

С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк*, В. П. Хиля

АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 3-АРИЛ-7-ГИДРОКСИКУМАРИНОВ

Изучено взаимодействие аналогов природных 3-арилбензопиран-2-онов с электрофильными реагентами аминального строения. Синтезированы замещенные 8-аминометил-3-арил-7-гидроксикумарины. Найдены оптимальные условия получения 9-алкил- и 9-(гет)арилметилпроизводных 3-арил-9,10-дигидро-2Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-она в ряду аналогов природных 3-арилбензопиран-2-онов.

Ключевые слова: 9,10-дигидро-2Н,8Н-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-он, кумарин, С- и О-аминометилирование, электрофильное замещение.

Кумарины, широко представленные среди соединений растительного происхождения, обладают широким спектром фармакологического действия. Найдено более 30 видов биологической активности кумаринов [1]. Преимуществом препаратов из растительного сырья является малая токсичность и возможность их длительного применения без риска возникновения побочных эффектов. В связи с этим, постоянно возрастает актуальность поиска новых методов введения фармакофорных групп в молекулы природных соединений и их аналогов.

Введение основной аминогруппы, являющейся структурной особенностью алкалоидов, – один из перспективных путей модификации соединений. Продолжая исследования реакционной способности аналогов природных 3-арилбензопиранов, мы изучили электрофильное замещение в ряду 3-арил-7-гидроксикумаринов на примере реакции аминометилирования, позволяющей получать производные алифатических третичных аминов и их водорастворимые соли.

Исходные замещенные 3-арил-7-гидроксикумарины **1a–d** получены в условиях реакции Перкина конденсацией замещенных фенилуксусных кислот с 2,4-дигидрооксибензальдегидом или 2,4-дигидрооксиацетофеноном в уксусном ангидриде в присутствии ацетата калия в качестве основания [2–7] с последующим дезацилированием ацетоксипроизводных.

Как известно, аминометилирование 7-гидроксибензопиран-2-онов протекает в положение 8 кумаринового ядра [8–14] или в положение 6, если положение 8 занято [14, 15]. Наличие электроноакцепторного гетероциклического заместителя в положении 3 бензопиранового цикла значительно снижает реакционную способность подобных соединений к действию электрофильных реагентов [9–11], в то время как электронодонорные группы могут благоприятствовать протеканию реакции в других направлениях [8, 16–18]. В связи с этим, было интересно изучить

Характеристики аминопроизводных 2а–і, 3а–і

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	<u>69.93</u>	<u>5.82</u>	<u>4.25</u>	154–155	70
		70.14	5.89	4.30		
2b	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	<u>67.90</u>	<u>6.03</u>	<u>3.98</u>	142–143	75
		67.59	5.96	3.94		
2c	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	<u>71.02</u>	<u>6.68</u>	<u>4.12</u>	92–93	76
		71.37	6.56	3.96		
2d	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅	<u>69.12</u>	<u>6.46</u>	<u>3.76</u>	139–140	70
		68.91	6.57	3.65		
2e	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆	<u>66.68</u>	<u>6.02</u>	<u>3.27</u>	189–190	70
		66.49	5.83	3.52		
2f	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅	<u>69.12</u>	<u>5.84</u>	<u>3.28</u>	193–195	78
		69.28	6.08	3.67		
2g	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	<u>70.25</u>	<u>6.87</u>	<u>6.82</u>	136–138	80
		70.03	6.64	7.10		
2h	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>68.12</u>	<u>6.81</u>	<u>6.54</u>	163–165	85
		67.91	6.65	6.60		
2i	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₆	<u>65.91</u>	<u>6.49</u>	<u>6.27</u>	100–101	82
		66.06	6.65	6.16		
3a	C ₂₇ H ₂₅ NO ₄	<u>76.92</u>	<u>6.00</u>	<u>3.12</u>	129–130	75
		75.86	5.89	3.28		
3b	C ₂₇ H ₂₅ NO ₆	<u>70.43</u>	<u>5.56</u>	<u>3.32</u>	157–158	84
		70.58	5.48	3.05		
3c	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>72.22</u>	<u>5.12</u>	<u>6.84</u>	161–162	78
		71.99	5.03	7.00		
3d	C ₂₂ H ₂₁ NO ₆ S	<u>62.03</u>	<u>4.98</u>	<u>3.18</u>	233–234	68
		61.81	4.95	3.28		
3e	C ₂₇ H ₂₅ NO ₆	<u>70.42</u>	<u>5.55</u>	<u>2.95</u>	151–152	78
		70.58	5.48	3.05		
3f	C ₂₅ H ₂₂ NO ₆	<u>69.48</u>	<u>5.31</u>	<u>6.62</u>	166–167	80
		69.76	5.15	6.51		
3g	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅	<u>69.98</u>	<u>5.97</u>	<u>3.40</u>	228–230	65
		70.22	5.89	3.56		
3h	C ₂₅ H ₂₃ NO ₆	<u>68.93</u>	<u>5.45</u>	<u>3.34</u>	159–160	70
		69.27	5.35	3.23		
3i	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₆	<u>67.15</u>	<u>6.39</u>	<u>5.82</u>	133–134	67
		66.94	6.48	6.00		

