

УДК 547.588.25

Віктор ТУРИЦЯ, Микола ОБУШАК, Василь МАТІЙЧУК

ІЗОКУМАРИНИ. МЕТОДИ СИНТЕЗУ

*Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail obushak@in.lviv.ua*

Розглянуто праці, які стосуються способів одержання похідних ізокумарину та їхніх 3,4-дигідроаналогів. Обговорено синтетичні можливості і практичне застосування різних методів.

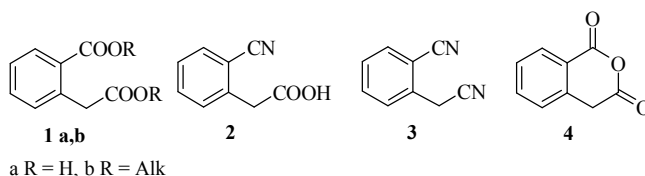
Ключові слова: ізокумарини, 3,4-дигідроізокумарини, синтез.

Ізокумарини та 3,4-дигідроізокумарини – важливий клас органічних сполук, зважаючи на поширеність у природі та широкий спектр біологічної дії речовин цього класу [0, 2]. Ізокумарини також часто є синтетичними попередниками алкалоїдів ізохінолонового ряду [3, 4]. 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 їхніх синтетичних аналогів, з'ясуванню механізмів їхньої біологічної дії. Огляди, присвячені хімії ізокумаринів, опубліковано у 1964 р. [2] та 1997 р. [5].

Аналіз літературних даних засвідчив, що є кілька основних синтетичних підходів до конструювання ізокумаринового скелета. Найпоширеніший з них ґрунтується на використанні похідних гомофталевої кислоти в реакціях конденсації різних типів. У синтетичних схемах застосовують реакції окиснення, дієнового синтезу, металокаталітичні реакції та металоорганічні сполуки як реагенти.

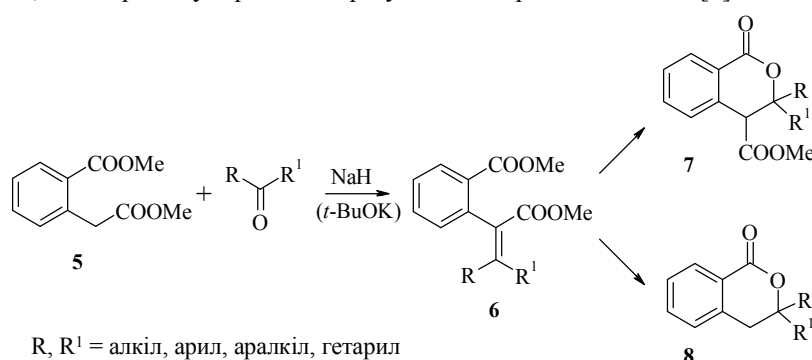
1 Синтез ізокумаринів на основі похідних гомофталевої кислоти

Ми узагальнили синтетичні схеми, які ґрунтуються на використанні гомофталевої кислоти **1 a**, її естерів **1 b**, нітрилів **2, 3**, та ангідриду **4**.



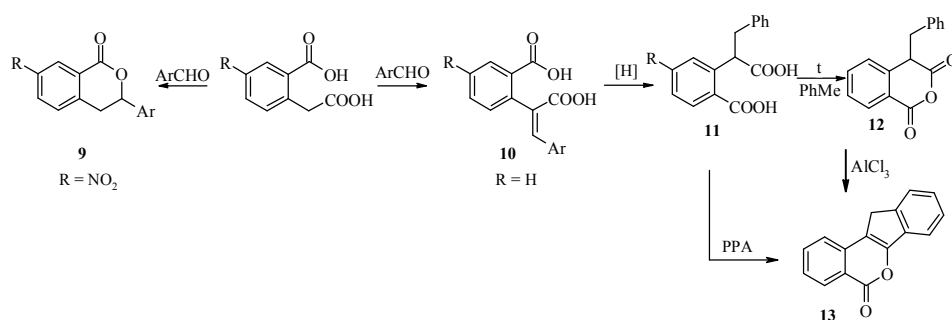
Зазначимо про наявність у структурах **1–4** активної метиленової групи. Це зумовлює можливість конденсацій з карбонільними сполуками.

