

## Арилалкиноаты в радикальном синтезе кумаринов

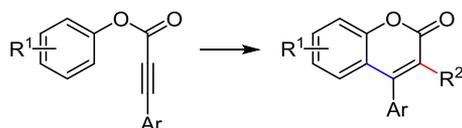
Виктория С. Москвина<sup>1,2\*</sup>, Владимир П. Хиля<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина; e-mail: v.moskvina@gmail.com

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины,  
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина

Поступило 28.02.2019

Принято 1.04.2019



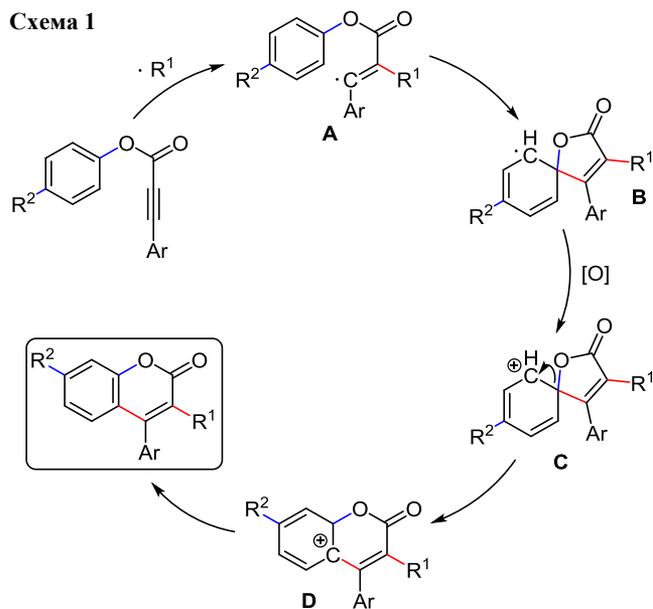
Радикальные реакции занимают значимое место в синтетической органической химии и значительно дополняют и расширяют современные подходы к синтезу замещенных кумаринов. В данном мини-обзоре обобщены различные синтетические подходы к построению кумариновой системы, основанные на проведении радикальных каскадных реакций с использованием арилалкиноатов в качестве исходных соединений. Рассмотренные методы построения кумариновой системы включают реакции циклизации с образованием двух связей C–C, а также одной связи C–C и связей C–P, C–S, C–Se, C–Hal.

**Ключевые слова:** арилалкиноаты, кумарины, каскадные реакции, радикальные реакции, циклизация.

Кумарины – широко представленный в растительном мире класс кислородсодержащих гетероциклических соединений на основе бензопиран-2-оновой системы. Природные и синтетические производные кумаринов обладают широким спектром биологического действия и являются лекарственными средствами, успешно применяются в агрохимии, а также в создании новых полимерных и оптических материалов.<sup>1,2</sup> Учитывая огромный потенциал и разноплановое применение производных на основе кумаринов, интерес к таким соединениям не уменьшается, а основные усилия научных групп направлены на разработку новых доступных и высокоэффективных синтетических методов. Отметим, что в последние десятилетия успешно развиваются и применяются радикальные каскадные реакции для синтеза многих природных и биологически важных соединений,<sup>3</sup> а радикальное присоединение к активированной тройной связи C≡C является важным инструментом синтетической органической химии.<sup>4,5</sup> Несомненно, помимо классических методов синтеза кумаринов, основанных на применении реакций Пехмана, Кнёвенагеля, Перкина, Виттига,<sup>6</sup> каскадные радикальные реакции являются альтернативной синтетической стратегией.<sup>7</sup> Данный обзор посвящен обобщению достижений в области синтеза кумаринов, основанных на использовании арилалкиноатов как ключевых реагентов в свободнорадикальных каскадных реакциях.

На схеме 1 приведен предполагаемый механизм получения кумаринов, основанный на свободнорадикальных каскадных реакциях, и включает: селективное присоединение свободного радикала к α-углероду арилалкиноата с образованием промежуточного соединения **A** с последующей его спироциклизацией в соединение **B**, окисление которого завершается образованием

Схема 1

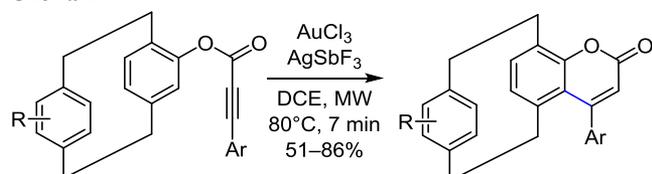


катиона **C**; кумариновый катион **D** образуется при дальнейшей 1,2-эфирной миграции, реароматизация катиона **D** завершается получением кумарина.

