

ТУРИЦЯ

Віктор Володимирович

УДК 547.583.5'261:547.814:547.391'26

**ЗАСТОСУВАННЯ РЕАКЦІЙ *орто*-АЛКОКСИКАРБОНІЛАРЕНДІАЗОНІЙ
ГАЛОГЕНІДІВ З НЕНАСИЧЕНИМИ СПОЛУКАМИ У СИНТЕЗІ
ІЗОКУМАРИНІВ**

02.00.03 – органічна хімія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів-2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Обушак Микола Дмитрович,
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
завідувач кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович,
Інститут органічної хімії НАН України, завідувач
відділу механізмів, органічних реакцій

доктор фармацевтичних наук, професор
Лесик Роман Богданович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького професор кафедри
фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії

Захист відбудеться "22" лютого 2010 року о 16⁰⁰ год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, Львів, пл. Св. Юра 3/4, ауд. 240.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий "___" січня 2010 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01,
д.х.н., проф.

В.І. Лубенець

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ізокумарини та 3,4-дигідроізокумарини є важливим класом органічних сполук, зважаючи на розповсюдженість в природі та широкий спектр біологічної дії речовин цього класу. Ізокумарини часто є синтетичними попередниками алкалоїдів ізохінолінового ряду. Про зацікавленість похідними ізокумаринів свідчить значна кількість наукових публікацій і патентних даних впродовж останнього десятиліття, присвячених виділенню ізокумаринів з природних об'єктів, пошуку методів одержання синтетичних аналогів, з'ясуванню механізмів біологічної дії. Відомо кілька основних синтетичних підходів до конструювання ізокумаринового скелету. Найпоширеніший з них ґрунтується на використанні в реакціях конденсації похідних гомофталевої кислоти, які не є комерційно доступними. Останнім часом розроблені варіанти формування лактонного циклу ізокумаринів за допомогою паладій-каталітичних циклізацій, зокрема, анелюванням алкінів. Їхній недолік – застосування дорогих каталізаторів і лігандів, а часто й невисока селективність реакцій. Таким чином, розробка нескладних і селективних способів одержання ізокумаринів та 3,4-дигідроізокумаринів з доступних вихідних сполук є актуальною задачею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота виконувалась у рамках проекту „Синтез гетероциклів на основі продуктів арилювання ненасичених сполук” (номер держреєстрації 0103U001894), що входив до тематичного плану Львівського національного університету імені Івана Франка.

Мета і завдання досліджень. Основна мета роботи полягала у розробці нового методу синтезу похідних ізокумаринів і 3,4-дигідроізокумаринів та вивченні властивостей одержаних сполук. Для досягнення мети передбачалось вирішити такі задачі:

а) вивчити взаємодію *орто*-карбоксі- та *орто*-алкоксикарбонілзаміщених арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками і дослідити можливості утворення похідних ізокумарину в цих реакціях;

б) з'ясувати вплив різних факторів на напрям реакції та обґрунтувати отримані результати,

в) дослідити хімічні властивості синтезованих речовин і одержати сполуки з новими ансамблями гетероциклів.

Предмет дослідження: реакції арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями, що супроводжуються інтрамолекулярною циклізацією.

Об'єкт дослідження: похідні ізокумарину, 3,4-дигідроізокумарини, *орто*-карбоксі- та *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній галогеніди.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементний аналіз, хроматографія, квантово-хімічні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів. Вивчено закономірності каталітичної взаємодії діазонієвих солей на основі заміщених антранілових кислот і їхніх естерів з ненасиченими сполуками (акрилати, акрилонітрил, акриламід, стирени, фенілацетилен, метилвінілкетон, 1,1-дизаміщені етилені).

Розроблено новий, одностадійний спосіб синтезу 3-заміщених ізокумаринів та 3,4-дигідроізокумаринів, який ґрунтується на інтрамолекулярній циклізації при

арилуванні ненасичених сполук *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній бромідами. Виявлено умови, за яких відбувається циклізація, або ж утворюються звичайні для реакції Меєрвейна продукти галогенарилування. Показано, що продукти хлор(бром)арилування, які утворюються в реакціях *орто*-алкоксикарбоніл (карбоксі)арендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками можна циклізувати до похідних ізокумарину додатковою процедурою. Пояснена залежність двох можливих варіантів перебігу реакцій (арилування з інтрамолекулярною циклізацією чи галогенарилування) від природи замісника в *орто*-положенні до діазогрупи (COOH чи COOR), аніона діазонієвої солі (Cl⁻ чи Br⁻) і будови ненасиченої сполуки.

Розроблено препаративні методи синтезу заміщених 3,4-дигідроізокумарин-(ізокумарин-, тіоізокумарин-, 1-ізохінолон)-3-карбонових кислот – реагентів для введення ізокумаринових та ізохінолонових фрагментів в молекулярному дизайні сполук цих типів. Розроблено методи одержання сполук з новими ансамблями гетероциклів: ізокумаринів з 1,3,4-гіадіазольними, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазольними, ізоксазольними, хроменовими фрагментами.

Запропоновано схему механізму утворення лактонного циклу під час реакції Меєрвейна.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено новий, ефективний спосіб одержання 3-заміщених ізокумаринів і 3,4-дигідроізокумаринів.

Запропоновано препаративні методи одержання низки функціоналізованих 3,4-дигідроізокумаринів – перспективних реагентів для циклізацій. Деякі з цих методів синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук і дослідження їхньої біологічної активності. Прогноз біологічної активності та оцінка лікоподібності синтезованих речовин вказують на перспективність пошуку серед них сполук-лідерів.

Розроблено методи одержання 3,4-дигідроізокумарин(ізокумарин-, 1-ізохінолон-)3-карбонових кислот, що є зручними реагентами для введення ізокумаринових та ізохінолонових фрагментів у багатостадійних синтезах.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних даних, експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних характеристик та висновки щодо будови синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Обговорення та інтерпретація результатів досліджень проводилися спільно з науковим керівником проф. М.Д. Обушаком та доц. В.С. Матійчуком.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідалися на дев'ятій та десятій конференціях „Львівські хімічні читання” (Львів, 2003, 2005 рр.), Українських конференціях „Домбровські хімічні читання 2003” (Черкаси, 2003 р.) та „Домбровські хімічні читання 2005” (Чернівці, 2005 р.) XXX конференції молодих вчених з органічної хімії та хімії елементарноорганічних сполук (Київ, 2004 р.), XX і XXI Українських конференціях з органічної хімії (Одеса, 2004 р.; Чернігів, 2007 р.) науковій конференції „Черкаські хімічні читання”. (Черкаси, 2006 р.), а також на наукових семінарах (2002–2009 рр.) та наукових конференціях викладачів і співробітників Львівського університету (2004–2009 рр.).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей, тези 8 доповідей на конференціях, отримано 2 патенти України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 259 найменувань, та чотирьох додатків. Загальний обсяг дисертації 221 сторінка, у тому числі 42 стор. таблиць, 39 стор. додатків, 29 стор. – бібліографія.

У **вступі** обґрунтовано вибір та актуальність теми, поставлено мету і завдання дослідження, показано наукову новизну та практичну цінність роботи.

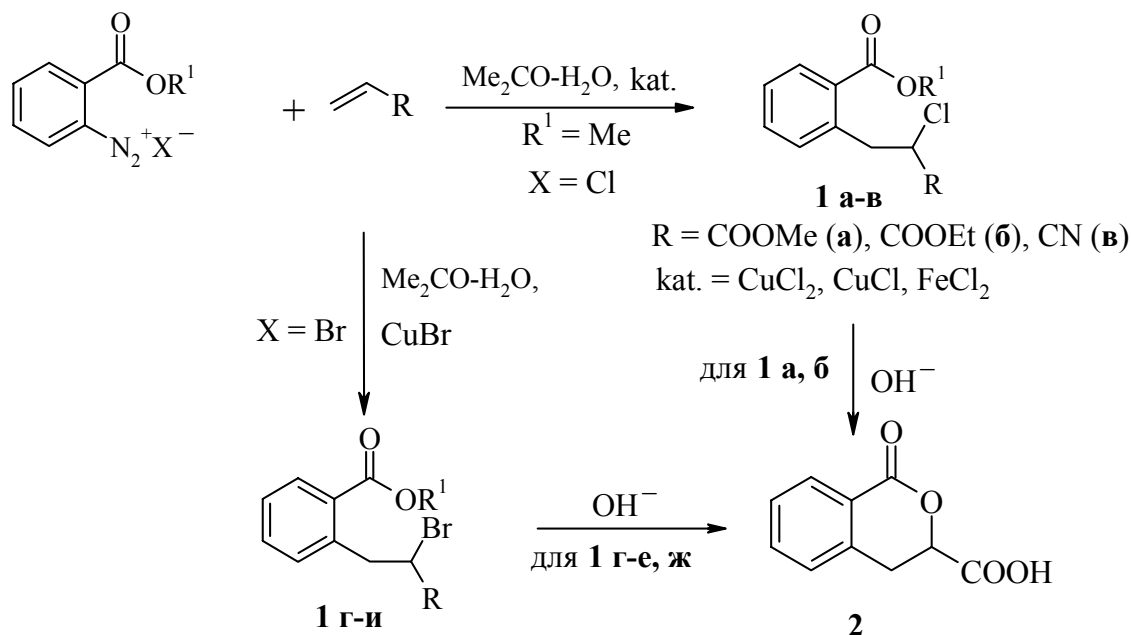
У **першому розділі** – огляді літератури – систематизовано дані про методи одержання похідних ізокумарину, а також описана їхня біологічна активність та поширення у природі.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **другому розділі** обговорюються результати використання діазонієвих солей, одержаних з антранілової кислоти та її естерів, у реакції Меєрвейна.

