

В. В. Ищенко, Н. М. Воевода,
О. В. Шаблыкина*, А. В. Туров, В. П. Хиля

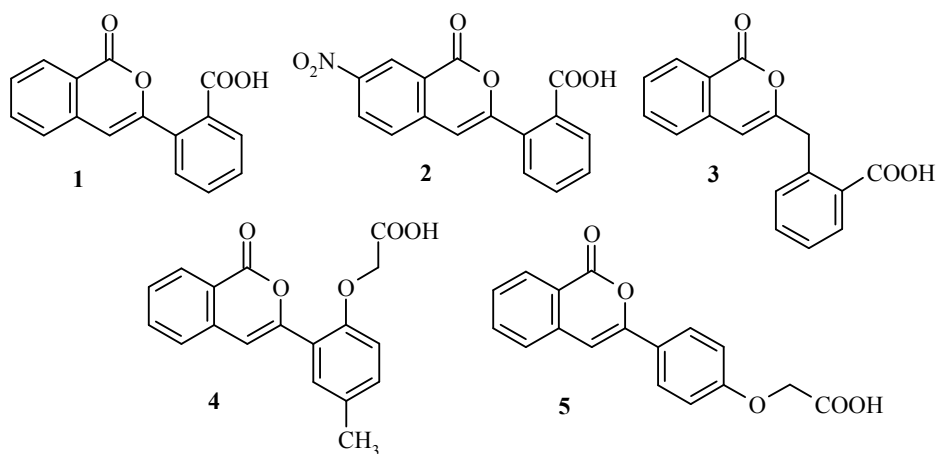
ВОССТАНОВЛЕНИЕ 3-(КАРБОКСИАРИЛ)ИЗОКУМАРИНОВ БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ

Восстановление 3-(карбоксиирил)изокумаринов боргидридом натрия проходит с образованием соответствующих 3-карбоксиирил-3,4-дигидроизокумаринов или изомерных дигидрофталидов – 3-(2-карбоксиибензил)-2-бензофуран-1(3*H*)-онов; получены производные по карбоксильной группе 3-карбоксиирил-3,4-дигидроизокумаринов и 3-(2-карбоксиибензил)-2-бензофуран-1(3*H*)-онов

Ключевые слова: амиды, 3-арил-3,4-дигидроизокумарины, 3-арилизокумарины, 3-(2-карбоксиибензил)-2-бензофуран-1(3*H*)-оны, карбоксильная группа, сложные эфиры.

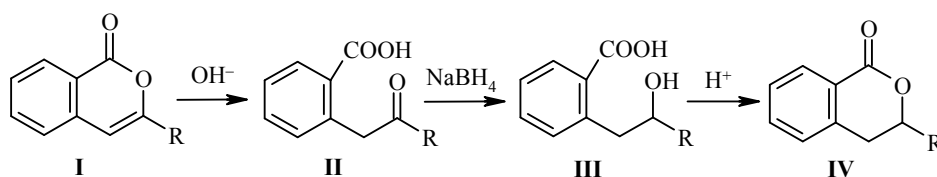
Соединения с бензопионовым циклом привлекают к себе внимание не только из-за проявления биологической активности [1, 2], но и из-за особенностей спектрально-люминесцентных свойств, благодаря которым они являются перспективными для использования в квантовой электронике и гелиоэнергетике [3, 4]. В частности, интересны восстановленные формы изокумаринов – 3,4-дигидроизокумарины с различными заместителями [5–9], в особенности с функциональными группами, например карбоксильной группой, дающими возможность для дальнейшей модификации [10, 11]. Влияние карбоксильной группы на протекание процесса восстановления изокумаринов и на строение продуктов реакции практически не изучено.

Для исследования превращений 3-(карбоксиирил)изокумаринов под действием боргидрида натрия, а также с целью разработать удобные препаративные методы синтеза дигидропроизводных 3-арилизокумаринов с карбоксильной, сложноэфирной или амидной группой нами выбраны изокумарины **1–5**.



В этой статье рассматриваются вещества, содержащие близкую к реакционному центру ароматическую карбоксильную группу (кислоты **1** [12], **2** и **3** [11]), алифатическую (соединение **4**) карбоксильную группу и удалённую от реакционного центра алифатическую карбоксильную группу (кислота **5**).

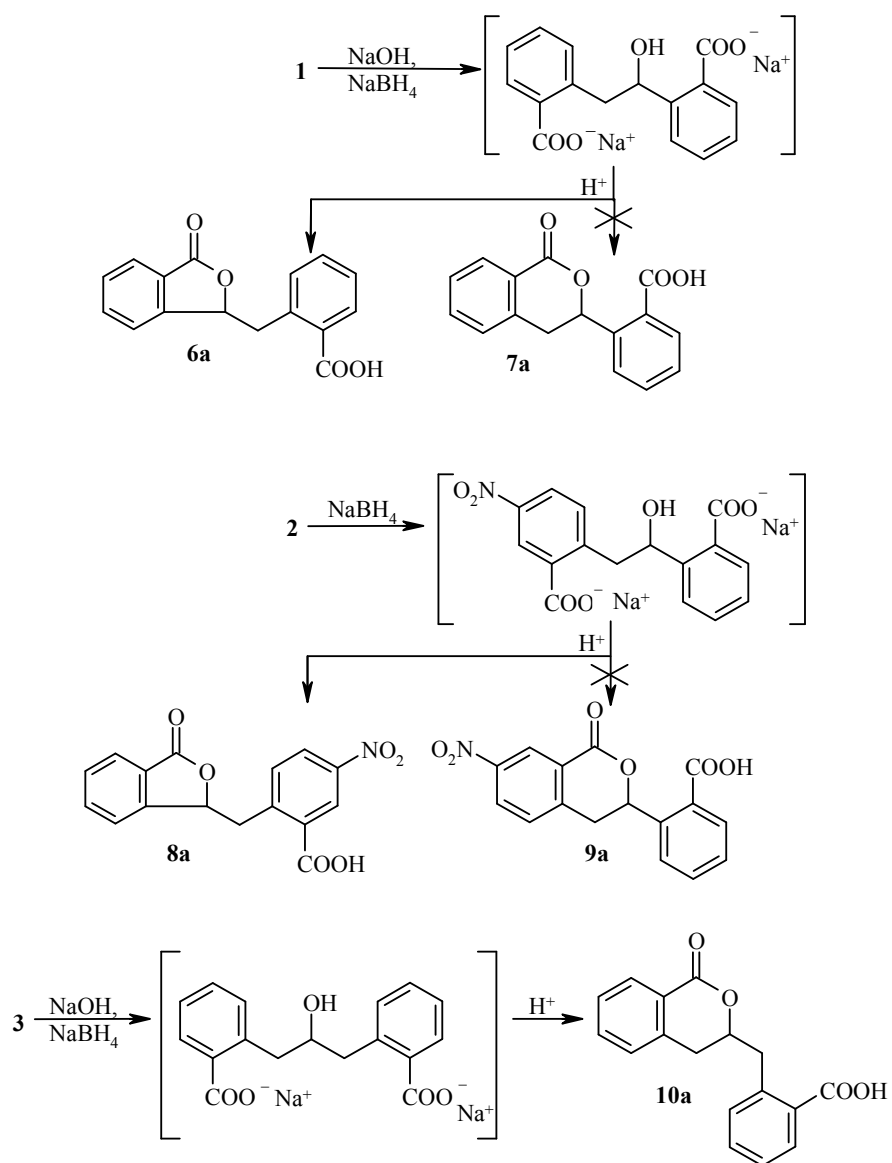
Выбор боргидрида натрия в качестве агента восстановления [5–9] обусловлен его способностью к восстановлению изокумарина в 3,4-дигидроизокумарин без затрагивания иных групп (COOH, NO₂) [10, 13]. Для проведения реакции необходима щелочная среда [5–8]. На первом этапе раскрывается изокумариновый цикл, после чего боргидрид натрия восстанавливает кетон **II** до соответствующего спирта **III**. Далее в присутствии агентов кислотного характера (раствор серной кислоты, уксусный ангидрид, тионилхлорид) происходит циклизация, которая приводит к образованию 3,4-дигидроизокумарина **IV** [5–8].