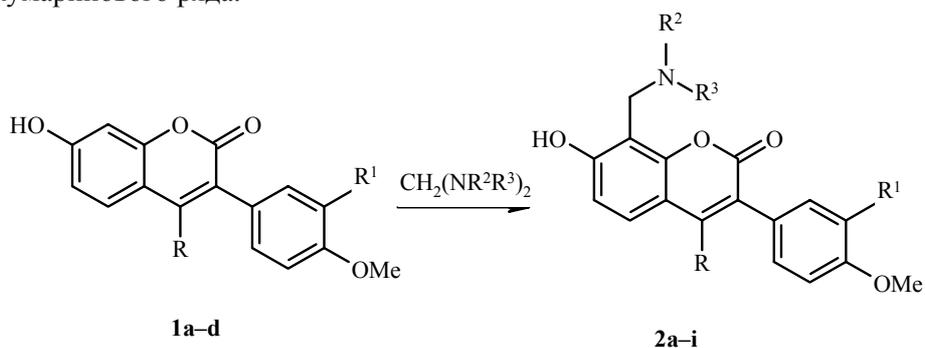
особенности аминотетирования аналогов природных кумаринов, которые содержат электронодонорные алкоксигруппы в 3-арильном заместителе.

Учитывая результаты предыдущих исследований реакции аминотетирования производных кумарина [8–11], синтез оснований Манниха осуществляли действием аминалей вторичных аминов на 3-арил-7-гидроксикумарины **1a–d**.

Как мы и предполагали, 3-арильный заместитель с электронодонорными метоксигруппами значительно повышает реакционную способность кумаринового кольца к электрофильной атаке. Если в случае 3-гетарилкумаринов для введения аминотетильной группы необходимо нагревание реакционной смеси в течение 8–10 ч, то взаимодействие 3-арил-7-гидроксикумаринов **1a–d** с аминалями протекает за 1–2 ч,

выходы оснований Манниха **2a–i** при этом достигают 70–85%.

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений **2a–i** в отличие от спектров ЯМР ^1H исходных 7-гидроксикумаринов **1a–d** появляются синглеты в области 4.05–4.15 м. д., которые соответствуют сигналам протонов метиленового звена, а также сигналы протонов аминного фрагмента. Следует отметить, что из-за быстрого обмена в большинстве случаев не удалось определить точное положение сигналов протонов фенольных гидроксильных групп аминотильных производных кумаринового ряда.



1a R = R¹ = H, **b** R = H, R¹ = OMe; **c** R = Me, R¹ = H, **d** R = Me, R¹ = OMe; **2a,c,g** R = R¹ = H; **b,d,e,h** R = H, R¹ = OMe, **f** R = Me, R¹ = H, **i** R = Me, R¹ = OMe; **a,b** R² = R³ = Me; **c,d** R² = R³ = Et; **e,f** NR²R³ = морфолин-4-ил, **g,h** NR²R³ = 4-этилпиперазин-4-ил; **i** NR²R³ = 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-4-ил

Известно, что в условиях реакции Манниха при соответствующем соотношении количеств субстрата, амина и формальдегида могут образовываться различные продукты, в том числе и производные 3,4-дигидро-1,3-бензоксазинов [8]. При использовании эквивалентных количеств первичного амина, 7-гидроксикумарина и двухкратного избытка формальдегида в присутствии гидроксида калия как катализатора в результате электрофильного замещения образуются пиранодигидробензоксазины [19–22]. Описано аннелирование оксазинового цикла к кумариновому ядру взаимодействием предварительно синтезированных N,N-бис(гидроксиметил)аминов с гидроксикумаринами в присутствии N,N-диметиламинопиридина (DMAP) [23], а также циклизацией аминотильных производных 7-гидроксибензопиран-2-онов под действием формалина [19].