Відомо, що замісники в *орто*-положенні до реакційного центру (діазонієвої групи) можуть бути використані для подальших інтрамолекулярних циклізацій. Інколи такі циклізації відбуваються ще на стадії утворення інтермедіатів реакції. Перспективними у цьому плані є *орто*-карбоксі(алкоксикарбоніл)арендіазонієві солі, у зв'язку з чим ми дослідили їхню поведінку в умовах каталітичного арилювання ненасичених сполук. З'ясовано, що у найпоширенішому варіанті – купрокаталітичній взаємодії хлоридів арендіазонію ($X = Cl$) з ненасиченими сполуками (акрилати, акрилонітрил) – утворюються звичайні для реакції Меєрвейна продукти хлорарилування **1 а–в*** (схема 1). При використанні як каталізатора $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ крім сполук **1** одержано також теломерні продукти.

Схема 1



$R^1 = H$; $R = \text{COOH (г), COOMe (д), COOEt (е), CN (е)}$

$R^1 = \text{Me}$; $R = \text{COOH (ж), CN (з), CONH}_2 \text{ (и)}$

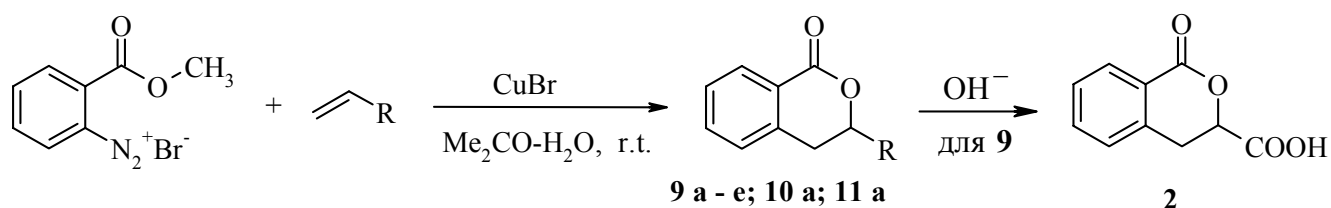
* Нумерація сполук відповідає прийнятій у дисертації.


Зважаючи на меншу стійкість π -комплексів CuBr , порівняно з π -комплексами CuCl , можна припустити, що з процесом внутрішньосферного переносу ліганда (галогена), внаслідок чого утворюються сполуки **1**, конкуруватимуть інші шляхи перетворення інтермедіатів (наприклад, циклізації). Ми дослідили взаємодію бромідів *орто*-карбоксібензендіазонію ($\text{R}^1 = \text{H}$) та *орто*-метоксикарбоніл бензендіазонію ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$) з ненасиченими сполуками. З'ясувалось, що напрям реакції залежить від будови субстрату. При використанні акрилонітрилу, акриламід у та акрилової кислоти утворюються ациклічні сполуки – продукти бромарилування **1 г–и** (схема 1).

Натомість, при взаємодії 2-метоксикарбонілбензендіазоній броміду з метил акрилатом, отримали незвичний для реакції Меєрвейна продукт – метиловий естер 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти **9 а**. Отже, у ході реакції відбулася внутрішньомолекулярна циклізація (лактонізація). Аналогічні результати одержали при використанні інших акрилатів, метилвінілкетону, стирену (сполуки **9–11**, схема 2).

Таким чином, ми вперше встановили можливість одностадійного синтезу похідних ізокумарину реакцією Меєрвейна. Така циклізація є новим препаративним способом одержання сполук цього класу, що має переваги над відомими методами (доступні вихідні реагенти, водно-ацетонове середовище, кімнатна температура, одностадійність). Виходи 3,4-дигідроізокумаринів **9–11** на схемі 2 та в інших варіантах такої циклізації, що наведені далі, складають здебільшого 40–60%. З такими ж виходами отримували ациклічні продукти хлор- і бромарилування (сполуки **1**).

Схема 2



9: R = COOMe (**а**), COOEt (**б**), COOBu (**в**), COOCH₂CH₂Cl (**г**), COOCH₂- (**д**), Ph (**е**);
10 а: R = COCH₃; **11 а**: R = Ph.

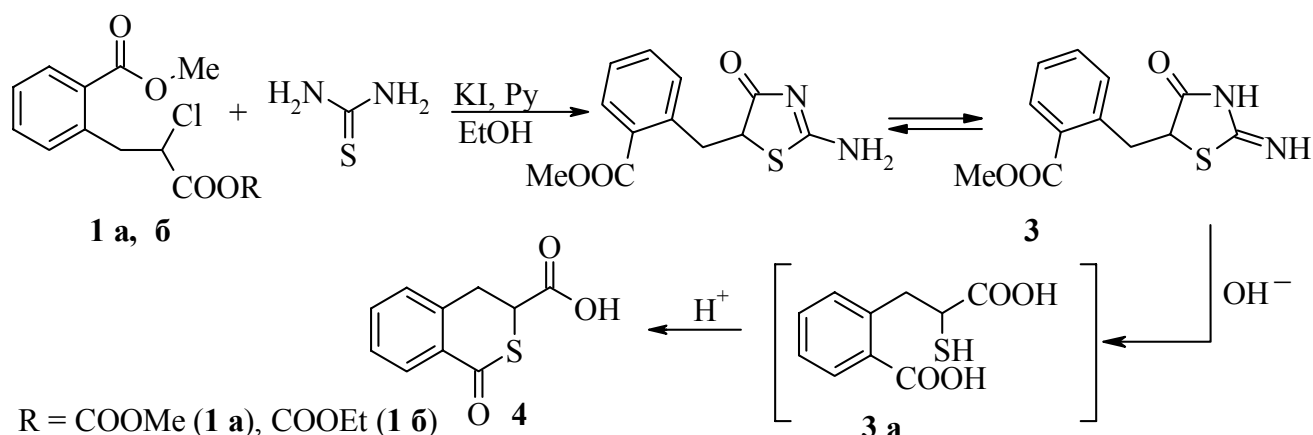
Будову сполук **1**, **9**, **10**, **11** підтверджують дані ЯМР ¹H і ¹³C спектроскопії. У спектрах ЯМР ¹H циклічних (**9**, **10**, **11**) і нециклічних (**1**) продуктів хімізсуви і константи спин-спінової взаємодії фрагмента CH₂CH значно відрізняються між собою. Так, сигнали групи CH в дигідроізокумаринах зміщені на ~ 0.5–0.7 м.ч. у слабе поле, порівняно зі сполуками **1**.

При лужному гідролізі в етанолі естерів **9 а–е** одержували 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонову кислоту **2**. Варто зазначити, що ця кислота утворюється також при гідролізі продуктів галогенарилування **1 а, б, г–е, ж** (схема 1). Ациклічні продукти **1** випробували і в інших синтетичних схемах.

Досліджена, зокрема, взаємодія α -хлорестерів **1 а, б** з тіосечовиною. При кількогодінному кип'ятінні реагентів у спирті в присутності піридину і KI одержали 4-тіазолідинон **3** (40%), який за даними ¹H ЯМР спектроскопії перебуває в аміно-імінній таутомерній рівновазі (в ДМСО) з переважанням іміноформи (схема 3). Встановлено, що 4-тіазолідинон **3** в лужному середовищі гідролізує з утворенням

меркаптокислоти **3 а**, яка *in situ* при підкисненні реакційного середовища циклізується в тійоізокумаринкарбонову кислоту **4** з кількісним виходом.