Восстановление изокумаринов **1–3** было проведено нами в водно-спиртовом растворе. При восстановлении изокумаринов **1** и **3** для раскрытия гетероцикла необходимо большее количество щёлочи (2 экв. NaOH). Добавление щёлочи к изокумарину **2** ведет к его деструкции. Однако, благодаря электроноакцепторному влиянию нитрогруппы, раскрытие цикла происходит и в слабощелочной среде, создаваемой боргидридом натрия. Продукты **6a**, **8a** и **10a** были выделены из раствора при подкислении разбавленной соляной кислотой.

Следует уточнить, что соединения типа **III**, которые получают при восстановлении 3-замещённых изокумаринов, не содержащих способных к диссоциации функциональных групп, при наличии в молекуле дополнительной карбоксильной функции неустойчивы. Выделить открытую форму дигидропроизводных изокумаринов **1–5** нам не удалось. Образование циклических соединений **6a**, **8a** и **10a** подтверждается отсутствием сигналов гидроксильной и второй карбоксильной групп в спектрах ЯМР ¹H и данными масс-спектрологии, а также химическим поведением этих веществ – они не изменяются при обработке различными циклизующими агентами (H₂SO₄, тионилхлорид).

Строение соединения **10a**, ввиду симметричности его раскрытой формы, определяется однозначно. Если раскрытая форма дигидропроизводного имеет несимметричное строение (восстановление субстратов **1**, **2**), то возможны два, практически равновероятных, пути циклизации с образованием пяти- (соединения **6a**, **8a**) или шестичленного (соединения **7a**, **9a**) гетероцикла. Ранее считалось, что при восстановлении изокумарина **1** образуется дигидроизокумарин **7a**, а возможность образования пятичленного цикла **6a** вообще не рассматривалась [10]. По данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C не удаётся сделать выбор в пользу той или иной структуры; масс-спектры и химическое поведение вещества **6a** также не позволяют



определить, какая из карбоксильных групп участвует в образовании гетероцикла. Для решения этого вопроса и установления структуры полученного соединения нами использованы гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции специально синтезированного нами метилового эфира **6b** кислоты **6a**:

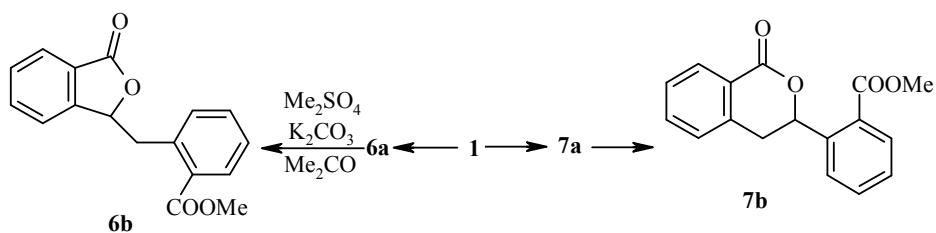
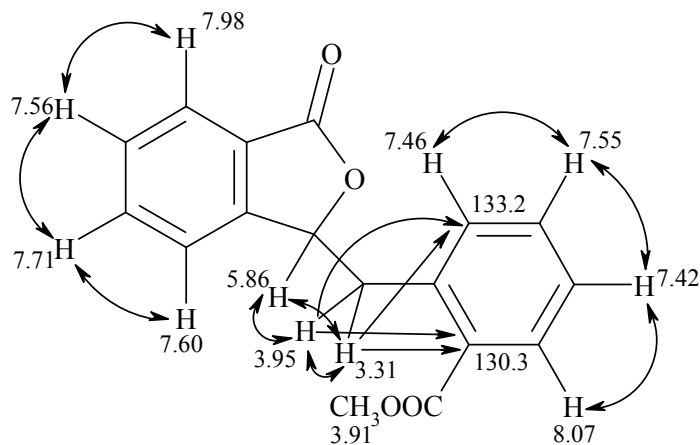


Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	S		
2	C ₁₆ H ₉ NO ₆	<u>61.98</u>	<u>2.91</u>	<u>4.50</u>	–	106–108	63
		61.74	3.16	4.72			
4	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	<u>69.90</u>	<u>4.83</u>	–	–	274–275	89
		69.67	4.55				
5	C ₁₇ H ₁₂ O ₅	<u>68.75</u>	<u>4.05</u>	–	–	228–229	92
		68.92	4.08				
6a	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	<u>71.39</u>	<u>4.47</u>	–	–	204–205	78
		71.64	4.51				
6b	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	<u>72.05</u>	<u>4.86</u>	–	–	111–112	96
		72.33	5.00				
6c	C ₂₄ H ₁₉ NO ₅	<u>72.03</u>	<u>4.95</u>	–	–	180–181	88
		71.81	4.77	3.49			
6d	C ₂₃ H ₁₉ NO ₄	<u>74.58</u>	<u>5.36</u>	<u>3.94</u>		176–178	86
		73.98	5.13	3.75			
6e	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>65.41</u>	<u>4.34</u>	<u>8.16</u>	<u>8.97</u>	138–139	90
		65.13	4.03	7.99	9.15		
8a	C ₁₆ H ₁₁ NO ₆	<u>61.54</u>	<u>3.72</u>	<u>4.63</u>	–	192–193	82
		61.35	3.54	4.47			
8b	C ₁₇ H ₁₃ NO ₆	<u>62.21</u>	<u>3.87</u>	<u>4.46</u>	–	116–117	78
		62.39	4.00	4.28			
8d	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₆	<u>65.87</u>	<u>4.45</u>	<u>6.80</u>	–	228–229	81
		66.03	4.34	6.70			
10a	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	<u>73.02</u>	<u>4.96</u>	–	–	185–186	74
		72.33	5.00				
10b	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	<u>73.01</u>	<u>5.24</u>	–	–	127–128	96
		72.96	5.44				
10c	C ₂₅ H ₂₁ NO ₅	<u>72.47</u>	<u>5.34</u>	<u>3.56</u>	–	112–113	64
		72.28	5.10	3.37			
17a	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	<u>69.50</u>	<u>5.18</u>	–	–	255–256	87 (1), 90 (2), 85 (3), 94 (4)
		69.22	5.16				
17b	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	<u>69.58</u>	<u>5.37</u>	–	–	107–108	83
		69.93	5.56				
17d	C ₂₅ H ₂₃ NO ₅	<u>71.67</u>	<u>5.74</u>	<u>3.48</u>	–	117–119	90
		71.93	5.55	3.36			
17e	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	<u>63.80</u>	<u>4.90</u>	<u>7.32</u>	<u>8.31</u>	184–185	87
		63.95	4.60	7.10	8.13		
18a	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	<u>68.73</u>	<u>4.74</u>	–	–	176–177	86 (1), 88 (2), 77 (3), 83 (4)
		68.45	4.73				
18b	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	<u>69.28</u>	<u>5.16</u>	–	–	148–149	79
		69.22	5.16				
18d	C ₂₄ H ₂₁ NO ₅	<u>71.66</u>	<u>5.38</u>	<u>3.35</u>	–	206–207	86
		71.45	5.25	3.47			
18e	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>63.52</u>	<u>4.55</u>	<u>7.52</u>	<u>8.42</u>	187–188	93
		63.15	4.24	7.36	8.43		
13	C ₁₉ H ₁₆ O ₅	<u>70.43</u>	<u>4.94</u>	–	–	152–153	84
		70.36	4.97				
14	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	<u>69.90</u>	<u>4.56</u>	–	–	147–148	78
		69.67	4.55				
15	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	<u>66.11</u>	<u>5.16</u>	–	–	272–273	85
		65.85	4.91				
16	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	<u>65.14</u>	<u>4.76</u>	–	–	236–237	90
		64.97	4.49				
19	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	<u>75.76</u>	<u>5.69</u>	–	–	213–214	75
		75.58	5.55				

Отнесение сигналов ароматических протонов сделано с помощью двумерного спектра COSY для соединения, предположительно имеющего структуру **6b** (рис.).



Корреляции сигналов протонов в спектрах COSY (\longleftrightarrow) и некоторые гетероядерные ^1H и ^{13}C корреляции (\longrightarrow) соединения **6b**

Дальнейшее уточнение отнесений сделано на основании данных, полученных в результате гетероядерных ^1H - ^{13}C корреляций НМРС и НМВС, приведённых в таблице 2.

Сигналы атомов углерода фенильной группы, связанной с метоксикарбонильным заместителем, имеют многочисленные корреляции с сигналами метиленовых протонов, а не с сигналом протона метиновой группы, что позволяет сделать выбор между структурами **7b** и **6b** в пользу последней, содержащей фураноновый фрагмент (рис.).

Для подтверждения структуры фталидов **6a**, **8a** и изокумарина **10a** были синтезированы их производные: метиловые эфиры **6b**, **8b**, **10b** и

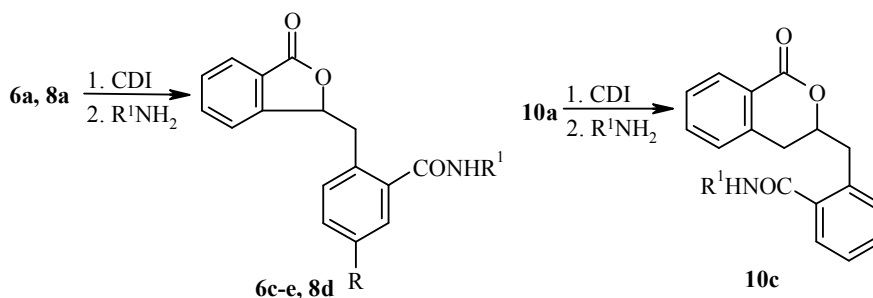
Таблица 2

Гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции в соединении **6b**

^1H , δ , м. д.	НМРС ^{13}C , δ , м. д.	НМВС ^{13}C , δ , м. д.
8.07	131.3	168.0; 138.8; 132.8
7.98	125.7	170.2; 134.6; 150.3
7.71	134.6	150.3; 125.7; 82.0 (w)
7.60	123.3	129.9; 126.5; 82.0
7.56	129.9	126.5; 123.3; 150.3; 170.2 (w)
7.55	132.8	138.9; 131.3
7.46	133.2	130.3; 127.8; 168.0; 39.9
7.42	127.8	133.2; 130.3
5.86	82.0	170.2; 150.3; 138.8; 134.6; 126.5; 123.3; 39.9
3.95	39.9	150.3; 138.8; 133.2; 130.3; 82.0
3.91	52.5	168.0
3.31	39.9	150.3; 138.2; 133.2; 130.3; 82.0

амиды **6c–e**, **8d**, **10c**. Упомянутое выше соединение **6b**, а также эфиры **8b** и **10b** были получены с использованием диметилсульфата в присутствии поташа (см. экспериментальную часть).

При попытке получить хлорангидриды кислот **6a**, **8a** и **10a** с использованием SOCl_2 , даже в мягких условиях была получена трудноидентифицируемая смесь продуктов. Поэтому для синтеза амидов **6c–e**, **8d** и **10c** был использован карбонилдиимидазол (CDI).



6c–e R = H; **6**, **10 c** R¹ = 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил, **6d** R¹ = 4-MeOC₆H₄,
6e R¹ = тиазол-2-ил; **8d** R = NO₂, R¹ = 4-MeOC₆H₄

Спектры ЯМР ¹H амида **8d** оказались достаточно информативными для подтверждения структуры. Наибольшее смещение в спектрах амида **8d**, по сравнению со спектром исходного вещества **8a**, претерпевают протоны метиленовой группы и ароматического кольца, связанного с нитрогруппой (табл. 4), что возможно только при образовании пятичленного цикла.

В спектрах ЯМР ¹H 3,4-дигидроизокумарина **10a** и его производных **10b** и **10c** (табл. 4) химические сдвиги сигналов протонов метиленовой группы гетероцикла и метиленовой группы бензильного заместителя хотя и не идентичны, но все же очень близки. Этот факт еще раз подтверждает то, что на основании положения сигналов метиленовой группы в спектре ЯМР ¹H соединения **6a** нельзя утверждать, включена эта группа в циклическую систему (соединение **7a**) или нет (соединение **6a**).