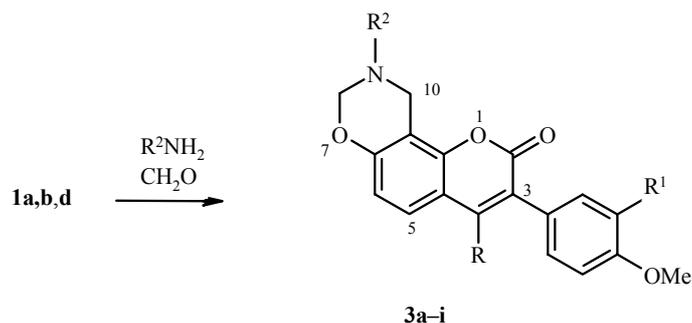
Принимая во внимание результаты предыдущих исследований, мы изучили взаимодействие 3-арил-7-гидроксикумаринов **1a–d** с первичными алифатическими аминами и формалином. Как оказалось, реакция протекает с удовлетворительным выходом при нагревании реакционной смеси в 2-пропанол в присутствии каталитического количества DMAP без предварительного получения N,N-бис(гидроксиметил)аминов. В результате одновременного C- и O-аминотилирования бензопиран-2-онового ядра нами синтезированы производные 9,10-дигидро-2H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-она **3a–i**, содержащие в положении 9 бензильные, алкильные или гетерилалкильные заместители.

Спектры ЯМР ¹H 8-аминометил-3-арил-4H-хромен-2-онов 2a-i (CDCl₃, δ, м. д., J, Гц)

Соединение	Химические сдвиги 2a-i (CDCl ₃), δ, м. д. (J, Гц)						Протоны остатка амина
	Протоны хромонового фрагмента			3-Ar			
	R-4 (с)	H-5 (1H, д, ³ J = 8.7)	H-6 (1H, д, ³ J = 8.7)				
2a	7.68 (1H)	7.31	6.78	4.05	3.84 (3H, с); 6.97 (2H, д, ³ J = 9.0); 7.63 (2H, д, ³ J = 9.0)	2.42 (6H, с)	
2b	7.70 (1H)	7.33	6.78	4.05	3.92, 3.94 (6H, 2с); 6.93 (1H, д, ³ J = 8.3); 7.24 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 7.27 (1H, д, ⁴ J = 2.1)	2.41 (6H, с)	
2c	7.68 (1H)	7.30	6.74	4.15	3.85 (3H, с); 6.96 (2H, д, ³ J = 9.0); 7.64 (2H, д, ³ J = 9.0)	1.17 (6H, т, ³ J = 7.6); 2.72 (4H, к, ³ J = 7.6)	
2d	7.71 (1H)	7.31	6.75	4.15	3.92, 3.94 (6H, 2с); 6.93 (1H, д, ³ J = 8.3); 7.24 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 7.27 (1H, д, ⁴ J = 2.1)	1.17 (6H, т, ³ J = 7.6); 2.72 (4H, к, ³ J = 7.6)	
2e	7.70 (1H)	7.35	6.80	4.11	3.92, 3.94 (6H, 2с); 6.93 (1H, д, ³ J = 8.3); 7.24 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 7.27 (1H, д, ⁴ J = 2.1)	2.70 (4H, м); 3.80 (4H, м)	
2f	2.27 (3H)	7.49	6.80	4.11	3.85 (3H, с); 6.98 (2H, д, ³ J = 9.0); 7.22 (2H, д, ³ J = 9.0)	2.68 (4H, м); 3.79 (4H, м)	
2g	7.68 (1H)	7.31	6.76	4.11	3.85 (3H, с); 6.97 (2H, д, ³ J = 9, H-3',5'); 7.63 (2H, д, ³ J = 9, H-2',6')	1.10 (3H, т, ³ J = 7.6); 2.46 (2H, к, ³ J = 7.6); 2.00-3.20 (8H, м)	
2h	7.70 (1H)	7.33	6.77	4.11	3.92, 3.94 (6H, 2с); 6.93 (1H, д, ³ J = 8.3); 7.24 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 7.27 (1H, д, ⁴ J = 2.1)	1.10 (3H, т, ³ J = 7.6); 2.46 (2H, к, ³ J = 7.6); 2.00-3.20 (8H, м)	
2i	2.28 (3H)	7.49	6.79	4.13	3.88, 3.93 (6H, 2с); 6.81 (1H, д, ⁴ J = 2.1); 6.83 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 6.95 (1H, д, ³ J = 8.3)	2.30-3.10 (8H, м); 2.60 (2H, т, ³ J = 5.0); 3.65 (2H, т, ³ J = 5.0)	