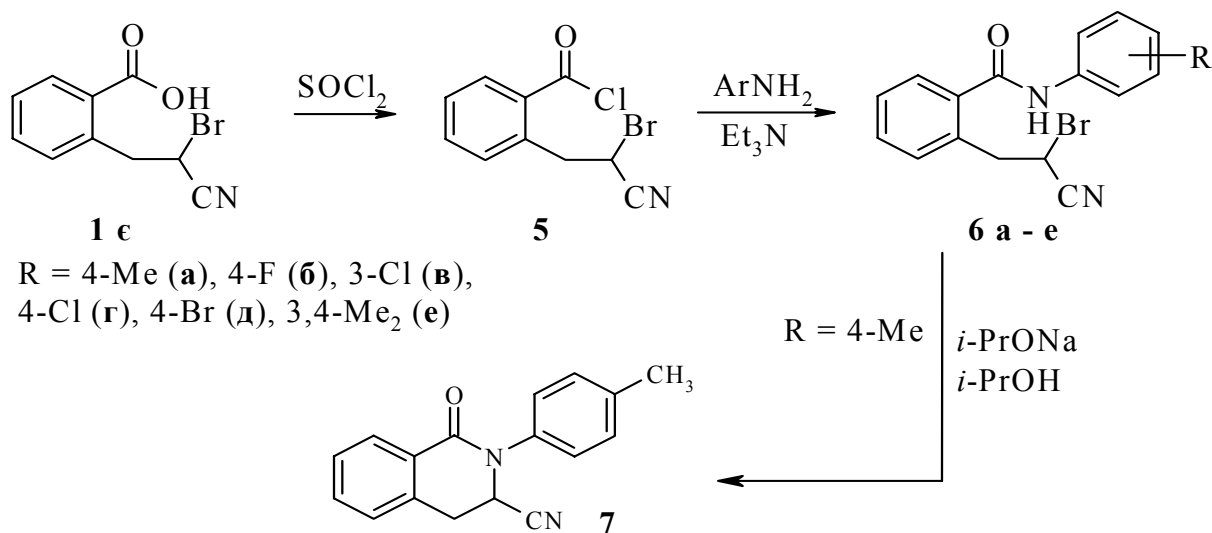
Схема 3



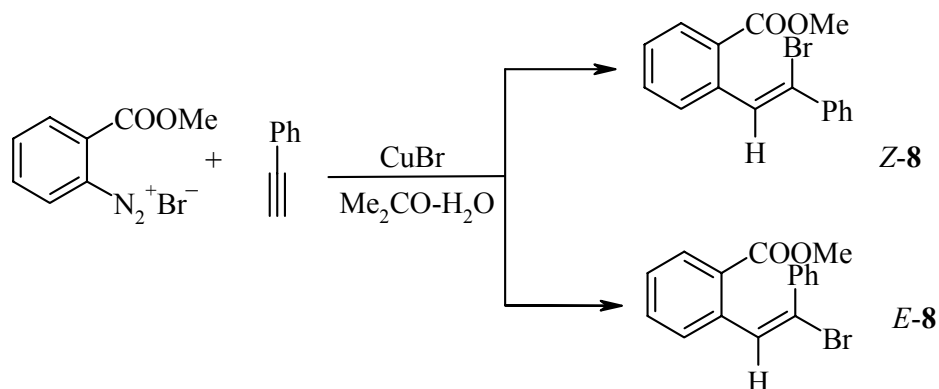
Такі перетворення є зручним варіантом формування тійоізокумаринового циклу із застосуванням продуктів реакції Меєрвейна.

Ацилюючи ароматичні аміни хлорангідридом **5**, одержали амідні **6 а–є**, які можна розглядати як синтетичні попередники ізохінолонів. Можливість циклізації амідів **6** продемонстрована на прикладі сполуки **6 а** (схема 4), яка при обробці ізопропілатом натрію в ізопропанолі трансформується в заміщений 1-ізохінолон **7** (45%).

Схема 4

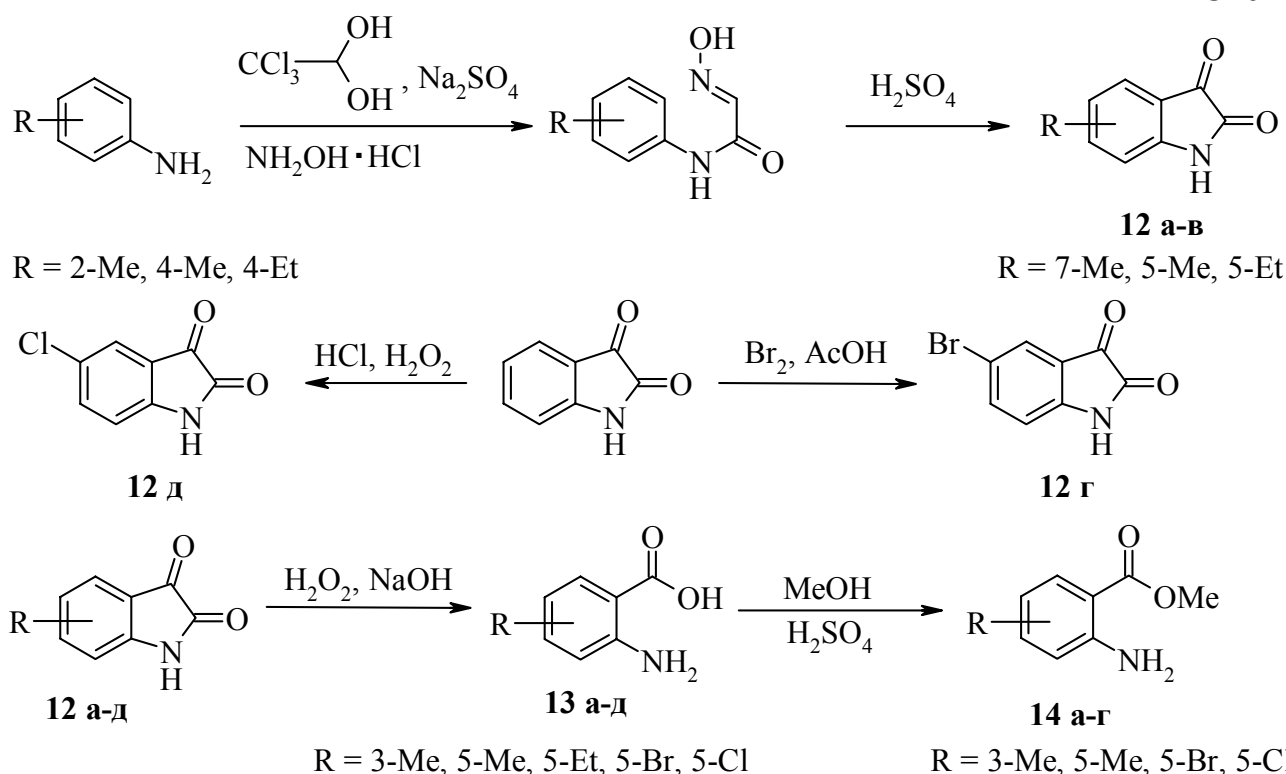


Крім функціоналізованих олефінів ми випробували фенілацетилен у реакції з 2-метоксикарбонілбензендіазоній бромідом. Встановлено, що він мало активний і при цьому утворюється α -бромостильбен **8** у вигляді суміші *Z*- та *E*-ізомерів (схема 5), у співвідношенні 2:1 (за даними ЯМР-спектроскопії).



Для з'ясування меж застосування знайденої реакції ми розширили коло ненасичених сполук та дослідили в ній діазонієві солі, одержані із заміщених антранілових кислот та їхніх естерів. Потрібні для цього аміни (**13**, **14**) синтезували окисненням ізатинів **12 а–д**, які, в свою чергу, отримували за методом Зандмейєра з відповідних ароматичних амінів (**12 а–в**), або прямим галогенуванням ізатину (**12 г, д**) (схема 6).