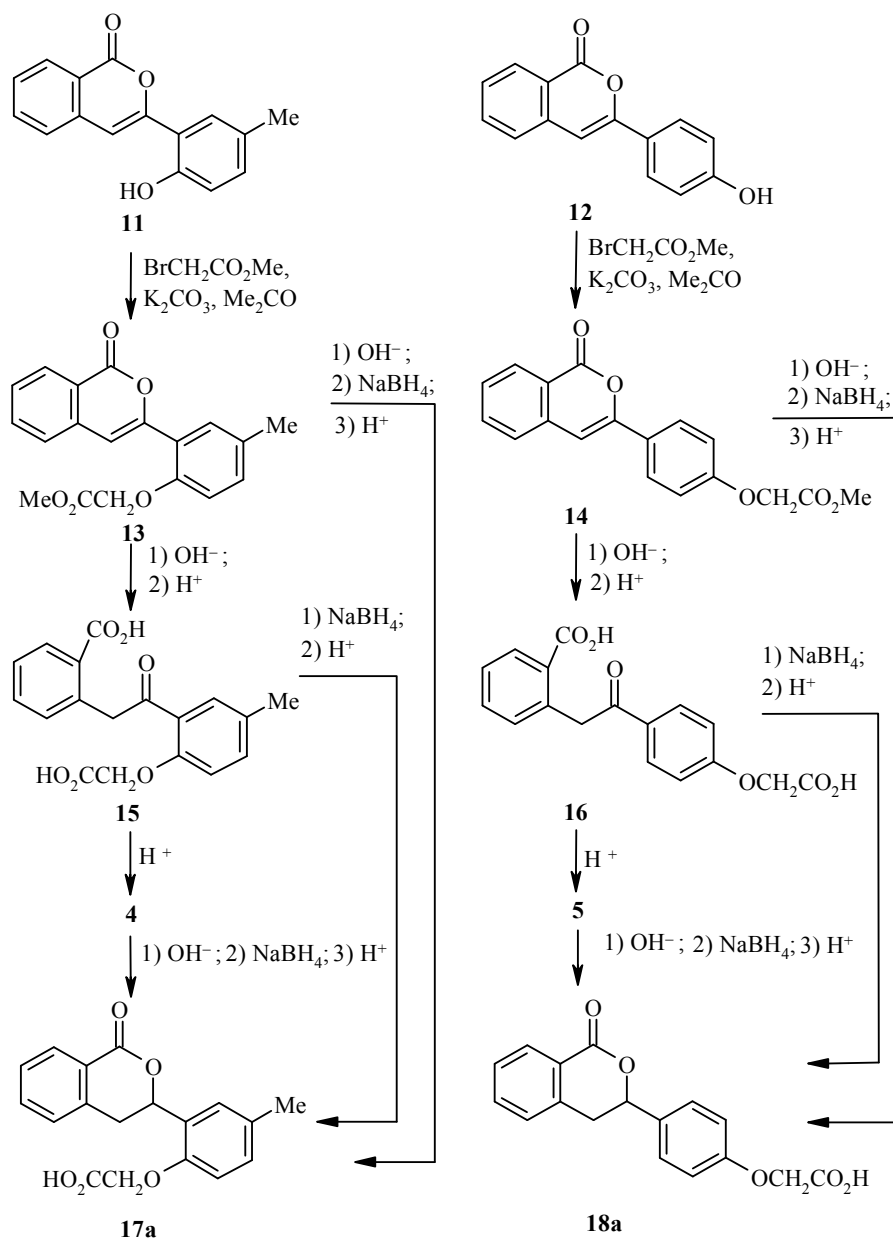
Кислоты **4** и **5** были синтезированы, начиная с гидроксифенилизокумаринов **11** [14] и **12** [15]. Последующей обработкой полученных эфиров **13** и **14** щёлочью выделяют открытые формы изокумаринов **15** и **16**. Обработка последних кислотой приводит к образованию кислот **4** и **5**.

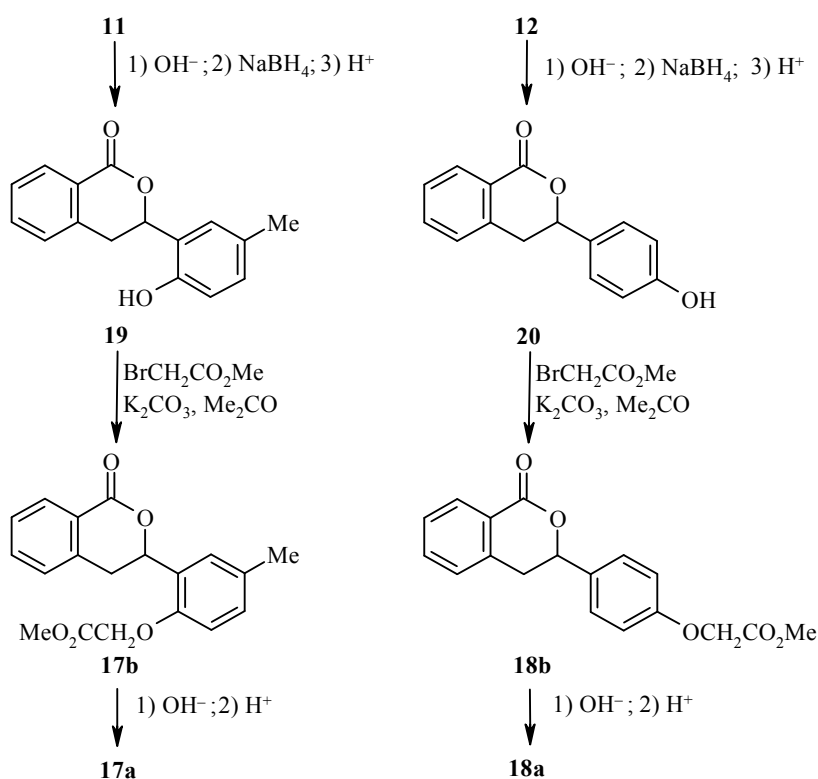
В результате восстановления изокумаринов **4** и **5** получены замещенные 3,4-дигидроизокумарины **17a** и **18a**. Как и в случае 3,4-дигидроизокумаринов **6a**, **8a** и **10a** выделить открытую форму (спирты типа III) веществ **17a** и **18a** не удалось.

Получить соединения **17a** и **18a** можно также исходя из 2-[(2-карбокси-фенил)ацетил]феноксисукусных кислот **15** и **16**. Это служит дополнительным подтверждением того, что восстановление изокумаринов боргидридом натрия протекает через стадию раскрытия гетероцикла.