### Получение кумаринов с образованием одной или двух связей С–С

Применение свободнорадикальных тандемных реакций для создания связей С–С является одним из наиболее эффективных методов современной органической химии. Опубликован ряд работ, в которых успешно была использована данная синтетическая методология с применением арилалкиноатов. Используя внутримолекулярную циклизацию арилалкиноатов при катализе переходными металлами, успешно получена серия 4-арилкумаринов, содержащих [2.2]парациклофановый фрагмент (схема 2).<sup>8</sup>

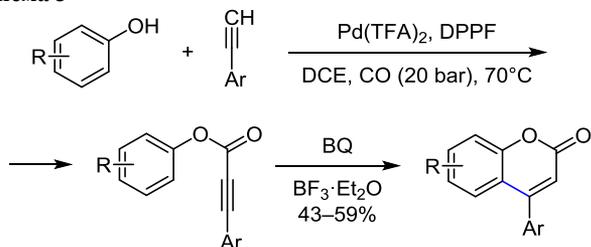
Схема 2



R = H, Br  
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-TfOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Описан селективный метод получения арилпропиолатов, основанный на катализируемом палладием карбонилировании простых фенолов и терминальных алкинов, последующая гетероциклизация которых с 1,4-бензохиноном (BQ) в BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O завершается получением 4-арилкумаринов (схема 3).<sup>9</sup>

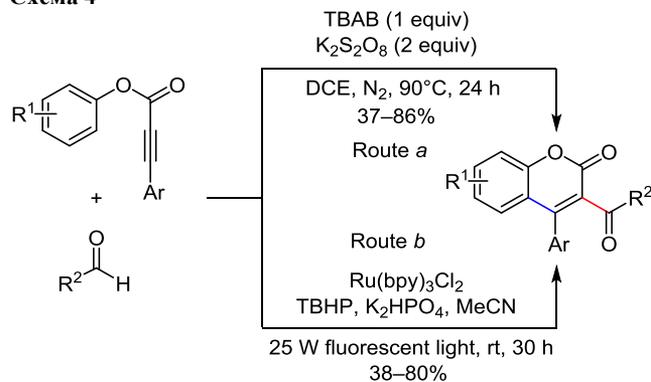
Схема 3



R = H, 6-MeO, 6-Et, 6-*i*-Pr, 8-MeO, 7-MeO  
Ar = Ph, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Разработан эффективный метод получения 4-арил-3-ацилкумаринов, основанный на последовательном окислительном ацилировании и карбоциклизации с образованием двух новых связей С–С. Так, взаимодействие арил-3-арилпропиолата с алифатическими и ароматическими альдегидами с применением 2 экв. K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> в присутствии 1 экв. бромид тетрабутил-аммония (ТВАВ) привело к получению 3-ацил-4-арилкумаринов с выходами 37–86%; выходы были невысокими в случае использования алифатических альдегидов или *орто*-замещенных ароматических альдегидов (схема 4, путь *a*).<sup>10</sup> 3-Ацилкумарины получены на

Схема 4



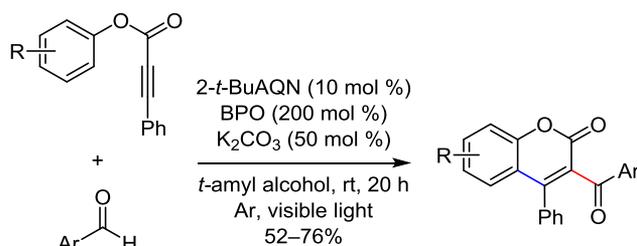
Route *a*: R<sup>1</sup> = H, Me, *t*-Bu, OMe, OPh, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = *n*-Pr, *i*-Pr, *cyclo*-Pr, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Route *b*: R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Me (n = 2–6), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>, CHMe<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr, *cyclo*-Pn, *cyclo*-Hex, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = Ph

основе реакций радикального ацилирования фенолалкиноатов с альдегидами с последующей циклизацией при облучении флуоресцентной лампой (схема 4, путь *b*).<sup>11</sup>

Фотокаталитической реакцией арилалкиноатов с ароматическими альдегидами получен ряд 4-арил-3-ацилкумаринов с выходами 52–76%. В качестве катализатора применяли *трет*-бутилантахинон (2-*t*-BuAQN), а в качестве окислителя – бензоилпероксид (BPO) (схема 5).<sup>12</sup>

