. В. Хиля, О. В. Шаблыкينا, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. В. Ищенко, В. П. Хиля, *XTC*, 1632 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1408 (2004).]
2. F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, E. Uriarte, *Curr. Med. Chem.*, **12**, 887 (2005).
3. T. Ojala, Acad. diss., Helsinki, 2001; <http://ethesis.helsinki.fi/julkasut/mat/farma/vk/ojala/biologic.pdf>
4. *The Handbook of Natural Flavonoids*, J. B. Harborne, H. Baxter (Eds.), Wiley, 1999.
5. R. D. H. Murray, *Nat. Prod. Rep.*, **12**, 477 (1995).
6. А. А. Семенов, В. Г. Карцев, *Основы химии природных соединений*, ICSPF Press, Москва, 2009, т. 1, с. 428.
7. I.-L. Tsai, S.-C. Fang, T. Ishikawa, C.-T. Chang, Ih.-S. Chen, *Phytochemistry*, **44**, 1383 (1997).
8. P. Panichayupakaranant, H. Noguchi, W. De-Eknamkul, *Planta Med.*, **64**, 774 (1998).
9. G. Buchi, D. H. Klaubert, R. C. Shank, S. M. Weinreb, G. N. Wogan, *J. Org. Chem.*, **36**, 1143 (1971).
10. M. R. TePaske, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd, *J. Nat. Prod.*, **55**, 1080 (1992).
11. M. Arisawa, A. D. Kinghorn, G. A. Cordell, N. R. Farnsworth, *J. Nat. Prod.*, **47**, 106 (1984).
12. T. Fukai, Z. Lu, J. Nishizawa, W. Ying-Hua, T. Nomura, *Phytochemistry*, **36**, 233 (1994).
13. V. B. Dey, K. K. Row, *J. Indian Chem. Soc.*, 117 (1923/1924).
14. E. Ziegler, H. Junek, H. Kroboth, *Monatsh. Chem.*, **107**, 317 (1976).
15. И. П. Дубовик, М. М. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природ. соединений*, 358 (2004).
16. A. Chandrasekhar, S. Padmanabhan, S. Seshadri, *Dyes Pigm.*, **7**, 13 (1986).
17. J. R. Merchant, N. M. Shinde, N. M. Koshti, *Chem. Ind.*, 30 (1985).
18. T. Liu, Z. Xu, Q. He, Y. Chen, B. Yang, Y. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 278 (2007).

Институт биоорганической химии  
и нефтехимии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина  
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило 9.07.2011

<sup>a</sup> Национальный университет пищевых технологий,  
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина  
e-mail: sp\_bondarenko@ukrpost.ua

<sup>b</sup> Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина  
e-mail: vkhilya@univ.kiev.ua