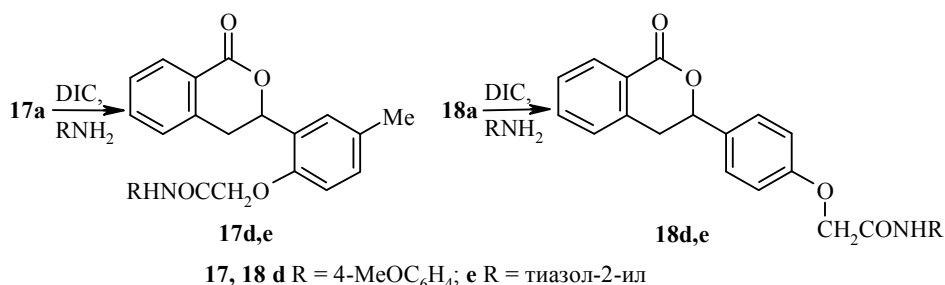
Дигидроизокумарины **17a**, **18a** можно получить последовательной обработкой эфиров **13**, **14** щёлочью и боргидридом натрия, минуя стадии выделения продуктов **15**, **16** и **4**, **5**, что повышает выход целевых соединений и упрощает схему синтеза. Поэтому такой однореакторный вариант

синтеза имеет преимущества и перед альтернативной последовательностью реакций: восстановление гидроксизокумаринов **11** и **12** в соответствующие дигидроизокумарины **19**, **20** [16]; алкилирование эфиром бромуксусной кислоты; щелочной гидролиз (кислотный проходит в гетерогенной системе) эфиров **17b** и **18b** с последующим подкислением образовавшегося раствора для выделения кислот **17a**, **18a**.





С целью получения новых производных дигидроизокумаринов были синтезированы амиды **17d,e** и **18d,e**.



Так же как и в случае синтеза амидов фталидов **6a, 8a**, использование SOCl₂ приводит к смеси неидентифицируемых продуктов. Поэтому для реакции кислот **17a, 18a** с гетероцическими и ароматическими аминами использовали диизопропилкарбодиимид (DIC).

Таким образом, нами была изучена реакция восстановления 3-(карбок-сиарил)изокумаринов боргидридом натрия, показано, что восстановление 3-(2-карбоксифенил)изокумаринов сопровождается рециклизацией с образованием 3-(2-карбоксибензил)-2-бензофуран-1(3*H*)-онов (а не 3-(2-карбоксифенил)-3,4-дигидроизокумаринов) и синтезированы новые производные полученных дигидроизокумаринов и дигидрофталидов по карбоксильной группе.

Спектры ЯМР ^1H 3-замещённых изокумаринов 2–5, 11–14 (δ , м. д. (J , Гц))

Соединение	Сигналы протонов изокумаринового цикла					Сигналы протонов заместителя в положении 3 изокумаринового цикла
	H-4 (1H, c)	H-5 (1H, д)	H-6 (1H)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	
2	7.17	7.95 ($J = 8.4$)	8.58 (д, д, $J = 8.4$, $J = 2.4$)	–	8.89 ($J = 2.4$)	7.61–7.71 (3H, м, H-4',5',6'); 7.91 (1H, д, $J = 7.2$, H-3'); 13.05 (1H, уш. с, CO ₂ H)
3	6.20	–*	7.71 (т, $J = 7.6$)	–*	8.08 ($J = 7.6$)	4.31 (2H, с, CH ₂); 7.37–7.55 (5H, м, H-5,7,4',5',6'); 7.96 (1H, д, $J = 7.6$, H-3'); 12.80 (1H, уш. с, CO ₂ H)
4	7.91	7.53 ($J = 7.6$)	7.78 (т, $J = 7.6$)	7.58 ($J = 7.6$)	8.16 ($J = 7.6$)	2.37 (3H, с, 5'-CH ₃); 4.74 (2H, с, 2'-OCH ₂); 6.94 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.17 (1H, уш. д, $J = 8.0$, H-4'); 7.69 (1H, уш. с, H-6'); 12.5 (1H, уш. с, CO ₂ H)
5	7.22	7.61 ($J = 8.0$)	7.76 (т, $J = 7.6$)	7.51 ($J = 7.6$)	8.13 ($J = 7.6$)	4.74 (2H, с, 4'-OCH ₂); 7.02 (2H, д, $J = 9.2$, H-3',5'); 7.84 (2H, д, $J = 9.2$, H-2',6'); 12.8 (1H, уш. с, CO ₂ H)
11	–*	7.60 ($J = 7.6$)	7.75 (т, $J = 7.6$)	7.50 ($J = 7.6$)	8.14 ($J = 7.6$)	2.31 (3H, с, 5'-CH ₃); 6.88 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.01 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.6$, H-4'); 7.55–7.58 (2H, м, H-4,6'); 10.05 (1H, с, 2'-OH)
12	7.11	7.59 ($J = 7.6$)	7.76 (т, $J = 7.6$)	7.48 ($J = 7.6$)	8.12 ($J = 7.6$)	6.86 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.72 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 9.79 (1H, с, 4'-OH)
13	7.84	7.59 ($J = 7.6$)	7.79 (т, $J = 7.6$)	7.54 ($J = 7.6$)	8.16 ($J = 7.6$)	2.36 (3H, с, 5'-CH ₃); 3.80 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 4.86 (2H, с, 2'-OCH ₂); 6.95 (1H, д, $J = 8.4$, H-3'); 7.18 (1H, д, $J = 8.4$, H-4'); 7.69 (1H, уш. с, H-6')
14	7.23	7.61 ($J = 7.6$)	7.77 (т, $J = 7.6$)	7.51 ($J = 8.0$)	8.14 ($J = 8.0$)	3.75 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 4.80 (2H, с, 4'-OCH ₂); 7.04 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.85 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6')

* Сигнал данного протона перекрывается с сигналами других протонов; расшифровка приведена вместе с другими протонами.