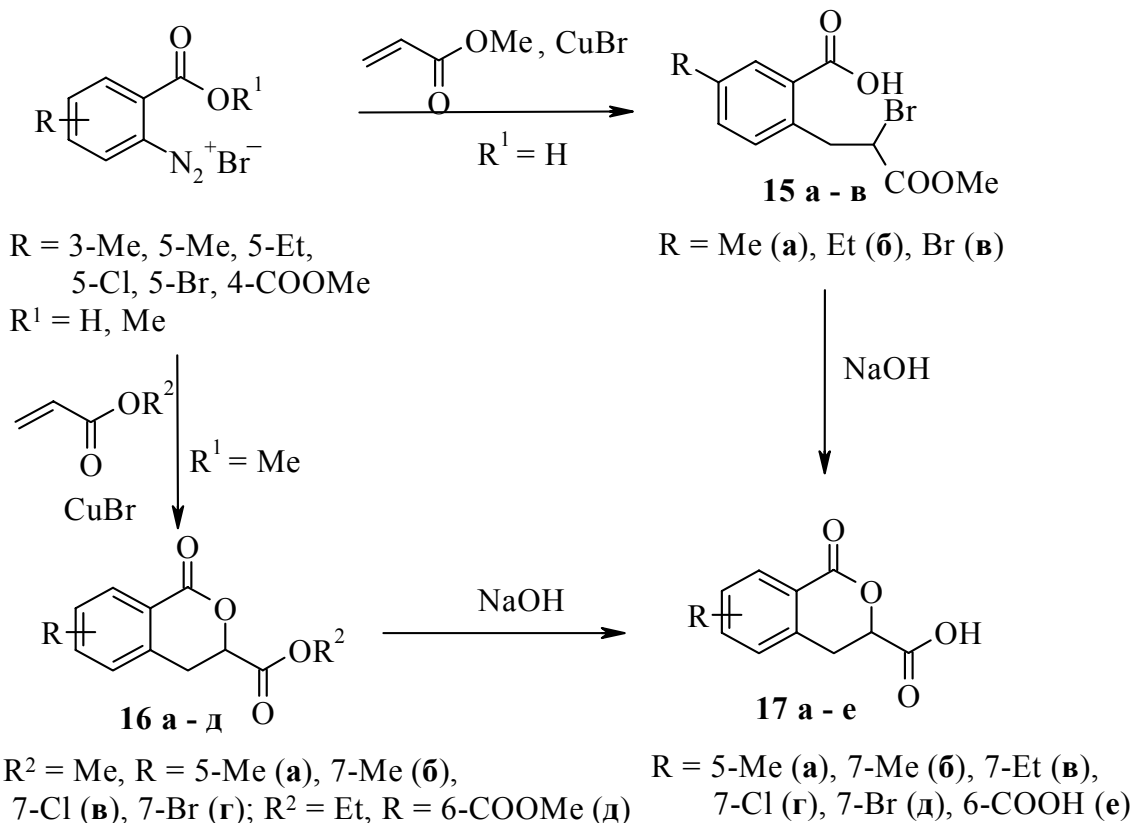
Схема 6



Діазонієві солі, одержані з кислот **13 а–д**, естерів **14 а–г** та диметилового естеру 2-амінотерeftалевої кислоти випробували у купрокаталітичних реакціях з метилакрилатом. Ці реакції проходили аналогічно, як і для незаміщених діазонієвих солей: наявність метоксикарбонільної групи в *орто*-положенні до діазонієвої сприяє циклізації, а карбоксильної – бромарилуванню. Таким чином отримали 5-R-2-заміщені бензойні кислоти **15 а–в** та естери 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот **16 а–д** (схема 7). При обробці лугом естерів обох типів (**15**, **16**) отримали відповідні заміщені 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонові кислоти **17 а–е**. Зазначимо, що використовуючи у наведеній нижче схемі 2-амінотерeftалеву кислоту та її диметильовий естер одержали

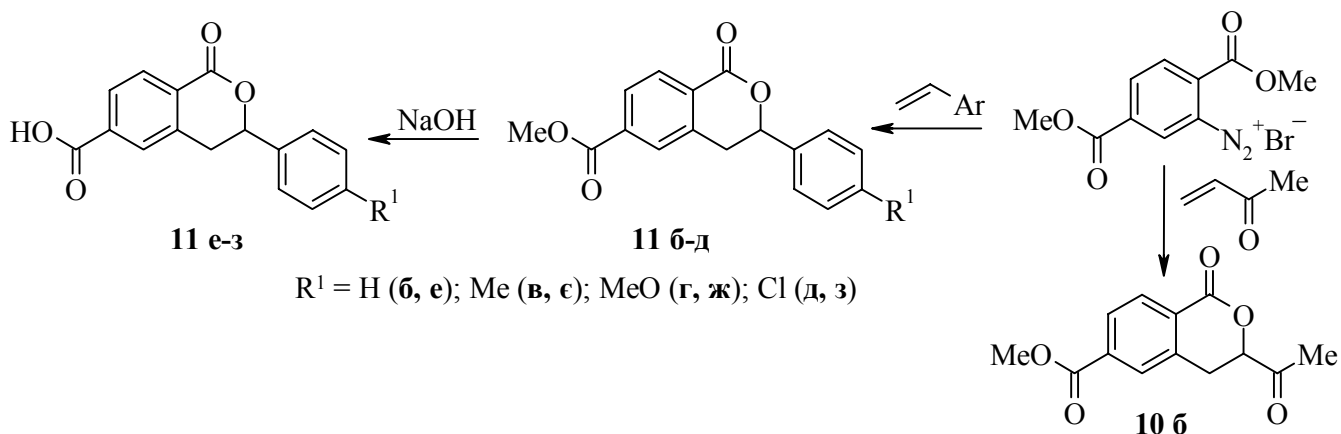
двоосновну кислоту **17 е**, що значно розширює можливості синтезу різноманітних сполук з ізокумариновим фрагментом.

Схема 7



Зважаючи на синтетичну привабливість 2-амінотерeftалатів у розробленій схемі, ми дослідили взаємодію діазотованого диметилового естеру 2-амінотерeftалевої кислоти з метилвінілкетонем та стиренами. Одержали 3-ацетил-6-метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарин **10 б** і 3-(4-R-феніл)-6-метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарини **11 б-д** з виходами 45–60% (схема 8). Естери **11 б-д** переведено в кислоти **11 е-з** з метою подальшого їхнього використання як реагентів.

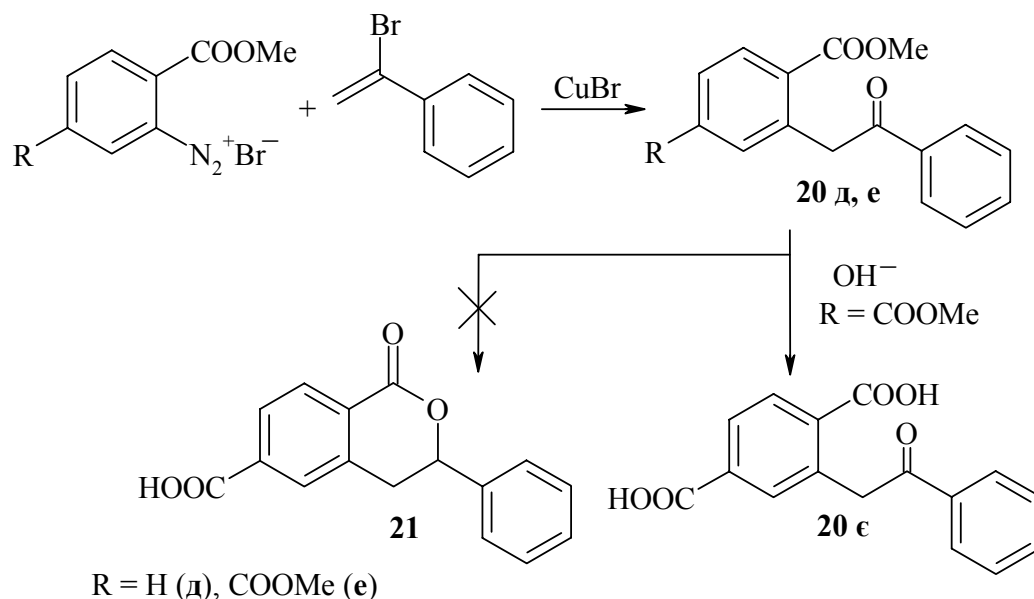
Схема 8



Вивчаючи межі застосування реакції, ми дослідили взаємодію 1,1-дизаміщених олефінів з *орто*-метоксикарбонілбензеназотій бромідами **16**. При використанні в реакції метилметакрилату арилювання відбувалося із внутрішньомолекулярною циклізацією і утворенням лактонів – метил 3-метил-7-R-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилатів **18 а-г**, з яких одержували кислоти **19 а-г** (схема 9):

Утворення кетонів **20** спостерігали також при арилюванні α -бромостирену (схема 12).