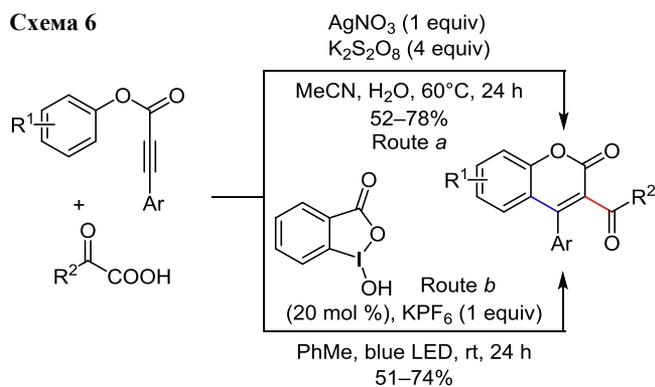
Схема 5



R = H, 3-Me, 3-OMe, 3-*i*, 3-OAc, 3-Ac, 4-OMe, 4-Br, 4-Me, 2-Br  
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Описан метод получения 4-арил-3-ацилкумаринов, который заключается в проведении тандемной радикальной циклизации арил-3-арилпропиолатов с 2-оксо-2-фенилуксусными кислотами с применением AgNO<sub>3</sub> как катализатора и K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> как окислителя (схема 6, путь *a*).<sup>13</sup> Использование Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в подобной радикальной циклизации арилалкиноатов с α-кетокислотами позволило получить целевые 4-арил-3-ацилкумарины с выходами до 78%.<sup>14</sup> Также тандемная циклизация была осуществлена с помощью фотокатализа с использованием голубой светодиодной лампы и реагента, содержащего гипервалентный иод (схема 6, путь *b*).<sup>15</sup>

Схема 6

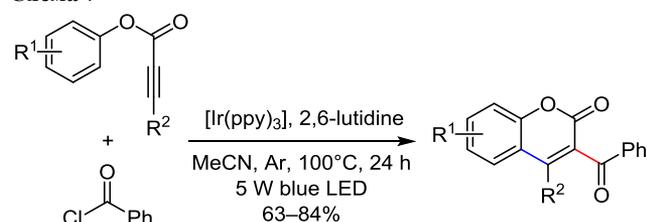


Route a: R<sup>1</sup> = 6-H, Me, Cl, Br, CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Me, *t*-Bu; Ar = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Route b: R<sup>1</sup> = 4-H, 4-Me, 4-Et, 4-Pr, 4-*t*-Bu, 4-*i*, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 3,5-Me<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*n*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; Ar = Ph, 4-*n*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

4-Арил-3-ацилкумарины были получены с выходами 63–84% и при радикальной циклизации арилалкиноатов с ацилхлоридами при видимом свете (схема 7).<sup>16</sup>

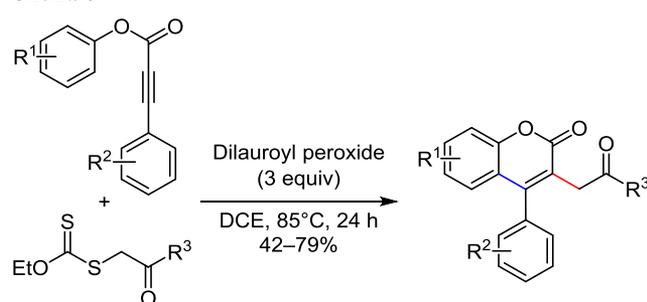
Схема 7



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, F, Br, Cl, *t*-Bu; R<sup>2</sup> = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-AC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Ряд 4-арил-3-(карбонилметил)кумаринов получен с выходами 42–79% при радикальном карбанелировании арилалкиноатов с ксантогенатами при использовании пероксида дилауроила в качестве промотера реакции (схема 8).<sup>17</sup>

Схема 8

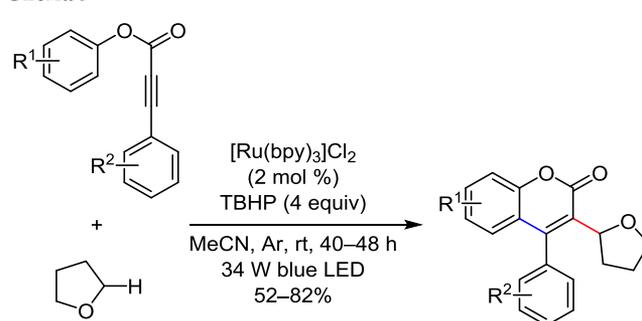


R<sup>1</sup> = H, 4-Cl, Br, *i*, F, Me, CF<sub>3</sub>, OMe; R<sup>2</sup> = H, 4-Cl, F, Me, CF<sub>3</sub>  
R<sup>3</sup> = OMe, OEt, *o*-*t*-Bu, OPh, Ph, Me

Успешно осуществлена фотокаталитическая каскадная радикальная циклизация арилалкиноатов при прямой функционализации связи C–H простых эфиров.

Фотокатализатор активировался с помощью голубой светодиодной лампы, что способствовало электронному переносу *tert*-бутилгидропероксида (ТВНР) (схема 9).<sup>18</sup>

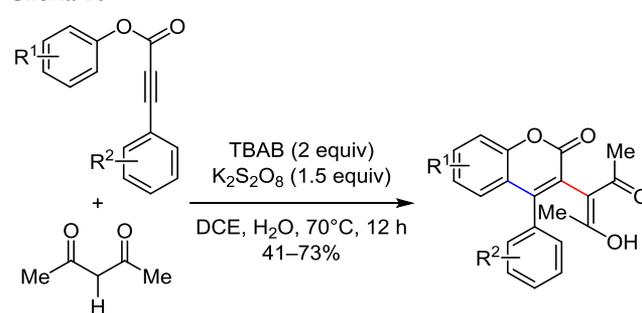
Схема 9



R<sup>1</sup> = H, 4-Cl, F, Me, CF<sub>3</sub>, *i*-Pr, *t*-Bu; R<sup>2</sup> = H, 4-Cl, Me, MeO