Спектры ЯМР ^1H соединений 6, 8, 10, 15–20

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., (J , Гц)
1	2
6a	3.16 (1H, д, д, $J = 13.6, J = 8.4$) и 3.90 (1H, д, д, $J = 13.6, J = 3.6$, CH_2); 5.78 (1H, д, д, $J = 8.4, J = 3.6$, H-3); 7.35 (1H, д, $J = 7.6$, H-6'); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.48–7.52 (2H, м, H-4,6); 7.57 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.73 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.81 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 7.98 (1H, д, $J = 7.6$, H-3'); 12.8 (1H, уш. с, CO_2H)
6c	3.30 (1H, д, д, $J = 14.0, J = 8.8$) и 3.65 (1H, д, д, $J = 14.0, J = 3.6$, CH_2); 4.37 (4H, м, 2CH_2); 5.85 (1H, д, д, $J = 8.8, J = 3.6$, H-3); 6.73 (1H, д, $J = 8.4$, H-5''); 7.13 (1H, д, д, $J = 8.4, J = 2.4$, H-6''); 7.35–7.41 (3H, м, H-6,6',2''); 7.43 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.47 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.55 (2H, м, H-5,3'); 7.68 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.78 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 10.10 (1H, с, NH)
6d	3.15 (1H, д, д, $J = 14.0, J = 6.0$) и 3.67 (1H, д, д, $J = 14.0, J = 2.0$, CH_2); 3.77 (3H, с, $4''\text{-OCH}_3$); 5.87 (1H, д, д, $J = 6.0, J = 2.0$, H-3); 6.85 (2H, д, $J = 8.4$, H-3'',5''); 7.41–7.49 (4H, м, H-4,6,4',6'); 7.55 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.59 (1H, д, $J = 6.8$, H-3'); 7.64–7.70 (3H, м, H-5',2'',6''); 7.79 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 10.16 (1H, с, NH)
6e	3.16 (1H, д, д, $J = 14.0, J = 8.8$) и 3.90 (1H, д, д, $J = 14.0, J = 2.8$, CH_2); 5.84 (1H, д, д, $J = 8.8, J = 2.8$); 7.15 (1H, д, $J = 2.8$, H-4''); 7.39–7.45 (2H, м, H-6,4'); 7.51–7.54 (3H, м, H-4,6',5''); 7.55 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.72 (1H, д, $J = 7.6$, H-3'); 7.79 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 12.57 (1H, с, NH)
8a	3.32 (1H, д, д, $J = 13.6, J = 9.2$) и 4.07 (1H, д, д, $J = 13.6, J = 2.8$, CH_2); 5.81 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 2.8$, H-3); 7.58–7.62 (2H, м, H-4,6); 7.71 (1H, д, $J = 8.4$, H-6'); 7.77 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.81 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 8.35 (1H, д, д, $J = 8.4, J = 2.4$, H-5'); 8.73 (1H, д, $J = 2.4$, H-3'); 13.67 (1H, уш. с, COOH)
8b	3.36 (1H, д, д, $J = 13.6, J = 9.2$) и 4.01 (1H, д, д, $J = 13.6, J = 2.4$, CH_2); 3.96 (3H, с, CO_2CH_3); 5.77 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 2.4$, H-3); 7.60 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.68 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.82–7.75 (3H, м, H-5,7,6'); 8.37 (1H, уш. д, $J = 8.0$, H-5'); 8.67 (1H, уш. с, H-3')
8d	3.23 (1H, м) и 3.77–3.82 (4H, м, CH_2 , $4''\text{-OCH}_3$); 5.90 (1H, м, H-3); 6.88 (2H, д, $J = 8.8$, H-3'',5''); 7.58–7.56 (2H, м, H-4,6); 7.64 (2H, д, $J = 8.8$, H-2'',6''); 7.68–7.74 (2H, м, H-5,6'); 7.79 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 8.30 (1H, уш. д, $J = 7.6$, H-5'); 8.41 (1H, уш. с, H-3'); 10.45 (1H, с, NH)
10a	2.93–3.13 (2H, м) и 3.93–3.51 (2H, м, 2CH_2); 4.76–4.80 (1H, м, H-3); 7.29–7.40 (4H, м, H-5,7,4',5'); 7.48–7.57 (2H, м, H-6,6'); 7.88–7.94 (2H, м, H-8,3'); 12.74 (1H, уш. с, CO_2H)
10b	2.90–3.03 (2H, м) и 3.38–3.49 (2H, м, 2CH_2); 3.84 (3H, с, $2'\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 4.76–4.80 (1H, м, H-3); 7.29–7.44 (4H, м, H-5,7,4',6'); 7.54 (2H, м, H-6,5'); 7.90 (2H, м, H-8,3')
10c	2.99 (2H, м CH_2); 3.24 (2H, м, CH_2); 4.37 (4H, м, 2CH_2); 4.82–4.86 (1H, м, H-3); 6.71 (1H, д, $J = 8.4$, H-5''); 7.09 (1H, д, д, $J = 8.4, J = 1.6$, H-6''); 7.29–7.45 (6H, м, H-5,7,3',4',5',2''); 7.51 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 7.56 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.88 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 10.08 (1H, с, CONH)
15	2.31 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 4.73 (2H, с, 4-CH_2); 4.75 (2H, с, $2'\text{-OCH}_2$); 6.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-3'); 7.25–7.30 (2H, м, H-3,4'); 7.32–7.37 (2H, м, H-5,6'); 7.49 (1H, т, $J = 7.6$, H-4); 7.95 (1H, д, $J = 7.6$, H-6); 12.70 (2H, уш. с, CO_2H)
16	4.67 (2H, с, CH_2); 4.72 (2H, с, $4'\text{-OCH}_2$); 7.00 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.26 (1H, д, $J = 7.6$, H-3); 7.36 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.48 (1H, т, $J = 7.6$, H-4); 7.95 (1H, д, $J = 7.6$, H-6); 7.98 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'), 12.8 (2H, уш. с, CO_2H)
17a	2.33 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 3.19 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 12.0$) и 3.30 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 3.2$, 4-CH_2); 4.63 (2H, с, $2'\text{-OCH}_2$); 5.91 (1H, д, д, $J = 12.0, J = 3.2$, H-3); 6.84 (1H, д, $J = 8.4$, H-3'); 7.08 (1H, д, $J = 8.4$, H-4'); 7.33 (1H, уш. с, H-6'); 7.41 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.44 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.60 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.99 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)

