

А. В. Манаев*, И. В. Воеводина, В. Ф. Травень

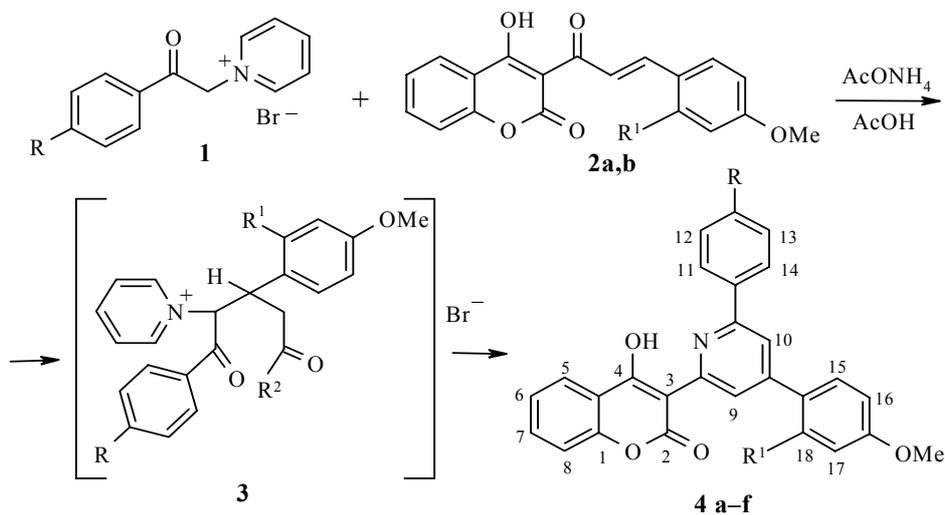
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 4-ГИДРОКСИ-3-ПИРИДИЛКУМАРИНОВ

Взаимодействием замещенных 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с пиридиновыми солями различных бромметилкетонов получены соответствующие 4-гидрокси-3-пиридилкумарины. Показано, что применение микроволнового облучения уменьшает время и увеличивает выход процесса. Полученные соединения не обнаруживают сольватохромных свойств и фотохимической активности.

Ключевые слова: 4-гидрокси-3-пиридилкумарины, 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины, микроволновое облучение, реакция Кренке, таутомерия.

Среди производных кумарина 4-гидроксикумарины, замещенные по положению 3, занимают особое место. Это определяется, в первую очередь, выраженной биологической активностью многих 3-R-4-гидроксикумаринов [1–4], их способностью к таутомерным превращениям и, как следствие, повышенной чувствительностью к действию растворителей и облучения [5–7].

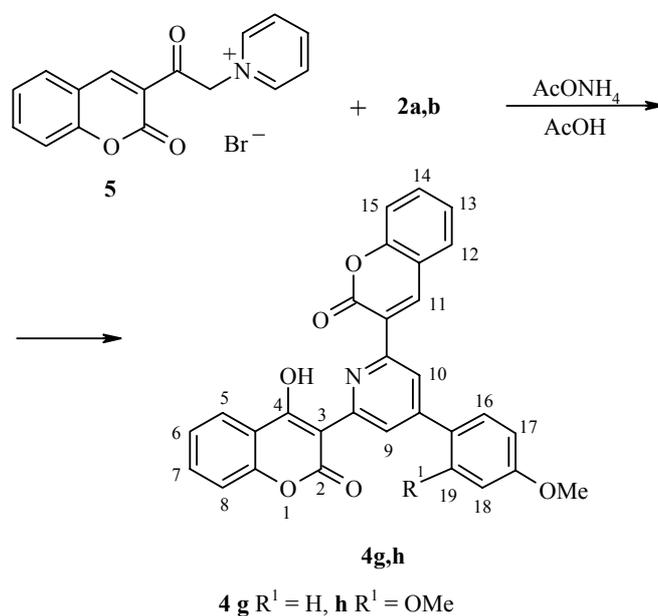
В продолжение работ по изучению 3-гетарил-4-гидроксикумаринов [8] мы предприняли синтез 4-гидрокси-3-пиридилкумаринов. Кроме потенциальной биологической активности, такие соединения могут представлять интерес и как элементы различных сенсорных систем, в том числе на ионы различных металлов [9–13].