Производные 4-арил-3-ацетонилкумаринов были получены тандемной окислительной функционализацией связи C–H арилалкиноатов в присутствии пероксидов. Механизм реакции основан на радикальном присоединении 2,4-дикарбонильных соединений к арилалкиноатам и сопровождается окислительной 5-экзоспироциклизацией с последующей миграцией сложноэфирной группы (схема 10).<sup>19</sup>

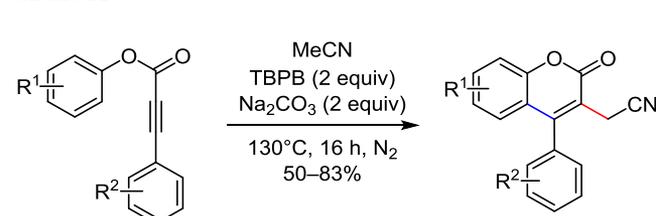
Схема 10



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, F, Br, Cl, Br, *t*-Bu; R<sup>2</sup> = H, 4-Cl, Me

Радикальная циклизация арилалкиноатов при использовании MeCN и *tert*-бутилпероксибензоата (ТВРВ) в качестве окислителя сопровождалась цианометилированием и заканчивалась образованием ряда 4-арил-3-цианометилкумаринов (схема 11).<sup>20</sup>

Схема 11



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, MeO, Ph  
R<sup>2</sup> = H, 4-Me, *t*-Bu, OMe, Br, Cl, F, Ph, 3-Cl, Me

Описан альтернативный синтетический способ получения 4-арил-3-цианометилкумаринов тандемной циклизацией доступного бромацетонитрила с арил-3-арилпропиолатами при фотокатализе с помощью голубой светодиодной лампы (схема 12).<sup>21</sup>

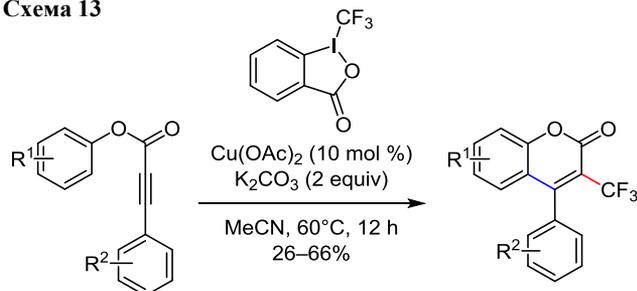
Схема 12



R = H, 6-Me, 6-Et, 6-*i*-Pr, 6-*t*-Bu, 6-CF<sub>3</sub>, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-Ph, 6-OMe, 6-OCF<sub>3</sub>; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

При проведении прямого катализируемого медью трифторметилирования арилалкиноатов с использованием реагента Тогни II – прекурсора трифторметильных радикалов, получен ряд 4-арил-3-трифторметилкумаринов с умеренными выходами (26–66%, схема 13).<sup>22</sup> Также успешно осуществлено трифторметилирование фенил-3-фенилпропиолата при облучении видимым светом с использованием в качестве катализатора *fac*-Ir(hdppy)<sub>3</sub>.<sup>23</sup>

Схема 13



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, *t*-Bu, F, Cl, Br, I, OMe; R<sup>2</sup> = H, 4-Me, F, Cl, 3-OMe

В качестве источника трифторметильных радикалов в каскадной радикальной циклизации использовали коммерчески доступный CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl при фотокатализе, в результате целевые 3-трифторметилзамещенные кумарины были получены с выходами 52–85% (схема 14).<sup>24</sup> Использование *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> как фотокатализатора при облучении в этой реакции также оказалось успешным для получения 3-трифторметилзамещенных кумаринов.<sup>25</sup>

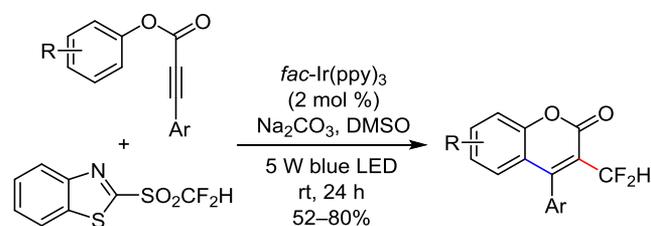
Схема 14



R<sup>1</sup> = H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, SMe, CN  
R<sup>2</sup> = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Описана радикальная реакция арилалкиноатов с дифторметилсульфоном при использовании голубой светодиодной лампы, которая позволила получить ряд 4-арил-3-дифторметилированных кумаринов с хорошими выходами (схема 15).<sup>26</sup>

Схема 15



R = H, Me; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Синтез 4-арил-3-карбэтоксидифторметилкумаринов осуществлен на основе тандемной реакции дифтор-ацетилирования арилалкиноатов с помощью доступного бромдифтороацетата при дополнительном освещении (схема 16).<sup>27</sup> Интерес к таким производным обусловлен тем, что группа CF<sub>2</sub> является биоизостером карбонильной группы, а группа CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et может быть легко трансформирована в различные функциональные фрагменты, содержащие группу CF<sub>2</sub>.