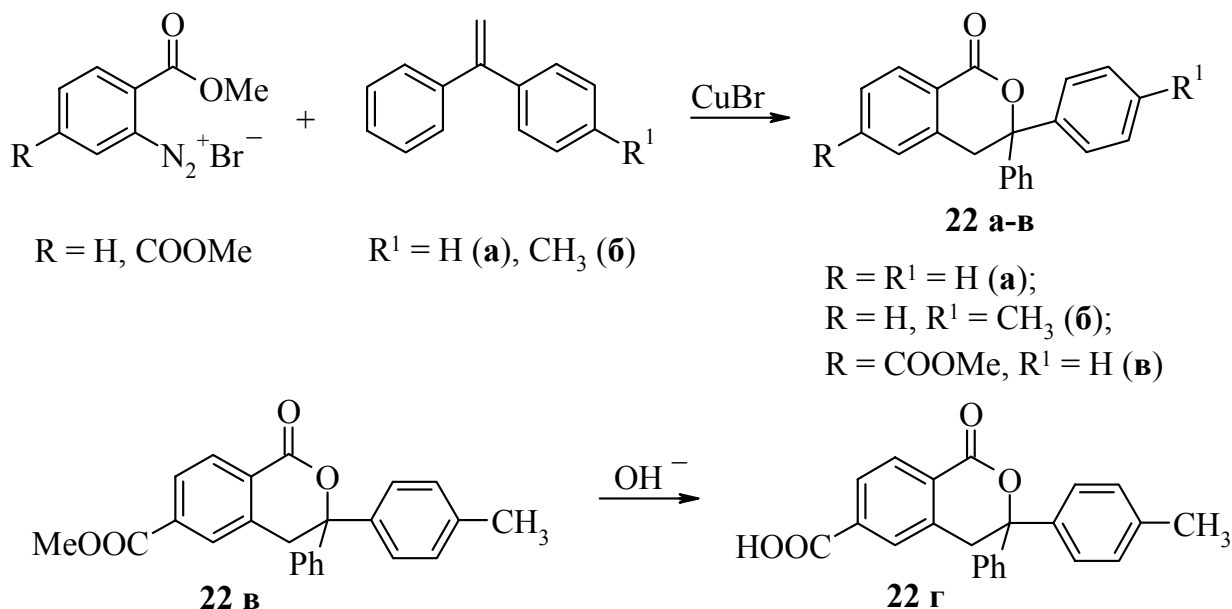
Схема 12



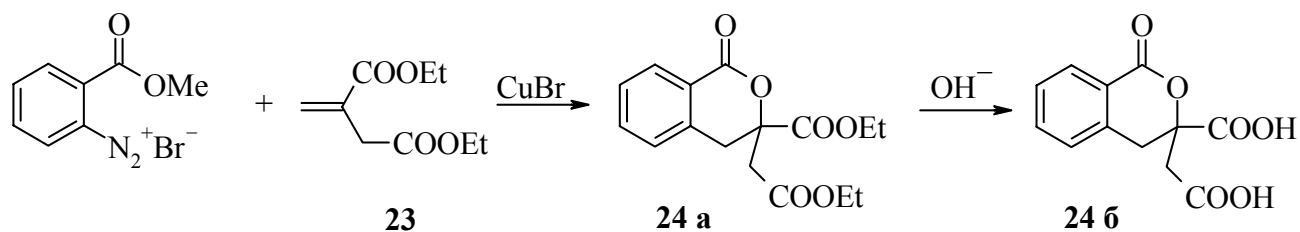
При лужному гідролізі **20 е** замість очікуваного продукту циклізації – ізокумарину **21** отримали продукт гідролізу двох естерних груп (**20 е'**). Такий результат, очевидно, пояснюється несприятливим для циклізації впливом бензольного ядра, оскільки подібна циклізація (**20 г** → **20 в**) відбувається, якщо замість фенільної групи є COOMe.

В реакції з 4-R-2-метоксикарбоніларендіазоній бромідами ми дослідили також 1,1-діарилзаміщені етилені. В результаті арилювання та інтрамолекулярної циклізації одержали дигідроізокумарини з двома ароматичними ядрами у положенні 3 (сполуки **22 а–в**), а з естеру **22 в** – кислоту **22 г** (схема 13).

Схема 13



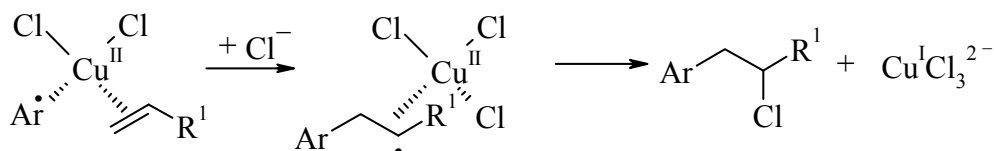
Синтетично перспективним є використання у розробленому способі синтезу ізокумаринів діетилового естеру ітаконової кислоти **23**. Отриманий в результаті арилювання і циклізації ізокумарин **24 а** (вихід 43%), легко переводиться у дикарбонову кислоту **24 б** (схема 14).



Узагальнюючи отримані експериментальні дані, зазначимо, що, по-перше, циклізуються лише *орто*-алкоксикарбонілзаміщені броміди арендіазонію, а не хлориди; по-друге, циклізація відбувається за участю естерної, а не карбонільної групи; по-третє, напрямок взаємодії – циклізація або утворення продуктів галогенарилування – залежить від будови ненасиченої сполуки, яка вступає в реакцію (від природи замісника R^1 в $CH_2=CH-R^1$). Пояснити такі результати можна, розглянувши механізм взаємодії.

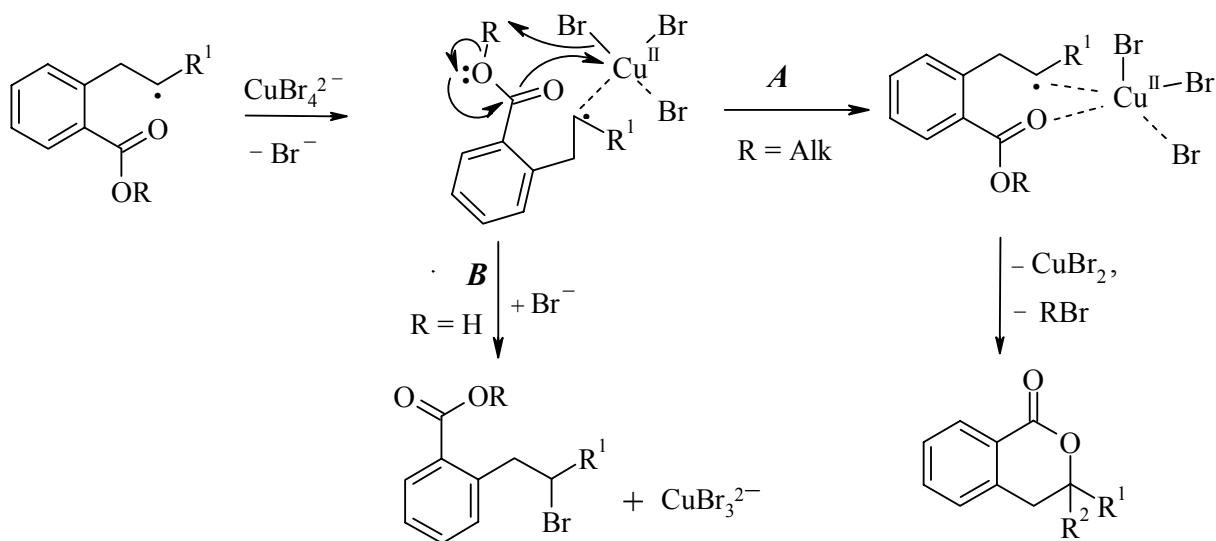
Загалом, при розгляді механізмів каталітичної взаємодії арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками враховують варіанти одноелектронного переносу у системі субстрат-каталізатор-діазонієва сіль, стабільність інтермедіатів (радикали, йон-радикали) і можливість комплексоутворення (подвійні діазонієві солі, π -комплекси, різнолігандні комплексні йони). Напрямок перетворень у різнолігандному комплексному йоні значною мірою залежить від міцності π -зв'язування ненасиченої сполуки і центрального йона (купрум, ферум). Відомо, що при використанні хлоридів арендіазонію на останній стадії реакція відбувається за крипторадикальним механізмом (схема 15) із внутрішньосферним переносом електрона та ліганда (хлорид-іона).

Схема 15



У випадку бромідів арендіазонію, стійкість π -комплексів яких є меншою, стає можливим вихід аралкільного радикала із сфери комплексу та подальша взаємодія радикального центру з просторово близькою естерною групою із замиканням ізокумаринового кільця (схема 16, маршрут *A*).

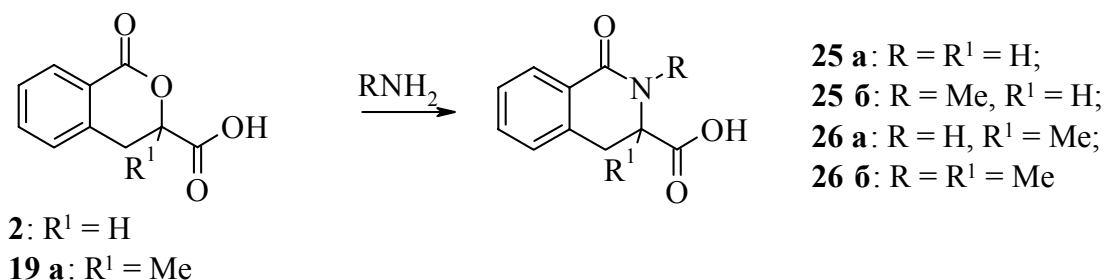
Однак, як бачимо з отриманих експериментальних даних, такий маршрут реакції реалізується, коли $R = \text{Alk}$, $R^1 = \text{COOR}^2$, COR^2 , Ar , але якщо $R = \text{H}$, або $R^1 = \text{CN}$, CONH_2 , COOH , то циклізація не відбувається. Вплив замісника R може виражатись у схильності інтермедіату до лактонізації (схема 16, маршрут *A* або *B*), а електронні ефекти замісників R^1 , очевидно, впливають на різну стійкість аралкільних радикалів. Крім того, замісники R^1 можуть координуватись з йоном купруму (зокрема, карбонільна група акрилатів чи метилвінілкетону) і цей фактор теж сприяє кращій стабілізації комплексного інтермедіату. Така координація сприяла би замиканню лактонного циклу з елімінуванням $R\text{Br}$ за аналогією з паладій-каталітичними процесами.