4 a R = Cl, R¹ = H, b R = Cl, R¹ = OMe, c R = F, R¹ = H, d R = F, R¹ = OMe, e R = NO₂, R¹ = H,
 f R = NO₂, R¹ = OMe; R² = 4-гидрокси-3-кумаринил

Известны данные только о 3-пиридилкумарилах [14], сведения о 4-гидрокси-3-пиридилкумарилах отсутствуют. Мы синтезировали пиридилкумарины, используя методику, предложенную Кренке для синтеза замещенных пиридинов [15]. Она заключается во взаимодействии бромпиридиновой соли кетона с α,β -ненасыщенными кетонами в присутствии ацетата аммония. Свежеприготовленные бромиды фенацилпиридиния **1** взаимодействуют с эквимолярным количеством 4-гидрокси-3-циннамоилкумарила **2** в присутствии ацетата аммония, при этом образуются 4-гидрокси-3-пиридилкумарины **4**. Бромиды фенацилпиридиния в данной реакции выступают в качестве С-нуклеофилов. По данным работы [15], реакция протекает через образование промежуточного дикетона **3**.

Мы получили также пиридилкумарины **4g,h**, применив в качестве С-нуклеофила пиридиновую соль 3-(α -бромацетил)кумарила **5**.

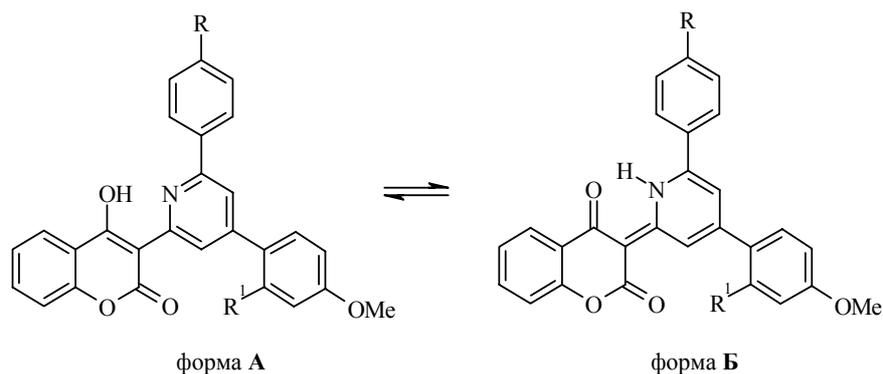


По данным работы [15], время реакции получения арилпиридинов по Кренке составляет 2–3 ч, а выход целевых продуктов достигает 70–80%. Однако в наших первых опытах время реакции достигало 30 ч, а выходы соответствующих пиридилкумаринов от 12 до 18% в зависимости от примененного 4-гидрокси-3-циннамоилкумарила и исходного бромметилкетона. Для уменьшения времени реакции и увеличения выхода мы предприняли попытки провести синтез 4-гидрокси-3-пиридилкумаринов при микроволновом облучении. Опыты, проведенные при 80 °С в течение 1 ч, оказались неудачными. Даже при увеличении времени реакции до 3 ч выход целевого соединения, по данным жидкостных хромато-масс-спектров, не превысил 10%. Увеличение температуры проведения процесса до 120 °С при времени реакции 3 ч позволило получить целевые пиридилкумарины **4** высокой чистоты и с хорошими выходами (42–53%).

В спектрах ЯМР ¹H пиридилкумаринов **4a–d,g,h** (ДМСО-d₆)

отсутствуют сигналы протонов фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$, характерные для α,β -ненасыщенных кетонов, а в области слабого поля наблюдаются сигналы протонов пиридинового цикла, причем сигнал протона Н-9 наблюдается в виде синглета интенсивностью в один протон в области ~ 9.3 м. д., а сигнал протона Н-10 – в виде синглета при ~ 8.1 м. д. (отнесение сигналов протонов произведено по данным спектров NOESY).

Пиридилкумарины **4**, как и ранее изученные производные 4-гидроксикумарина [16–18], теоретически могут существовать в нескольких таутомерных формах. Две наиболее вероятные формы показаны ниже.



Согласно результатам квантово-химических расчетов полуэмпирическим методом AM1 (таблица), различия между энтальпиями образования форм **A** и **B** для всех соединений **4** очень малы (1–3 ккал/моль), что позволяет ожидать их склонности к взаимопревращениям.