Спектры ЯМР ¹H 9,10-дигидро-2H,8H-хромено[8,7-e][1,3]оксазин-2-онов 3a-i

Соединение	Химические сдвиги (CDCl ₃), δ, м. д. (J, Гц)						N(9) заместитель
	Протоны гетероциклического фрагмента			3-Ag			
	R-4 (с)	H-5 (1H, д, ³ J = 8.7)	H-6 (1H, д, ³ J = 8.7)	8-CH ₂ (2H)	10-CH ₂ (2H)		
3a	7.68 (1H)	7.34	6.74	4.94 (с)	4.22 (с)	3.85 (3H, с, 4'-OCH ₃); 6.97 (2H, д, ³ J = 9.0); 7.64 (2H, д, ³ J = 9.0)	1.91 (2H, м); 2.69 (2H, м); 2.76 (2H, м); 7.14–7.32 (5H, м)
3b	7.69 (1H)	7.31	6.79	4.93 (с)	4.23 (с)	3.84 (3H, с); 6.96 (2H, д, ³ J = 9.0); 7.63 (2H, д, ³ J = 9.0)	3.85 (2H, с); 3.89, 3.90 (6H, 2с); 6.84–6.96 (3H, м)
3c	7.69 (1H)	7.33	6.80	4.95 (с)	4.21 (с)	3.84 (3H, с); 6.96 (2H, м); 7.63 (2H, м)	3.95 (2H, с); 7.33 (2H, м); 8.60 (2H, м)
3d	8.13 (1H)	7.54	6.83	5.03, 5.11 (2д, ² J = 10.6)	4.19, 4.28 (2д, ² J = 13.5)	3.80 (3H, с); 7.02 (2H, д, ³ J = 9.0); 7.66 (2H, д, ³ J = 9.0)	2.13, 2.38 (2H, 2м); 3.10, 3.34 (4H, 2м); 3.72 (1H, м)
3e	7.71 (1H)	7.32	6.80	4.93 (с)	4.22 (с)	3.92, 3.94 (6H, 2с, 3'- и 4'-OCH ₃); 6.93 (1H, д, ³ J = 8.3); 7.24 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 7.27 (1H, д, ⁴ J = 2.1)	3.82 (3H, с); 3.86 (2H, с); 6.88 (2H, д, ³ J = 8.5); 7.28 (2H, д, ³ J = 8.5)
3f	7.72 (1H)	7.34	6.82	4.94 (с)	4.22 (с)	3.92, 3.94 (6H, 2с, 3'- и 4'-OCH ₃); 6.93 (1H, д, ³ J = 8.3); 7.23 (1H, м); 7.25 (1H, м)	3.95 (2H, с); 7.31 (1H, м); 7.76 (1H, м); 8.58 (2H, м)
3g	2.30 (3H)	7.47	6.83	4.97 (с)	4.31 (с)	3.89, 3.93 (6H, 2с); 6.81, 6.58 (2H, м); 6.95 (1H, д, ³ J = 8.3)	0.60 (4H, м); 2.35 (1H, м)
3h	2.29 (3H)	7.47	6.85	4.96 (с)	4.26 (с)	3.88, 3.92 (6H, 2с, 3'- и 4'-OCH ₃); 6.81 (1H, м); 6.83 (1H, м); 6.95 (1H, д, ³ J = 8.3)	3.92 (2H, с); 6.28, 6.35, 7.42 (3H, 3м)
3i	2.29 (3H)	7.45	6.81	4.98 (с)	4.27 (с)	3.89, 3.93 (6H, 2с, 3'- и 4'-OCH ₃); 6.81 (1H, д, ⁴ J = 2.1); 6.83 (1H, д, д, ⁴ J = 2.1, ³ J = 8.3); 6.95 (1H, д, ³ J = 8.3)	2.60, 2.91 (4H, 2м); 2.48 (4H, м); 3.71 (4H, м)



3a-d R = R¹ = H, **a** R² = (CH₂)₃Ph, **b** R² = CH₂C₆H₃(OMe)₂-3,4, **c** R² = пиколил-4,
d R² = сульфолан-3-ил; **e, f** R = H, R¹ = OMe, **e** R² = CH₂C₆H₄OMe-4,
f R² = пиколил-3; **g-i** R = Me, R¹ = OMe, **g** R² = циклопропил,
h R² = 2-фуранилметил, **i** R² = 2-(морфолин-4-ил)этил

Структура синтезированных производных **3a-i** подтверждена данными спектроскопии ЯМР. Так в спектрах ЯМР ¹H исчезает сигнал протона Н-8 кумаринового цикла, появляются сигналы метиленовых групп 10-CH₂ и 8-CH₂ в области 4.21–4.28 и 4.93–5.07 м. д., соответственно, а также протонов остатка амина. Данное соотнесение сигналов нами сделано на основании корреляции химических сдвигов протонов 8-аминометильной группы производных **2a-i** и группы 10-CH₂ соединений **3a-i**.