1	2
17b	2.33 (3H, с, 5'-CH ₃); 3.17 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 11.2$) и 3.28 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 2.8, 4\text{-CH}_2$); 3.71 (3H, с, COOCH ₃); 4.77 (2H, уш. с, 2'-OCH ₂); 5.89 (1H, д, д, $J = 11.2, J = 2.8, H-3$); 6.84 (1H, д, $J = 8.8, H-3'$); 7.09 (1H, д, $J = 8.8, H-4'$); 7.34–7.39 (2H, м, H-5,6'); 7.44 (1H, т, $J = 7.6, H-7$); 7.61 (1H, т, $J = 7.2, H-6$); 8.00 (1H, д, $J = 7.2, H-8$)
17d	2.37 (3H, с, 5'-CH ₃); 3.15 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 12.0$) и 3.38 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 1.8, 4\text{-CH}_2$); 3.77 (3H, с, 4''-OCH ₃); 4.70 (2H, с, 2'-OCH ₂); 6.08 (1H, д, д, $J_{3,4\alpha} = 12.0, J_{3,4\beta} = 1.8, H-3$); 6.82 (2H, д, $J = 8.8, H-3'',5''$); 6.93 (1H, д, $J = 8.4, H-3'$); 7.14 (1H, д, $J = 8.4, H-4'$); 7.38 (1H, уш. с, H-6'); 7.42 (1H, д, $J = 7.2, H-5$); 7.46–7.50 (3H, м, H-7,2'',6''); 7.64 (1H, т, $J = 7.2, H-6$); 8.04 (1H, д, $J = 7.6, H-8$);
17e	2.33 (3H, с, 5'-CH ₃); 3.20 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 12.0$) и 3.36 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 2.8, 4\text{-CH}_2$); 4.90 (2H, уш. с, 2'-OCH ₂); 6.03 (1H, д, д, $J = 12.0, J = 2.8, H-3$); 6.83 (1H, д, $J = 8.4, H-3'$); 7.07–7.11 (2H, м, H-4', H-4''); 7.36 (1H, уш. с, H-6'); 7.41–7.43 (2H, м H-5,5''); 7.45 (1H, т, $J = 7.6, H-7$); 7.61 (1H, т, $J = 7.6, H-6$); 8.01 (1H, д, $J = 7.6, H-8$)
18a	3.02 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 2.8$) и 3.27 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 8.8, 4\text{-CH}_2$); 4.36 (2H, уш. с, 4'-CH ₂ O); 5.41 (1H, д, д, $J = 8.8, J = 2.8, H-3$); 6.89 (2H, д, $J = 8.8, H-3',5'$); 7.28–7.34 (3H, м H-5,2',6'); 7.39 (1H, т, $J = 7.6, H-7$); 7.57 (1H, т, $J = 7.2, H-6$); 7.93 (1H, д, $J = 7.6, H-8$); 12.60 (1H, уш. с, CO ₂ H)
18b	3.18 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 1.6$) и 3.35 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 12.0, 4\text{-CH}_2$); 3.75 (3H, с, CO ₂ CH ₃); 4.75 (2H, с, 4'-CH ₂ O); 6.95 (2H, д, $J = 8.8, H-3',5'$); 5.57 (1H, д, д, $J = 12.0, J = 1.6, H-3$); 7.39 (1H, д, $J = 7.2, H-5$); 7.41–7.45 (3H, м, H-7,2',6'); 7.61 (1H, т, $J = 7.2, H-6$); 7.99 (1H, д, $J = 7.6, H-8$)
18d	3.19 (1H, д, $J = 16.0$) и 3.37 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 12.4, 4\text{-CH}_2$); 3.75 (3H, с, 4''-OCH ₃); 4.64 (2H, с, 4'-CH ₂ O); 5.59 (1H, д, $J = 12.4, H-3$); 6.84 (2H, д, $J = 8.0, H-3'',5''$); 7.05 (2H, д, $J = 7.6, H-3',5'$); 7.39 (1H, д, $J = 7.2, H-5$); 7.44–7.47 (3H, м, H-7,2',6'); 7.54 (2H, д, $J = 8.0, H-2'',6''$); 7.62 (1H, т, $J = 7.2, H-6$); 7.98 (1H, д, $J = 7.2, H-8$)
18e	3.17 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 12.4$) и 3.36 (1H, д, д, $J = 16.0, J = 0.8, 4\text{-CH}_2$); 4.84 (2H, с, 4'-CH ₂ O); 5.58 (1H, д, д, $J = 12.4, J = 0.8, H-3$); 6.99 (2H, д, $J = 8.4, H-3',5'$); 7.10 (1H, д, $J = 3.2, H-4''$); 7.38 (1H, д, $J = 7.6, H-5$); 7.42–7.47 (4H, м, H-7,2',6',5''); 7.60 (1H, т, $J = 7.6, H-6$); 7.98 (1H, д, $J = 7.6, H-8$); 12.27 (1H, с, NH)
19	2.28 (3H, с, 5'-CH ₃); 3.16–3.26 (2H, м, 4-CH ₂); 5.78 (1H, д, д, $J = 10.8, J = 4.0, H-3$); 6.75 (1H, д, $J = 8.0, H-3'$); 6.91 (1H, д, $J = 8.0, H-4'$); 7.21 (1H, уш. с, H-6'); 7.38 (1H, д, $J = 7.6, H-5$); 7.44 (1H, т, $J = 7.4, H-7$); 7.61 (1H, т, $J = 7.4, H-6$); 7.99 (1H, д, $J = 7.6, H-8$); 9.40 (1H, с, 2-OH)
20	3.15 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 2.4$) и 3.35 (1H, д, д, $J = 16.4, J = 11.6, 4\text{-CH}_2$); 5.49 (1H, д, д, $J = 11.6, J = 2.4, H-3$); 6.78 (2H, д, $J = 8.0, H-3',5'$); 7.28 (2H, д, $J = 8.0, H-2',6'$); 7.38 (1H, д, $J = 7.6, H-5$); 7.43 (1H, т, $J = 7.6, H-7$); 7.60 (1H, т, $J = 7.6, H-6$); 7.98 (1H, д, $J = 7.6, H-8$); 9.35 (1H, с, 4-OH)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО-d₆ (в случае соединения **6b** – смесь ДМСО-d₆-C₆D₆, 1:1), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы с помощью спектрометра Agilent 1100LC/MSD (ХИ, 200 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе Vario Micro Cube. Температуры плавления измерены (в "равновесии" по Кофлеру) на малогабаритном нагревательном столе типа Voetius с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюэнтная система – хлороформ–метанол, 19:1.

2-(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)бензойная кислота (**1**) синтезирована по методике [12], 3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1*H*-изохромен-1-он (**11**) – [14], 3-(4-гидроксифенил)-1*H*-изохромен-1-он (**12**) – [15], 3-(4-гидроксифенил)-3,4-дигидро-1*H*-изохромен-1-он (**20**) – [16], 4-нитрогетимолевая кислота – [17]. Физические константы и спектральные данные соответствуют литературным.

2-(7-Нитро-1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)бензойная кислота (2**).** Смесь 4.5 г (0.02 моль) 4-нитрогетимолевой кислоты, 4.4 г (0.03 моль) фталевого ангидрида и 0.4 г ацетата натрия сплавляют 3 ч при 170 °С. После остывания смесь суспендируют в 75 мл 2% раствора NaHCO₃ и оставляют на 48 ч при комнатной температуре, после чего осадок отфильтровывают и промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-PrOH, 1:2.

2-[(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)метил]бензойная кислота (3**).** 8.1 г (0.05 моль) гетимолевое ангидрида и 14 мл (0.1 моль) триэтиламина кипятят в 40 мл толуола 2 ч, упаривают растворитель, а остаток обрабатывают 200 мл 5 % H₂SO₄. Осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-PrOH, 1:2. Выход 94%, т. пл. 209–210 °С (210–211 °С [11]).

[2-(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-4-метилфенокси]уксусная кислота (4**) и [4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)фенокси]уксусная кислота (**5**).** Суспензию 0.013 моль кислоты **15** или **16** кипятят в 50 мл 20% H₂SO₄ 6–8 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

2-[(3-Оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил)метил]бензойная кислота (6a**) и 2-[(1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохромен-3-ил)метил]бензойная кислота (**10a**).** 8 ммоль изокумарина **1** или **3** растворяют при 60 °С и перемешивании в 10 мл этанола и 40 мл 2.5 % водного NaOH после чего добавляют суспензию 1 г (0.026 моль) NaBH₄ в 10 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают при 60 °С 2 ч, полученный раствор охлаждают и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 70% водного этанола. Масс-спектры, *m/z* (*I*_{отн.}, %): соединение **6a** – 268 [M][–] (20), 267 [M–H][–] (100); соединение **8a** – 282 [M][–] (15), 281 [M–H][–] (85).