В спектрах ЯМР ^1H , записанных в ДМСО- d_6 , сигналы протонов как групп OH, так и NH не наблюдаются. Ввиду низкой растворимости 4-гидрокси-3-пиридилкумаринов **4** в CDCl_3 , только для образца **4a** удалось записать спектр ЯМР ^1H , в котором сигнал группы OH с интегральной интенсивностью 0.82 наблюдается при 19.72 м. д. Положение остальных

Результаты квантово-химических расчетов пиридилкумаринов 4a–h методом AM1* и данные электронных спектров поглощения

Соединение	ΔH_f^0 , ккал/моль		$E_{(\text{O}-\text{H}-\text{N})}$, ккал/моль	$\lambda_{\text{max}}^{\text{эксп}^{**}}$, нм (lg ϵ)	
	Таутомер А	Таутомер Б		в ДМФА	в CHCl_3
4a	–29.88	–31.05	5.42	388 (4.12)	389 (4.03)
4b	–66.09	–67.23	6.01	390 (4.30)	390 (4.18)
4c	–67.77	–69.17	5.18	390 (4.19)	390 (3.92)
4d	–103.59	–105.44	5.14	392 (3.87)	389 (3.60)
4e	–18.91	–15.72	4.93	389 (3.88)	391 (3.74)
4f	–55.48	–54.86	5.22	391 (4.10)	389 (3.82)
4g	–74.01	–73.29	5.30	399 (4.03)	402 (3.94)
4h	–109.58	–109.38	6.47	430 (2.77)	427 (2.49)

* ΔH_f^0 – энтальпия образования; $E_{(\text{O}-\text{H}-\text{N})}$ – сила водородной связи.

** $\lambda_{\text{max}}^{\text{эксп}}$ – максимум длинноволнового поглощения.

сигналов по сравнению со спектрами в ДМСО- d_6 существенно не меняется.

Исключение составляет сигнал протона Н-10, положение которого в спектре смещается с 8.16 до 7.71 м. д.

Факт присутствия интенсивного сигнала протона группы ОН в спектре ЯМР ^1H можно рассматривать как убедительный аргумент в пользу того, что, по крайней мере, таутомерная форма А характерна для 4-гидрокси-3-пиридилкумаринов **4**. В таблице приводятся также значения энергий водородных связей, которые были оценены сравнением энтальпий образования таутомера А, рассчитанных в двух конформациях – с учетом и без учета внутримолекулярного связывания соответственно. Как видно, эти значения достаточно велики и достигают 5–6 ккал/моль.

Мы не обнаружили каких-либо признаков таутомерных и изомеризационных превращений пиридилкумаринов **4** и в спектрах электронного поглощения. В спектрах, записанных при смене растворителя от 100% ДМФА к 100% хлороформу, не наблюдалось появления изобестической точки, что свидетельствует об отсутствии таутомерных превращений в условиях записи электронных спектров поглощения.

Нами было исследовано также влияние облучения видимым светом на устойчивость соединений **4**. Записанные электронные спектры поглощения после каждой порции облучения свидетельствуют об устойчивости данных соединений к облучению видимым светом в 100% ДМФА, этаноле и CCl_4 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker WP-400 SY (400 МГц), в DMCO-d_6 (соединения **4a–d,g,h**) и CDCl_3 (**4a**), внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на спектрометре PE SCIEX API165 (ELSD UV254), колонка Synergi 2u Hydro-RP Mercury, 20 × 2.0 мм. Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре "СФ-104" в ДМФА, этаноле, хлороформе, четыреххлористом углероде. Квантово-химические расчеты полуэмпирическим методом AM1 проведены с использованием пакета программ МОРАС [19]. Предварительная оптимизация геометрии осуществлена с использованием метода молекулярной механики в варианте MM+.

Бромиды фенацилпиридиния 1 получают по методу [20].

4-Гидрокси-3-[E-3-(R-фенил)проп-2-еноил]кумарины 2a,b получают по методу [21].

4-Гидрокси-3-пиридилкумарины 4a–h (общая методика). А. Растворяют 1 ммоль 4-гидрокси-3-циннамоилкумарина **2** при кипении в 20 мл уксусной кислоты, прибавляют 1 ммоль соответствующего соединения **1** и 0.1 г (0.13 ммоль) ацетата аммония. Реакционную массу кипятят 20–30 ч (контроль ТСХ). Продукт реакции перекристаллизовывают из спирта и сушат.