Схема 16

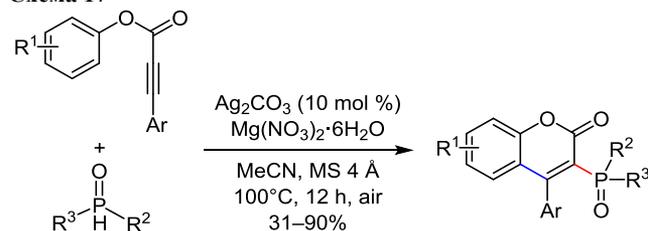


R<sup>1</sup> = H, 6-Me, 6-*t*-Bu, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-Ph, 6-OMe, 6-OCF<sub>3</sub>, 6-I, 6,7-Me<sub>2</sub>, 5,7-Me<sub>2</sub>; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### Получение кумаринов с образованием связей C–C и C–P

Разработан новый подход к получению 4-арил-3-фосфонилкумаринов на основе тандемной радикальной реакции при использовании в качестве катализатора Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Добавление Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> способствовало прохождению реакции по принципу одноэлектронного переноса без перекисей, а целевые кумарины были получены с выходами 31–90% (схема 17).<sup>28</sup>

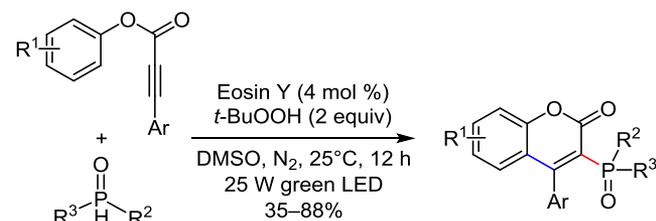
Схема 17



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, *t*-Bu, F, Cl, Br, OPh, OMe, CF<sub>3</sub>  
R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph, OMe, OEt, *O*-*i*-Bu  
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

4-Арил-3-фосфонилкумарины также получены с использованием фотокатализатора при облучении зеленой светодиодной лампой при комнатной температуре (схема 18). В работе отмечено, что в качестве окислителя выступал кислород воздуха, а выходы полученных кумаринов составили 35–88%.<sup>29</sup>

Схема 18

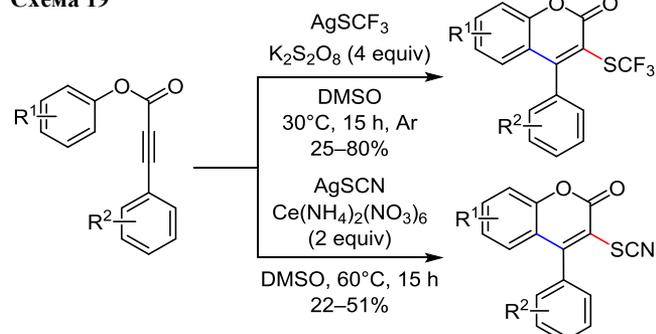


$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, \text{Et}, t\text{-Bu}, \text{OMe}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}; R^2 = R^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{OEt}$   
 $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-AcC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4,$   
 $3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$

### Получение кумаринов с образованием связей C–C и C–S(Se)

Разработан синтетический подход к получению различных 4-арилкумаринов, содержащих в положении 3 кумариновой системы трифторметилтиольную и тиоциановую группы, в основе которого лежит использование окислительно-радикальной реакции арилалкиноатов с  $\text{AgSCF}_3$  или  $\text{AgSCN}$  в качестве источника радикалов (схема 19).<sup>30</sup>

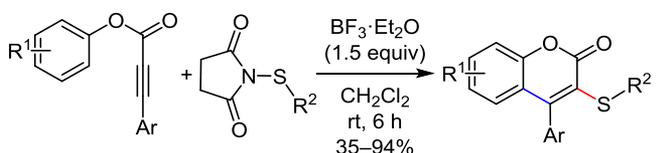
Схема 19



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, t\text{-Bu}, \text{OMe}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OCF}_3, \text{CO}_2\text{Me}, \text{Ac}$   
 $R^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-Ph}, 4\text{-F}, 4\text{-OMe}, 4\text{-CN}, 3\text{-Cl}, 3\text{-Br}, 3,4,5\text{-Me}_3$

Описан метод получения 4-арил-3-сульфенилкумаринов, основанный на взаимодействии арилалкиноатов с *N*-сульфенилсукцинимидами в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (схема 20).<sup>31</sup>