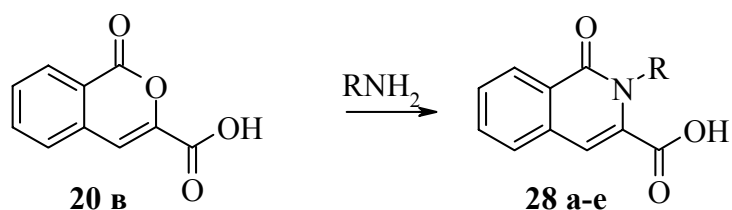
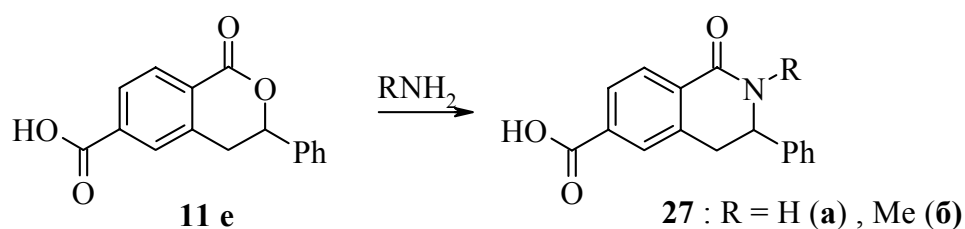
Можна припустити також, що відбувається зовнішньосферний перенос електрона на аралкільний радикал з перетворенням його в карбокатион, який далі реагує із зовнішнім нуклеофілом, або циклізується. Проте, зважаючи на залежність на пряму реакції від природи R^1 , цей варіант перебігу реакції менш ймовірний.

У **третьому розділі** розглянуто можливості застосування ізокумаринкарбонових кислот **2**, **11 e–z**, **17 a–e**, **19 a–g**, **20 v** в молекулярному дизайні сполук цього класу.

Ізокумарини часто є синтетичними попередниками ізохінолонів – структурних елементів ряду алкалоїдів. Ми з'ясували, що при кип'ятінні кислот **2**, **19 a** з водними розчинами аміаку чи метиламіну протягом 3–5 год відбувається заміна ендоциклічного атома кисню амінімним залишком з утворенням ізохінолонів **25**, **26** (схема 17).



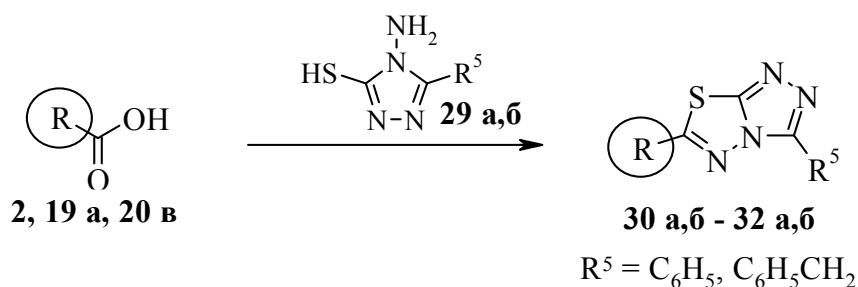
Аналогічно з аміаком та метиламіном взаємодіють 3-феніл-3,4-дигідроізокумарин-6-карбонова **11 e** та ізокумарин-3-карбонова кислоти **20 v**, утворюючи ізохінолони **27 a, б** та **28 a, б** відповідно (схема 18). Аліламін, 2-метоксибензиламін, 4-метоксибензиламін та 4-метоксифенілетиламін також реагують з кислотою **20 v** (сполуки **28 v–e**), чим показано загальний характер такого перетворення.



28 а: R = H; **28 б:** R = Me; **28 в:** R = CH₂=CHCH₂;

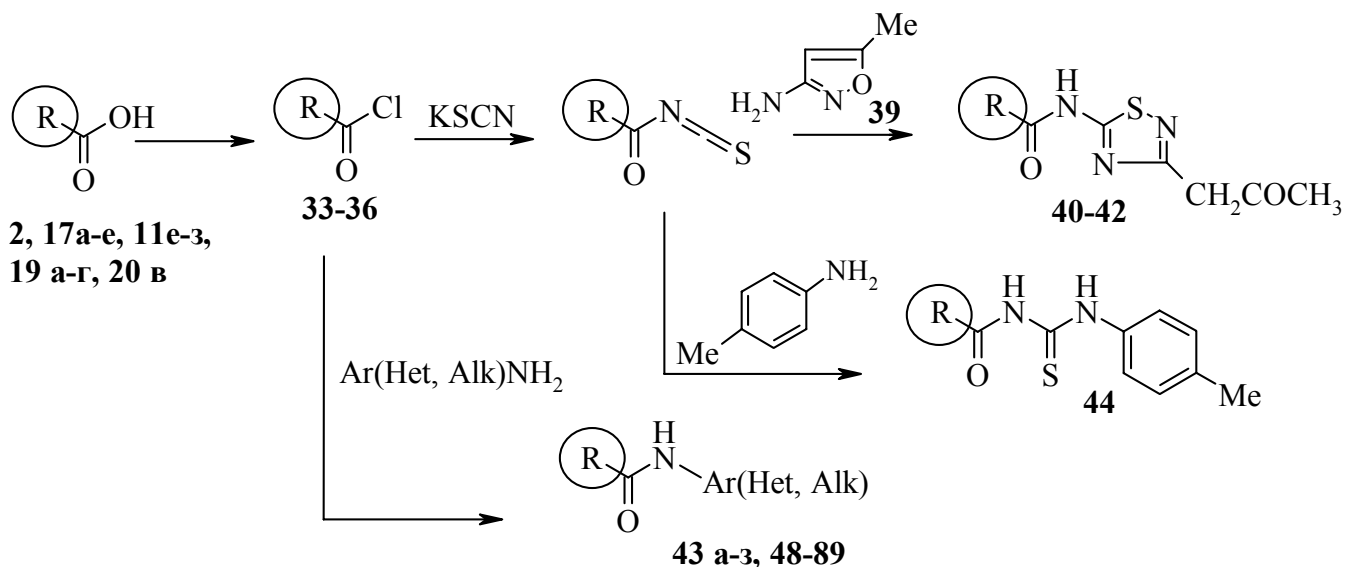
28 г: R = ; **28 д:** R = ; **28 е:** R =

Ми випробували ізокумаринкарбонові кислоти у синтезі [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тіадіазолів, що є перспективним класом сполук для скринінгу на біологічну активність. Досліджуючи взаємодію кислот **2**, **19 а**, **20 в** з 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами **29 а, б** в POCl₃, встановили, що реакція проходить із замиканням тіадіазольного кільця і утворенням [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **30–32** (схема 19), що містять у положенні 6 дигідроізокумариновий чи ізокумариновий фрагменти.



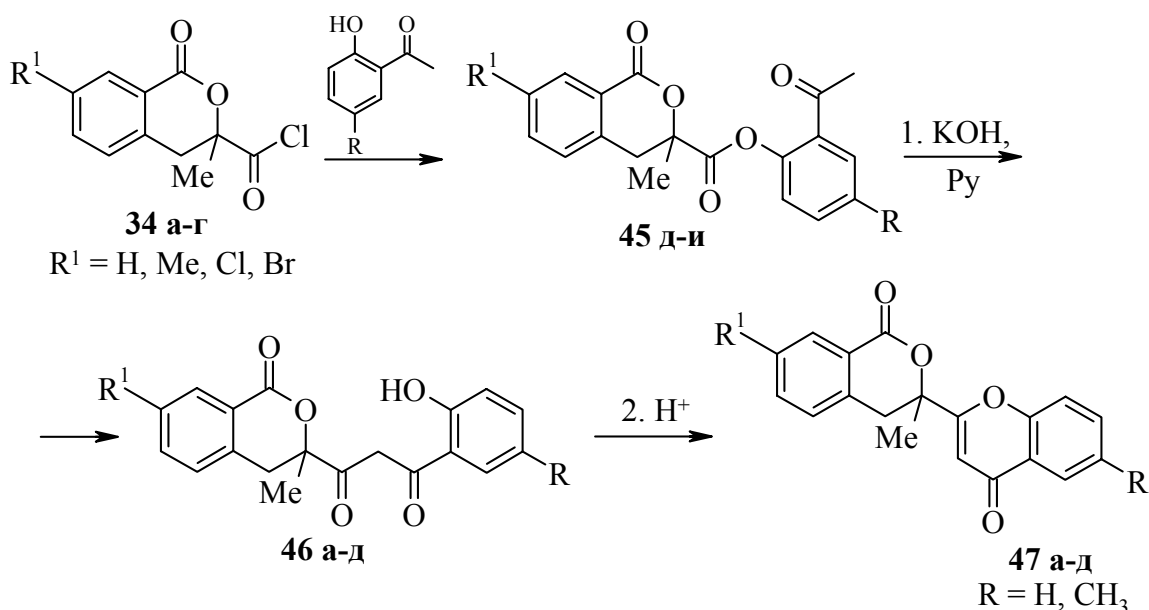
(R) - ізокумариновий або 3,4 - дигідроізокумариновий фрагмент

Для деяких перетворень використовували хлорангідриди ізокумаринкарбонових кислот. Так, хлорангідриди **33–36** взаємодією з KSCN переводили у відповідні ацилізотіоціанати, які *in situ* вводили в реакцію з 3-аміно-5-метилізоксазолом **39** (схема 20). Очікувані продукти нуклеофільного приєднання – ацилтіосечовини типу **44** – у цьому разі були лише інтермедіатами, які внаслідок рециклізації трансформувались в 1,2,4-тіадіазоли (сполуки **40–42**). Хлорангідриди **33–36** зручно використовувати також для формування комбінаторних бібліотек амідів. Синтезовано низку амідів ізокумаринкарбонових кислот (**43, 48–89**), зроблено прогноз їхньої біологічної активності та оцінку лікоподібності за критеріями Ліпінського з метою подальших досліджень.