Б. Растворяют 0.3 ммоль соединения **2** в 6 мл уксусной кислоты при нагревании в пробирке из жаропрочного стекла для микроволновой печи на магнитной мешалке и к образовавшемуся раствору прибавляют эквимолярное количество пиридиниевой соли бромметилкетона и 0.3 г (0.39 ммоль) ацетата аммония. Реакционную смесь выдерживают в микроволновой печи 3 ч при 120 °С, осадок отфильтровывают, промывают спиртом и сушат.

4-Гидрокси-3-[4-(4-метоксифенил)-6-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]кумарин

(4a). Выход 17 (метод А) и 53% (метод Б); т. пл. 227–229 °С. Спектр ЯМР ^1H , (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (3H, с, OCH_3); 7.13 (2H, д, $J = 7.9$, H-16,17); 7.31 (2H, м, H-6,8); 7.62 (1H, м, H-7); 7.75 (2H, д, $J = 7.9$, H-15,18); 7.92 (2H, д, $J = 8.1$, H-11,14); 8.03 (1H, д, $J = 7.7$, H-5); 8.15 (2H, д, $J = 8.1$, H-12,13); 8.17 (1H, с, H-10); 9.12 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.81 (3H, с, OCH_3); 7.28 (2H, д, $J = 8.4$, H-16,17); 7.33 (2H, м, H-6,8); 7.62 (3H, м, H-7,15,18); 7.71 (1H, с, H-10); 7.84 (2H, д, $J = 8.8$, H-11,14); 7.97 (2H, д, $J = 8.8$, H-12,13); 8.18 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 9.39 (1H, с, H-9); 19.72 (0.82H, с, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 455.5 (70). Найдено, %: С 71.32; Н 3.88; N 3.15. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 71.13; Н 3.95; N 3.07.

4-Гидрокси-3-[4-(2,4-диметоксифенил)-6-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]-кумарин (4b). Выход 12 (метод А) и 49% (метод Б); т. пл. 284–286 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (6H, с, 2OCH_3); 6.76 (2H, м, H-16,17); 7.35 (2H, м, H-6,8); 7.61 (1H, д, $J = 7.8$, H-15); 7.66 (1H, м, H-7); 7.78 (2H, д, $J = 8.3$, H-11,14); 8.08 (2H, м, H-5,10); 7.15 (2H, д, $J = 8.3$, H-12,13); 9.15 (1H, с, H-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 485.5 (85). Найдено, %: С 69.33; Н 4.17; N 2.79. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5$. Вычислено, %: С 69.21; Н 4.12; N 2.88.

4-Гидрокси-3-[4-(4-метоксифенил)-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]кумарин (4c). Выход 15 (метод А) и 51% (метод Б); т. пл. 269–271 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.78 (3H, с, OCH_3); 7.11–7.30 (4H, м, H-15,16,17,18); 7.48 (2H, м, H-6,8); 7.64 (1H, м, H-7); 7.95 (2H, д, $J = 8.4$, H-11,14); 8.06 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 8.14 (1H, с, H-10); 8.23 (2H, д, $J = 8.4$, H-12,13); 9.21 (1H, с, H-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 439 (65). Найдено, %: С 73.69; Н 4.15; N 3.13. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 73.80; Н 4.10; N 3.18.

4-Гидрокси-3-[4-(2,4-диметоксифенил)-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]-кумарин (4d). Выход 14 (метод А), 47% (метод Б); т. пл. 221–223 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (6H, с, 2OCH_3); 6.77 (2H, м, H-16,17); 7.33 (3H, м, H-6,8,15); 7.57 (2H, д, $J = 8.3$, H-11,14); 7.66 (1H, м, H-7); 8.02 (1H, м, H-10); 8.07 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 8.17 (2H, д, $J = 8.3$, H-12,13); 9.16 (1H, с, H-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 (85). Найдено, %: С 71.75; Н 4.19; N 2.91. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{FNO}_5$. Вычислено, %: С 71.64; Н 4.26; N 2.99.

4-Гидрокси-3-[4-(4-метоксифенил)-6-(4-нитрофенил)пиридин-2-ил]кумарин (4e). Выход 16 (метод А) и 50% (метод Б); т. пл. 267–269 °С. Спектр ЯМР ^1H и масс-спектр из-за низкой растворимости соединения записать не удалось. Найдено, %: С 69.41; Н 3.77; N 6.09. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 69.53; Н 3.86; N 6.01.