Схема 20



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, t\text{-Bu}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{Ac}; R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{Et}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Альтернативный способ получения 4-арил-3-сульфенилкумаринов основан на электрофильной циклизации арилалкиноатов с использованием арилсульфината натрия в качестве источника серы (схема 21). Оказалось, что применение ионных жидкостей  $[\text{C}_2\text{O}_2\text{mim}]\text{BF}_4$  в диоксане сопровождалось увеличением выходов целевых соединений до 87%.<sup>32</sup>

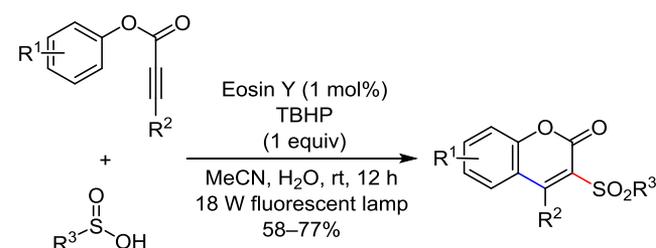
Схема 21



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{COMe}$   
 $R^2 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4,$   
 $\text{Py}, \text{Et}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-ClOC}_6\text{H}_4, 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Разработана синтетическая методология получения 4-арил-3-сульфонилкумаринов при арилсульфониловании соответствующих алкинов арилсульфиновыми кислотами и катализе эозином Y под действием видимого света флуоресцентной лампы<sup>33</sup> (схема 22).

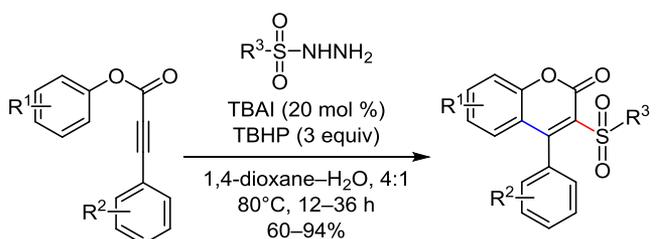
Схема 22



$R^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-Et}, 4\text{-}i\text{-Pr}, 4\text{-}t\text{-Bu}, 4\text{-Ph}, 4\text{-OMe}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 4\text{-I}$   
 $R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$   
 $R^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-Cl}, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_3$

При альтернативном методе получения 4-арил-3-сульфонилкумаринов, основанном на циклизации арилалкиноатов с сульфенилгидразидами без применения металлокатализаторов, выходы продуктов составили 60–94% (схема 23).<sup>34</sup>

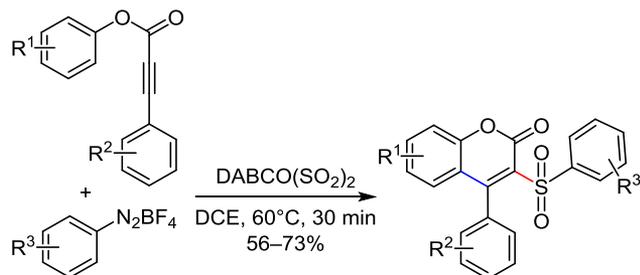
Схема 23



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-}n\text{-Bu}, 4\text{-Ph}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 4\text{-I}, 4\text{-CF}_3$   
 $R^2 = \text{H}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$   
 $R^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

Также успешно получены 4-арил-3-сульфокумарины в свободнорадикальной тандемной циклизации арилалкиноатов с тетрафторборатами арилдиазония с использованием DABCO(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (схема 24).<sup>35</sup> Данная реакция была успешно осуществлена при облучении видимым светом при комнатной температуре и без металлокатализа.<sup>36</sup>

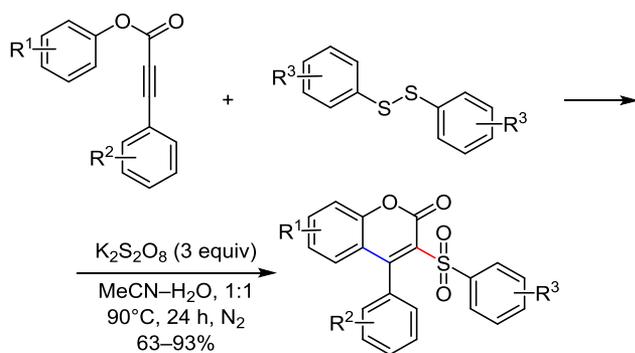
Схема 24



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, *t*-Bu, OMe, Cl, Br, CO<sub>2</sub>Et, 2-Cl, 2-Me, 3-Cl, 3-CO<sub>2</sub>Me  
R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 4-Cl, 4-F, 4-OMe, 2-OMe  
R<sup>3</sup> = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Br

Альтернативный способ синтеза 3-сульфонилзамещенных кумаринов основан на радикальном сульфонировании 3-фенилпропиолатов ароматическими дисульфидами в присутствии K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Выходы целевых сульфонилкумаринов составили 63–93% (схема 25).<sup>37</sup>