(R) - ізокумарининовий або 3,4 - дигідроізокумарининовий фрагмент

Вперше одержано сполуки, що містять хроменовий та дигідроізокумарининовий фрагменти (47, схема 21). Для цього ацилювали гідроксиацетофенони хлорангідридами 33–36 і проводили перегрупування сполук 45. Дикетони 46 циклізували в оцтовій кислоті в присутності каталітичних кількостей H_2SO_4 :



Будову синтезованих у роботі нових сполук підтверджували даними ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопії та мас-спектрометрії.

Четвертий розділ містить опис методик експериментальних досліджень. В додатках наведено копії ЯМР спектрів деяких речовин, дані квантово-хімічних розрахунків інтермедіатів – аралкільних радикалів, а також таблиці з обрахунками критеріїв лікоподібності та прогнозованої біологічної активності (програма PASS).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено новий, ефективний, одностадійний метод синтезу 3-заміщених 3,4-дигідроізокумаринів та ізокумаринів, який ґрунтується на інтрамолекулярній циклізації у процесі реакції арилювання ненасичених сполук *орто*-алкоксикарбонілбензендіазоній бромідами.
2. З'ясовано закономірності каталітичної взаємодії діазонієвих солей на основі антранілової кислоти та заміщених антранілових кислот і їхніх естерів з ненасиченими сполуками (акрилати, акрилонітрил, акриламід, стирени, фенілацетилен, метилвінілкетон, 1,1-дизаміщені етилені).
3. Вперше знайдено, що *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній броміди реагують з ненасиченими сполуками в умовах купрокаталізу з утворенням 3-заміщених 3,4-дигідроізокумаринів та ізокумаринів. При використанні у цій реакції *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній хлоридів і *орто*-карбоксиирендіазоній бромідів(хлоридів), а також акрилонітрилу, акриламиду та фенілацетилену як ненасичених сполук, утворюються звичайні для реакції Меєрвейна продукти бром(хлор)арилування. Отже, по-перше, циклізуватися у ході реакції можуть лише *орто*-алкоксикарбонілзаміщені броміди (але не хлориди) арендіазонію; по-друге, циклізації сприяє естерна, але не карбоксильна група в *орто*-положенні до діазогрупи; по-третє, напрям реакції – циклізація чи бром(хлор)арилування – залежить від будови ненасиченої сполуки (замісника R^1 в $CH_2=CH-R^1$).
4. Показано, що продукти хлор(бром)арилування, які утворюються в реакціях *орто*-алкоксикарбоніл(карбоксии)бензендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками можна циклізувати до похідних 3,4-дигідроізокумарину дією основи.
5. Запропоновано схему механізму, що пояснює залежність двох можливих варіантів перебігу реакцій (арилування з інтрамолекулярною циклізацією чи галогенарилування) від природи замісника в *орто*-положенні до діазогрупи, аніона діазонієвої солі (Cl^- чи Br^-) і будови ненасиченої сполуки різною стійкістю інтермедіатів – різнолігандних комплексних йонів купруму і жирноароматичних радикалів.
6. Запропоновано зручний спосіб формування тіоізокумаринового циклу із застосуванням продуктів хлорарилування акрилатів *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній хлоридами. Ці сполуки реагують з тіосечовиною, утворюючи 4-тіазолідинони, які внаслідок рециклізації трансформуються в тіоізокумарини.
7. Показано, що взаємодія синтезованих 3-заміщених дигідроізокумаринів з амінами є зручним методом одержання 1-ізохінолонів.
8. Розроблено способи синтезу:
 - заміщених 3,4-дигідроізокумарин-(ізокумарин-, 1-ізохінолон-)3-карбонових кислот – реагентів для введення ізокумаринових та ізохінолонових фрагментів в молекулярному дизайні сполук цих типів;

- сполук з новими ансамблями гетероциклів: ізокумаринів з 1,3,4-тіадіазольними, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольними, ізоксазольними, хромоновими фрагментами;
- дикарбонових кислот 3,4-дигідроізокумаринового ряду, використовуючи діетиловий естер ітаконової кислоти як ненасичену сполуку чи діазонієву сіль, одержану з диметил(2-аміно)терефталату.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Obushak M.D. A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives / M.D. Obushak, V.S. Matiychuk, V.V. Turytsya // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 45. – P. 6112–6115.

Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.

2. Туриця В. 2-Метоксикарбоніл(карбоксі)бензолдіазоній галогеніди в реакції арилювання ненасичених сполук / В. Туриця, В. Матійчук, М. Обушак // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2004. – Вип. 44. – С. 148–152.

Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка статті до друку.

3. Туриця В. Метиловий естер 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти: метод одержання та застосування у синтезі гетероциклів / В. Туриця, В. Матійчук, М. Обушак // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2005. – Вип. 46. – С. 157–163.

Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, обробка спектральних даних, підготовка статті до друку.

4. Туриця В. Синтез похідних 1-ізохінолону на основі реакції Меєрвейна / В. Туриця, В. Матійчук, М. Обушак // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2006. – Вип. 47. – С.157–161.

Внесок дисертанта: Синтез похідних 1-ізохіноліну, участь в обговоренні результатів, підготовка статті до друку.

5. Matiychuk V.S. New method for the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin / V.S. Matiychuk, V.V. Turytsya, N.D. Obushak // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2007. – Vol. 43, № 12. – P. 1589–1590.

Внесок дисертанта: виконання експерименту, підготовка статті до друку.

6. Туриця В. Похідні 3-арил/метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарин-6-карбонових кислот / В. Туриця, Ю. Остап'юк, В. Матійчук, М. Обушак // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2008. – Вип. 49, Ч.2. – С. 24–29.

Внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.

7. Пат. 24545 Україна, МПК: С07Д 311/76. Спосіб одержання заміщених 3,4-дигідроізокумаринів / В.С. Матійчук, В.В. Туриця, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № U200613403; заявл. 18.12.2006; опубл. 10.07.2007, Бюл.№ 10.
Внесок дисертанта: формула винаходу, синтез 3,4-дигідроізокумаринів.
8. Пат. 23746 Україна, МПК: С07Д 311/76. Спосіб одержання заміщених ізокумаринів / В.В. Туриця, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № U200613381; заявл. 18.12.2006; опубл. 11.06.2007, Бюл.№ 8.
Внесок дисертанта: формула винаходу, синтез ізокумаринів.
9. Туриця В.В. Синтез похідних 3-арилзаміщених 3,4-дигідроізокумарин-6-карбонових кислот / В.В. Туриця, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Тези доп. XXI Української конференції з органічної хімії. – Чернігів, 1–5 жовтня, 2007 р. – С. 335.
10. Туриця В.В. Перетворення 3-заміщених ізохроман-1-онів та ізохромен-1-онів / В.В. Туриця, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак, М.А. Потопник // Тези доп. Міжвузівської наук. конф. „Черкаські хімічні читання–2006”. – Черкаси, 25–26 вересня, 2006. – С. 75.
11. Обушак М.Д. Ефективний метод одержання ізокумаринів на основі реакції Меєрвейна / М.Д. Обушак, В.В. Туриця, В.С. Матійчук // Тези доп. Всеукр. конф. „Домбровські хімічні читання”. – Чернівці, 21–23 вересня, 2005 р. – С. 24.
12. Матійчук В.С. Новий підхід до синтезу ізокумаринів / В.С. Матійчук, В.В. Туриця, М.Д. Обушак // Тези доп. Десятої наук. конф. „Львівські хімічні читання–2005”. – Львів, 25–27 травня, 2005. – С. П 10.
13. Туриця В.В. Синтез 3-заміщених-3,4-дигідроізокумаринів / В.В. Туриця, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // Тези доп. XX Укр. конф. з орг. хімії. – Одеса, 20–24 вересня, 2004. – Ч. 1. – С. 269.
14. Матійчук В.С. Новий підхід до синтезу похідних 1-ізохроманону / В.С. Матійчук, В.В. Туриця // Тези доп. XXX конференції молодих вчених з органічної хімії та хімії елементорганічних сполук: – Київ, 20–21 травня, 2004 р. – С. 25.
15. Матійчук В.С. Синтези на основі 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти / В.С. Матійчук, М.Д. Обушак, В.В. Туриця // Тези доп. Всеукр. конф. „Домбровські хімічні читання”. – Черкаси, 26–28 травня. 2003 р. – С. 29.
16. Матійчук В. Синтези сполук ізокумаринового ряду / В. Матійчук, В. Туриця, М. Обушак // Тези доп. Дев'ятої наук. конф. „Львівські хімічні читання–2003”. – Львів, 21–23 травня. 2003 р. – С. О 2.