4-Гидрокси-3-[4-(2,4-диметоксифенил)-6-(4-нитрофенил)пиридин-2-ил]-кумарин (4f). Выход 15 (метод А) и 52% (метод Б); т. пл. 258–260 °С. Спектр ЯМР ^1H и масс-спектр из-за низкой растворимости соединения записать не удалось. Найдено, %: С 66.82; Н 4.04; N 5.63. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 66.94; Н 4.13; N 5.79.

4-Гидрокси-3-[6-(кумарин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил]кумарин (4g). Выход 18 (метод А) и 45% (метод Б); т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, OCH_3); 7.19 (2H, д, $J = 8.0$, H-17,18); 7.33 (2H, д, $J = 8.0$, H-16,19); 7.48–8.07 (7H, м, H-6,7,8,12,13,14,15); 8.05 (1H, с, H-5); 8.24 (1H, с, H-10); 8.91 (1H, с, H-11); 9.38 (1H, с, H-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 489 (75). Найдено, %: С 73.71; Н 3.83; N 2.91. $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 73.62; Н 3.89; N 2.86.

4-Гидрокси-3-[4-(2,2-диметоксифенил)-6-(кумарин-3-ил)пиридин-2-ил]кумарин (4h). Выход 17 (метод А) и 42% (метод Б); т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (6H, с, 2OCH_3); 6.76 (3H, м, H-16,17,18); 7.26–8.18 (10H, м, H-5,6,7,8,10,11,12,13,14,15); 9.17 (1H, с, H-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 519 (90). Найдено, %: С 71.54; Н 4.16; N 2.79. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 71.68; Н 4.05; N 2.70.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 07-03-00936.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. S. Overman, *J. Biol. Chem.*, **5**, 153 (1944).
2. F. M. Dean, *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*, Butterworth, London, 1963.
3. M. Kuroda, D. Yoshida, S. Mizusaki, *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 243 (1986).
4. D. L. Rector, G. A. Conder, S. D. Folz, US Pat. 8706.133;
http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=_EP
5. R. S. Overman, M. A. Stahmann, C. F. Huebner, W. R. Sullivan, L. Spero, D. G. Doherty, M. Ikawa, L. Graf, S. Roseman, K. P. Link, *J. Biol. Chem.*, **153**, 5 (1944).
6. R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3910 (1981).
7. K. P. Link, H. R. Eisenhauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2046 (1953).
8. V. F. Traven, I. V. Ivanov, A. S. Pavlov, A. V. Manaev, I. V. Voevodina, V. A. Barachevskii, *Mendeleev Commun.*, **17**, 345 (2007).
9. E. C. Constable, M. D. Ward, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1675 (1991).
10. D. A. Bardwell, J. C. Jeffery, M. D. Ward, *Inorg. Chim. Acta.*, **236**, 125 (1995).
11. D. A. Bardwell, J. C. Jeffery, M. D. Ward, *J. Chem., Dalton Trans.*, 3071 (1995).
12. C. A. Otter, D. A. Bardwell, S. M. Couchman, J. C. Jeffery, J. P. Maher, M. D. Ward, *Polyhedron*, **17**, 211 (1998).
13. H. Tanaka, S. Tokito, Y. Taga, A. Okada, *J. Mater. Chem.*, **8**, 1999 (1998).
14. D. J. Brahmabhatt, G. B. Raolji, S. U. Pandya, *Indian J. Chem.*, **38B**, 212 (1999).
15. W. Zecher, F. Kröhnke, *Chem. Ber.*, **94**, 690 (1961).
16. В. Ф. Травень, О. Б. Сафронова, Л. И. Воробьева, Т. А. Чибисова, И. Н. Сенченя, *ЖОХ*, **70**, 847 (2000).
17. В. Ф. Травень, А. В. Манаев, Т. А. Чибисова, О. Б. Сафронова, К. А. Лысенко, М. Ю. Антипин, *ЖОХ*, **70**, 853 (2000).
18. Y. S. Chen, P. Y. Kuo, T. L. Shie, D. Y. Yang, *Tetrahedron*, **62**, 9410 (2006).
19. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
20. F. M. Grazia, G. Chiarelto, G. Malesani, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 245 (1989).
21. А. В. Манаев, Т. А. Чибисова, В. Ф. Травень, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2144 (2006).

Российский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
e-mail: traven@mustr.ru

Поступило 15.08.2008