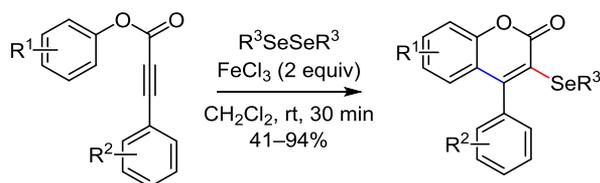
Схема 25



R<sup>1</sup> = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, CF<sub>3</sub>, Ph, F, Cl, Br, I  
R<sup>2</sup> = Ac, MeOCO, OMe; R<sup>3</sup> = F, Cl, OMe

Разработан синтетический подход к получению 4-арил-3-селенилкумаринов циклизацией арилалкиноатов с диселенидами при катализе FeCl<sub>3</sub> (схема 26).<sup>38</sup>

Схема 26

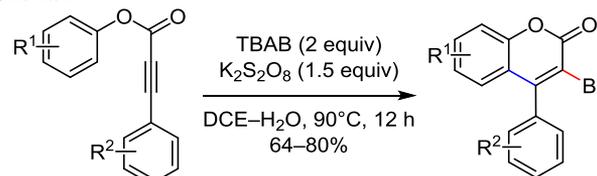


R<sup>1</sup> = H, 4-Me; R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 4-Cl, 2-OMe  
R<sup>3</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *n*-Bu

## Получение кумаринов с образованием связей C–C и C–Hal

Успешно осуществлена окислительная циклизация арилалкиноатов, которая сопровождалась бромированием бромидом тетрабутиламмония с образованием 4-арил-3-бромкумаринов с выходами 64–80% (схема 27).<sup>39</sup>

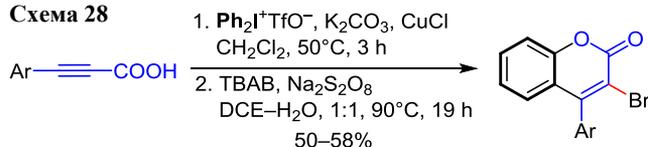
Схема 27



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, 4-*t*-Bu, 4-Bn, 4-OMe, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 4-C(O)Me  
R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 4-Cl, 4-F, 2-OMe

Разработан одностадийный метод получения 4-арил-3-бромкумаринов при взаимодействии 3-арил-2-пропионовых кислот с трифлатом диарилиодония в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и CuI с последующей обработкой бромидом тетрабутиламмония и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (схема 28).<sup>40</sup>

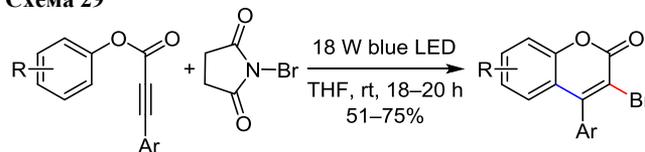
Схема 28



Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Радикальное присоединение арилалкиноатов при облучении голубой лампой с использованием *N*-бромсукцинимидом как источника брома завершалось с образованием 4-арил-3-бромкумаринов. Реакция проходила в мягких условиях без использования катализатора или сильного окислителя, а также не требовала использования высоких температур (схема 29).<sup>41</sup>

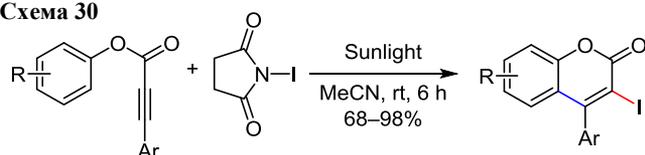
Схема 29



R<sup>1</sup> = H, 3-Me, 3-Et, 3-*i*-Pr, 3-*t*-Bu, 3-OMe, 3-F, 3-Cl, 3-Br, 3-I  
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-thiophenyl

4-Арил-3-иодокумарины были получены с выходами до 98% при взаимодействии арилалкиноатов с *N*-иодсукцинимидом при воздействии солнечного света и без применения металлокатализаторов (схема 30).<sup>42</sup> Эта циклизация также успешно осуществлена при использовании облучения светодиодной лампой (380–385 нм) при комнатной температуре без металлокатализаторов. Выходы целевых 4-арил-3-иодокумаринов составили 62–98%.<sup>43</sup>

Схема 30



R = H, 4-Me, 4-*i*-Pr, 4-Ph, 4-OMe, 4-C(O)Me, 4-CF<sub>3</sub>, 4-F, 4-Cl, 4-Br  
 Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Рассмотренные методы основаны на применении арилалкиноатов как исходных реагентов в свободно-радикальных каскадных реакциях, которые являются эффективными, достаточно простыми и легкодоступными синтетическими подходами к получению различных 3-замещенных 4-арилкумаринов. Кумарины при использовании этой синтетической методологии в большинстве случаев были получены с хорошими, а иногда и с достаточно высокими выходами. Описанные реакции циклизации сопровождалась образованием двух связей C–C или одной связи C–C и связей C–P, C–S, C–Se, C–Hal. Применение этой методологии также позволило получить кумарины, содержащие такие важные для медицинской химии группы, как CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CF<sub>2</sub>H.