АНОТАЦІЯ

Туриця В.В. Застосування реакцій *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками у синтезі ізокумаринів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет “Львівська політехніка”, Львів, 2010.

Досліджено закономірності купрокаталітичної взаємодії *орто*-алкоксикарбоніл(карбоксі)арендіазоній бромідів і хлоридів з ненасиченими сполуками (акрилати, акрилонітрил, акриламід, стирени, фенілацетилен, метилвінілкетон, 1,1-дизаміщені етилені). З'ясовано, що реакція може відбуватися за двома маршрутами: з утворенням звичайних для реакції Меєрвейна продуктів бром(хлор)арилування або похідних ізокумарину інтрамолекулярною циклізацією інтермедіатів реакції. Циклізуються у ході реакції лише *орто*-алкоксикарбонілзаміщені броміди (але не хлориди) арендіазонію; циклізації сприяє естерна, але не карбоксильна група в *орто*-положенні до діазогрупи. Напрямок реакції – циклізація чи бром(хлор)арилування – залежить також від будови ненасиченої сполуки (замісника R^1 в $CH_2=CH-R^1$). Таким чином, розроблено новий, одностадійний спосіб синтезу 3-заміщених ізокумаринів та 3,4-дигідроізокумаринів. Показано також, що продукти хлор(бром)арилування, які утворюються в реакціях *орто*-алкоксикарбоніл(карбоксі)арендіазоній галогенідів з ненасиченими сполуками циклізуються до похідних ізокумарину при дії основ. Розроблено препаративні методи синтезу заміщених 3,4-дигідроізокумарин-(ізокумарин-, тіоізокумарин-, 1-ізохінолон-)3-карбонових кислот та сполук з новими ансамблями гетероциклів: ізокумаринів з 1,3,4-гіадіазольними, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольними, ізоксазольними, флавоновими фрагментами. Синтезовано низку амідів ізокумаринкарбонових кислот, зроблено прогноз їхньої біологічної активності та оцінку лікоподібності за критеріями Ліпінського з метою подальших досліджень. Запропоновано схему механізму утворення лактонного циклу в реакції Меєрвейна.

Ключові слова: арилування, реакція Меєрвейна, ізокумарини, 3,4-дигідроізокумарини, інтрамолекулярна циклізація.

АННОТАЦИЯ

Туриця В.В. Применение реакций *орто*-алкоксикарбониларендиазоний галогенидов с непредельными соединениями в синтезе изокумаринов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет “Львовская политехника”, Львов, 2010.

Исследованы закономерности купрокаталитического взаимодействия *орто*-алкоксикарбонил(карбоксі)арилдиазоний бромидов и хлоридов с непредельными соединениями (акрилаты, акрилонитрил, акриламид, стиролы, фенилацетилен, метилвинилкетон, 1,1-дизамещенные этилены). Установлено, что реакция может

протекать по двум направлениям: с образованием обычных для реакции Меервейна продуктов бром(хлор)арилрования или производных изокумарина интрамолекулярной циклизацией интермедиатов реакции.

Взаимодействие *орто*-карбоксииарилдiazоний бромидов и хлоридов с непредельными соединениями в условиях реакции Меервейна приводит к образованию продуктов бром- или хлорарилрования. Применение *орто*-алкоксикарбониларилдiazоний хлоридов в данной реакции также приводит к образованию продуктов хлорарилрования. При использовании бромидов *орто*-алкоксиарилдiazониев вместо хлоридов направление реакции зависит от строения субстрата. В случае акрилатов, стиролов, метилвинилкетона, происходит внутримолекулярная циклизация интермедиатов реакции с образованием лактонного цикла 3,4-дигидроизокумаринового цикла. В реакциях бромидов *орто*-алкоксиарилдiazониев с акриловой кислотой, акрилонитрилом, акриламидом и фенилацетиленом образуются продукты бромарилрования.

Предложена схема механизма, объясняющая зависимость двух возможных вариантов протекания реакций (арилрование с интрамолекулярной циклизацией или галогенарилрование) от природы заместителя в *орто*-положении к diaзогруппе, аниона diaзониевой соли (Cl^- или Br^-) и строения непредельного соединения различной устойчивостью интермедиатов – разнолигандных комплексных ионов меди и жирноароматических радикалов. На направление превращений в разнолигандных комплексных ионах влияет сила π -связывания непредельного соединения и центрального иона (меди). π -Комплексы CuCl устойчивее π -комплекс CuBr , поэтому хлорарилрование происходит как внутримолекулярное крипторадикальное взаимодействие с внутрисферным переносом электрона и лиганда (хлорид-иона). В случае бромидов аренидiazония возможен выход жирноароматического радикала из сферы комплекса и последующее взаимодействие радикального центра с пространственно близкой сложноэфирной группой с замыканием изокумаринового кольца.

Разработаны препаративные методы синтеза замещенных 3,4-дигидроизокумарин-(изокумарин-, тиоизокумарин-, 1-изохинолон-)3-карбоновых кислот, 3-арил-3,4-дигидроизокумарин-6-карбоновых кислот, которые можно использовать в качестве реагентов для введения изокумариновых фрагментов в тонком органическом синтезе. Показано, что взаимодействие синтезированных 3-замещенных дигидроизокумаринов с аминами является удобным методом получения 1-изохинолонов.

Разработаны способы получения дикарбоновых кислот 3,4-дигидроизокумаринового ряда, используя диэтиловый эфир итаконовой кислоты в качестве непредельного соединения или diaзониевую соль, полученную из диметил(2-амино)терефталата. Изучены реакции N-ацилирования хлорангидридами этих кислот и показана возможность создания комбинаторных библиотек амидов для скрининга на биологическую активность. Для соединений, соответствующих критериям Липинского, сделан прогноз биологической активности с помощью программы PASS, что позволит облегчить проведение исследований для выявления соединений-лидеров в скрининге на биологическую активность. Получены ранее не

описанные изокумарины с 1,3,4-тиадиазольными, 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тиадиазольными, изоксазольными, хромоновыми фрагментами.

Ключевые слова: арилирование, реакция Меервейна, изокумарины, 3,4-дигидроизокумарины, интрамолекулярная циклизация.

SUMMARY

Turytsya V.V. Utilization of the reactions of *ortho*-alkoxycarbonylarenediazonium halides with unsaturated compounds in the isocoumarins synthesis. – Manuscript. Dissertation for the Candidate of Chemical Sciences degree in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2010.

Reactions of the *ortho*-alkoxycarbonyl(carboxy) arenediazonium bromides(chlorides) with unsaturated compounds under Meerwein arylation conditions has been studied. Two possible pathways of these reactions was found: either formation of usual Meerwein arylation products or intramolecular cyclization with 3,4-dihydroisocoumarin or isocoumarin ring formation. Cyclization with formation of 3,4-dihydroisocoumarins or isocoumarins occurred, when *o*-alkoxycarbonyl arenediazonium bromides were used. In case of *o*-carboxyarenediazonium bromide and *o*-alkoxycarbonylbenzenediazonium chloride acyclic products were obtained.

In summary, a new simple one-step synthesis of 3-substituted 3,4-dihydroisocoumarins and isocoumarins was developed. These compounds were obtained by the reaction of *o*-methoxycarbonyl arenediazonium bromide with unsaturated compounds in the presence of CuBr as a catalyst. The mechanism of lactonization in the Meerwein reaction has been proposed.

The isocoumarins with chromone, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole and isoxazole fragments were synthesized at first time. The methods for synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin-(isocoumarin-, thioisocoumarin-, 1-isoquinolon-)3-carboxylic acids have been elaborated. The library of amides of the corresponding isocoumarincarboxylic acids for the predicted biological activity screening and drug-likeness analysis was built.

Keywords: arylation, Meerwein reaction, isocoumarins, 3,4-dihydroisocoumarins, intramolecular cyclization.