5-Нитро-2-[(3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил)метил]бензойная кислота (8a**).** К суспензии 1.25 г (4 ммоль) изокумарина **2** в 50 мл воды добавляют при перемешивании суспензию 0.5 г (0.013 моль) NaBH₄ в 10 мл этанола, после чего перемешивают при комнатной температуре ещё 1.5 ч. Полученный раствор фильтруют и подкисляют разбавленной соляной кислотой, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 313 [M][–] (20), 312 [M–H][–] (100).

Синтез амидов 6с–е, 8d, 10с (общая методика). Растворяют 2 ммоль кислоты **6a**, **8a** или **10a** и 0.37 г (2.25 ммоль) карбонилдиимидазола в 5 мл сухого ДМФА. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч, добавляют 2.25 ммоль соответствующего амина и перемешивают при 40 °С еще 3–6 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-PrOH, 1:2.

[2-(1-Оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохромен-3-ил)-4-метилфенокси]уксусная кислота (17a**) и [4-(1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохромен-3-ил)фенокси]уксусная кислота (**18a**).**

1. 8 ммоль кислоты **4** или **5** в смеси 10 мл метанола и 40 мл 2.5% водного NaOH перемешивают при кипячении до растворения, после чего добавляют суспензию 1 г (0.026 моль) NaBH₄ в 10 мл метанола и кипятят еще 2–3 ч. Полученный раствор охлаждают и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 70% водного этанола.

2. 8 ммоль кислоты **15** или **16** растворяют в смеси 10 мл метанола и 40 мл 2.5% водного NaOH, после чего добавляют суспензию 1 г (0.026 моль) NaBH₄ в 10 мл метанола и кипятят 2–3 ч. Реакционную смесь обрабатывают аналогично предыдущему эксперименту.

3. 8 ммоль метилового эфира **13** или **14** в смеси 10 мл метанола и 40 мл 5% водного NaOH перемешивают при кипячении до растворения, после чего добавляют суспензию 1 г (0.026 моль) NaBH₄ в 10 мл метанола и кипятят еще 2–3 ч. Реакционную смесь обрабатывают аналогично эксперименту 1.

4. 8 ммоль метилового эфира **17b** или **18b** в смеси 5 мл этанола и 40 мл 2.5% водного NaOH растворяют при кипячении. Полученный раствор охлаждают и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 70% водного этанола.

Соединение **17a**: Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312 [M]⁺ (15), 311 [M–H]⁺ (100).

Соединение **18a**: Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [M]⁺ (10), 297 [M–H]⁺ (100).

Общая методика получения сложных эфиров 6b, 8b, 10b. К смеси 3 ммоль кислоты **6a**, **8a** или **10a** и 1 г (7.2 ммоль) прокалённого поташа в 20 мл ацетона добавляют 0.5 мл (5.3 ммоль) диметилсульфата и кипятят при перемешивании 1–1.5 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из 70% водного этанола.

Амиды (1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохромен-3-ил)феноксисукусных кислот 17d,e и 18d,e (общая методика). К смеси 2 ммоль кислоты **17a** или **18a** и 2.2 ммоль соответствующего амина в 10 мл диоксана при перемешивании добавляют 0.39 мл (2.25 ммоль) диизопропилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 4–6 ч, выливают в 100 мл воды, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-PrOH, 1:2.

Эфиры феноксисукусных кислот 13, 14, 17b, 18b (общая методика). К смеси 3 ммоль дигидроизокумарина **19**, **20** или изокумарина **11**, **12** и 1 г (7.2 ммоль) прокалённого поташа в 20 мл ацетона добавляют 0.4 мл (4 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты и кипятят при перемешивании 1–1.5 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из 70% водного этанола.

2-{2-[2-(Карбоксиметокси)-5-метилфенил]-2-оксоэтил}бензойная кислота (15) и 2-{2-[4-(карбоксиметокси)фенил]-2-оксоэтил}бензойная кислота (16). 8 ммоль метилового эфира **13** или **14** растворяют при кипячении в смеси 5 мл этанола и 40 мл 2.5 % водного NaOH. Полученный раствор охлаждают и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой, очищают переосаждением из насыщенного водного раствора бикарбоната натрия 10% соляной кислотой.

3-(2-Гидрокси-5-метилфенил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он (19). К суспензии 1 г (4 ммоль) изокумарина **11** в 20 мл этанола добавляют суспензию 0.4 г (0.011 моль) NaBH₄ в 10 мл этанола и перемешивают при 40 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют 50 мл 20 % H₂SO₄ и нагревают при 60 °С при перемешивании 1 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из 70% водного этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. D. Barry, *Chem. Rev.*, **64**, 229 (1964).
2. К. М. Лякин, Т. В. Смирнова, Г. М. Вишнякова, Е. Г. Лобанова, Н. В. Новикова, В. И. Складенко, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 1212 (1989).
3. Т. N. Kopylova, L. G. Samsonova, R. M. Gadirov, O. V. Shablykina, V. P. Khilya, V. V. Ishchenko, *Opt. Spectrosc.*, **100**, 34 (2006).
4. K. Hara, Y. Tachibana, Y. Ohga, A. Shinpo, S. Suga, K. Sayama, H. Sugihara, H. Arakawa, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **77**, 89 (2003).
5. T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, H. K. Desai, K. S. Ramachandran, *Indian J. Chem.*, **13B**, 537 (1975).
6. P. P. Fu, L. E. Unruh, D. W. Miller, L. W. Huang, D. T. C. Yang, *J. Org. Chem.*, **50**, 1259 (1985).

7. N. H. Rama, R. Iqbal, A. Rauf, M. I. Rao, K. H. Zamani, A. R. Raza, *Indian J. Chem.*, **37B**, 338 (1998).
8. A. Hussain, N. H. Rama, M. T. Hussain, A. Malic, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 189 (1999).
9. S. Mohana Roopan, P. Deepika, U. M. V. Basavanag, F. Nawaz Khan, *XFC*, 776 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 620 (2010)].
10. P. G. Deshmukh, U. Usgaonkar, *Indian J. Chem.*, **11B**, 413 (1973).
11. J. Aknin, D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3025 (1965).
12. J. Aknin, D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3021 (1965).
13. I. Choksey, U. Usgaonkar, *Indian J. Chem.*, **14B**, 596 (1976).
14. A. Rose, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, 6100 (1965).
15. M. H. Hubacher, S. Doernberg, A. Horner, *J. Am. Pharm. Assoc. (1912-1977)*, **42**, 23 (1953).
16. H. B. Ahmad, N. H. Rama, M. Hussain, M. T. Hussain, M. M. Qasim, S. Hameed, M. A. Malana, A. Malik, *Indian J. Chem.*, **42B**, 611 (2003).
17. A. Horeau, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 53 (1948).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: shablykina@ukr.net

Поступило 28.03.2011