### Список литературы

- Barot, K. P.; Jain, S. V.; Kremer, L.; Singh, S.; Ghate, M. D. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2771.
- Tasior, M.; Kim, D.; Singha, S.; Krzeszewski, M.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 1421.
- Deepthi, A.; Sathi, V.; Nair, V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *29*, 2767.
- Ni, S.; Zhou, J.; Mei, H.; Han, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *14*, 1309.
- Huang, M.-H.; Hao, W.-J.; Li, G.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10791.
- Москвина, В. С.; Хиля, В. П. *Химия природ. соединений* **2019**, *55*, 341.
- Ryabukhin, D. S.; Vasilyev, A. V. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 637. [*Успехи химии* **2016**, *85*, 637.]
- Delcourt, M.-L.; Reynaud, C.; Turcaud, S.; Favereau, L.; Crassous, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 888.
- Zhu, F.; Wu, X.-F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3422.
- Mi, X.; Wang, C.; Huang, M.; Wu, Yu.; Wu, Ya. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 148.
- Wang, Q.; Yang, C.; Jiang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8196.
- Kawai, K.; Yamaguchi, T.; Yamaguchi, E.; Endo, S.; Tada, N.; Ikari, A.; Itoh, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1988.
- Yan, K.; Yang, D.; Wei, W.; Wang, F.; Shuai, Yu.; Li, Q.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1550.
- Liu, T.; Ding, Q.; Zong, Q.; Qiu, G. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 670.
- Yang, S.; Tan, H.; Ji, W.; Zhang, X.; Li, P.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 443.
- Liu, Y.; Wang, Q.-L.; Zhou, C.-S.; Xiong, B.-Q.; Zhang, P.-L.; Kang, S.-J.; Yang, C.-A.; Tang, K.-W. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2038.
- Pan, C.; Chen, R.; Shao, W.; Yu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9033.
- Feng, S.; Xie, X.; Zhang, W.; Liu, L.; Zhong, Z.; Xu, D.; She, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3846.
- Liu, T.; Ding, Q.; Qiu, G.; Wu, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 279.
- Yu, Y.; Zhuang, S.; Liu, P.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11489.
- Zhang, W.; Yang, C.; Pan, Y.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5788.
- Li, Y.; Lu, Y.; Qiu, G.; Ding, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4240.
- Zhang, X.; Li, Y.; Hao, X.; Jin, K.; Zhang, R.; Duan, C. *Tetrahedron* **2018**, *51*, 7358.
- Chen, L.; Wu, L.; Duan, W.; Wang, T.; Li, L.; Zhang, K.; Zhu, J.; Peng, Z.; Xiong, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8607.
- Bu, M.-J.; Lu, G.-P.; Cai, C. *Catal. Commun.* **2018**, *114*, 70.
- Zhu, M.; Fu, W.; Wang, Z.; Xu, C.; Ji, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9057.
- Fu, W.; Zhu, M.; Zou, G.; Xu, C.; Wang, Z.; Ji, B. *J. Org. Chem.* **2015**, *9*, 4766.
- Mi, X.; Wang, C.; Huang, M.; Zhang, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3356.
- Liu, D.; Chen, J.-Q.; Wang, X.-Z.; Xu, P.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2773.
- Zeng, Y.-F.; Tan, D.-H.; Chen, Y.; Lv, W.-X.; Liu, X.-G.; Li, Q.; Wnahg, H. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1511.
- Gao, W.-C.; Liu, T.; Zhang, B.; Li, X.; Wei, W.-L.; Liu, Q.; Tian, J.; Chang, H.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11297.
- Wu, W.; An, Y.; Li, J.; Yang, S.; Zhu, Z.; Jiang, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1751.
- Yang, W.; Yang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7520.
- Wei, W.; Wen, J.; Yang, D.; Guo, M.; Wang, Y.; You, J.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 768.
- Zheng, D.; Yu, J.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11925.
- Chen, Z.; Liu, N.-W.; Bolte, H.; Ren, H.; Manolikakes, G. *Green Chem.* **2018**, *13*, 3059.
- Ren, H.; Zhang, M.; Zhang, A. Q. *Tetrahedron* **2018**, *33*, 4435.
- Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10526.
- Qiu, G.; Liu, T.; Ding, Q. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 510.
- Sasaki, T.; Moriyama, K.; Togo, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 345.
- Feng, S.; Li, J.; Liu, Z.; Sun, H.; Shi, H.; Wang, X.; Xie, X.; She, X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *41*, 8820.
- Ni, S.; Cao, J.; Mei, H.; Han, J.; Li, S.; Pan, Y. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3935.
- Wang, Z.; Li, X.; Wang, L.; Li, P. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1044.