Таким образом, нами изучена реакция электрофильного замещения в ряду 3-арил-7-гидроксибензопиран-2-онов под действием реагентов аминального строения. Показано, что метоксилированные 3-арилкумарины, более активны, чем 3-гетарил-7-гидроксикумарины к действию аминалей. Наличие электронодонорного заместителя в положении 3 бензопиранового цикла благоприятствует одновременному С- и О-аминометилрованию с построением 1,3-оксазинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H измеряли на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 (Россия) и Merck (Германия). В качестве элюента использовали смесь толуол–этанол, 9 : 1 и 95 : 5.

Синтез соединений 2a-i (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль соответствующего 3-арил-7-гидроксикумарина **1a-d** в 10 мл абсолютного диоксана прибавляют 2.1–2.2 ммоль аминаля. Реакционную смесь кипятят 1–2 ч (конец реакции определяют методом ТСХ), затем охлаждают, упаривают в вакууме диоксан, амин, который выделяется, и непрореагировавший аминаль. Остаток кристаллизуют из гексана.

Синтез производных 3a-i (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль соответствующего 3-арил-7-гидроксикумарина **1a,b,d** в 20 мл 2-пропанола прибавляют 2.2 ммоль первичного амина, 1.2 мл формалина, 5 мг DMAP. Реакционную смесь кипятят 2–8 ч (конец реакции определяют методом ТСХ), затем охлаждают, раствор упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из смеси 2-пропанол–гексан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. А. Кузнецова, *Природные кумарины и фурукумарины*, Наука, Ленинград, 1967, 248 с.
2. J. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 645 (1958).
3. B. V. Rao, V. V. Somayajulu, *Indian J. Chem.*, **19B**, 232 (1980).
4. A. Arnoldi, G. Farina, R. Galli, L. Merlini, V. G. Parrino, *J. Agr. Food Chem.*, **34**, 185 (1986).
5. M. S. Phansalkar, K. K. Deshmukh, S. L. Kelkar, M. S. Wadia, *Indian J. Chem.*, **26B**, 562 (1987).
6. S. Mohanty, J. K. Makrandi, S. K. Grover, *Indian J. Chem.*, **28B**, 766 (1989).
7. C. L. F. Mhiri, R. E. Gharbi, Y. L. Bigot, *Synth. Commun.*, **29**, 1451 (1999).
8. M. Tramontini, *Synthesis*, 703 (1973).
9. О. В. Хиля, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 1120 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1029 (2001)].
10. О. В. Хиля, О. В. Шаблыкина, М. С. Фрасинюк, В. В. Ищенко, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **41**, 428 (2005).
11. О. В. Хиля, О. В. Шаблыкина, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. В. Ищенко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1632 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1408 (2004)].
12. Я. Л. Гаразд, Т. Н. Пантелеймонова, М. М. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **39**, 264 (2003).
13. A. R. Katritzky, S. A. Belyakov, A. E. Sorochinsky, P. J. Steel, O. F. Schall, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.*, **61**, 7585 (1996).
14. Я. Л. Гаразд, Т. Н. Пантелеймонова, М. М. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **38**, 422 (2002).
15. S. R. Ghantwal, S. D. Samant, *J. Indian Chem. Soc.*, **77**, 100 (2000).
16. S. Y. Dike, J. R. Merchant, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3607 (1978).
17. В. Л. Савельев, О. С. Артамонова, В. С. Троицкая, В. В. Шавырина, Т. Г. Афанасьева, В. А. Загоревский, *ХГС*, 896 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 676 (1982)].
18. M. Kekic, M. Trkovnik, *Glas. Hem. Tehnol. Bosne Hercegovine*, **23–24**, 85 (1975–1976).
19. R. V. Desai, *J. Org. Chem.*, **26**, 5251 (1961).
20. J. N. Gadre, P. S. Raote, *Indian J. Chem.*, **32B**, 1285 (1993).
21. M. G. Patel, S. Sethna, *J. Indian Chem. Soc.*, **39**, 595 (1962).
22. R. Shridhar, C. V. R. Sastry, B. Lal, G. S. Raddi, K. K. Bhopale, R. S. Khokar, K. Tripathi, *Indian J. Chem.*, **19B**, 1065 (1980).
23. И. В. Нагорична, М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **43**, 14 (2007).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило 01.07.2009