Диметилгомофталат **5** взаємодіє з альдегідами та кетонами в присутності натрій гідриду або *трет*-бутилату калію (в умовах конденсації Штоббе) з утворенням естерів **6** [2, 6, 7]. Якщо замісники в карбонільній компоненті є різними (наприклад, R = Alk, R¹ = Ar) спостерігають утворення суміші (*E*)- та (*Z*)-**8** з переважанням вмісту (*Z*)-ізомеру [6, 7]. Під час лактонізації стереохімія зберігається. Цей процес проводять обробкою естерів **6** оцтовим ангідридом в оцтовій кислоті в присутності натрій ацетату, або дією мінеральної кислоти. Залежно від циклізуючого агента утворюються 4-метоксикарбоніл-, 4-карбокси-3,4-дигідроізокумарини **7**, або 3-заміщені 3,4-дигідроізокумарини **8** як результат декарбоксілювання [2].



За такою самою схемою в реакцію вступають циклічні кетони.

Цікаві результати наводять автори праці [8]. При конденсації 4-нітрогомофталевої кислоти з ароматичними альдегідами, каталізованій піперидином, отримали єдиний продукт – 3-арил-7-нітро-3,4-дигідроізокумарин **9**, тоді як взаємодія незаміщеної гомофталевої кислоти з альдегідами в тих самих умовах в усіх випадках відбувалася за типом конденсації Штоббе з утворенням ариліденоцтових кислот **10**.

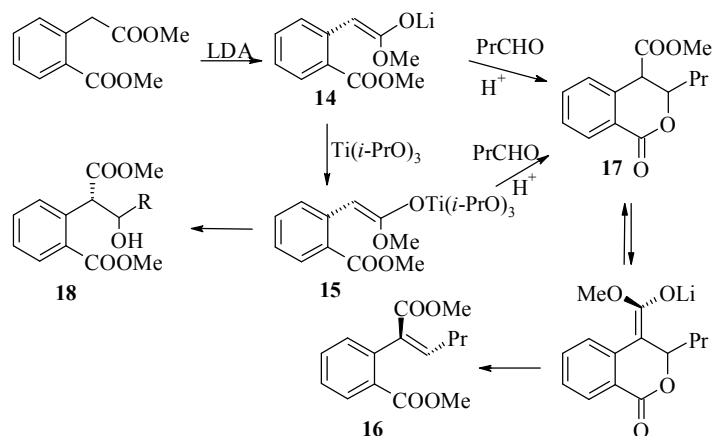


Автори не пояснюють таку селективність реакції. Вочевидь, електроноакцепторність замісника R сприяє лактонізації.

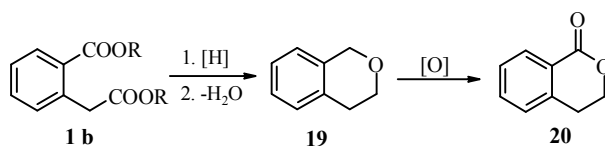
Якщо продукт конденсації гомофталевої кислоти з бензальдегідом **10** (Ar = Ph) відновити в лужному середовищі нікелем Ренея, тоді одержують α -(2-карбоксифеніл)- β -фенілпропіонову кислоту **11**, яку дією поліфосфорної кислоти (PPA) можна перетворити в індено[2,3-*c*]ізокумарин **13** [9]. Якщо ж пропіонову кислоту **11** по-

передньо нагріти в толуолі, то утворений 4-бензилгомофталевий ангідрид **12** можна легко перевести в той же індено[2,3-*c*]ізокумарин **13**, діючи на нього алюміній хлоридом.

У праці [10] використали титанові алкоголяти як конденсуючі агенти. Літєвий енол **14**, одержаний з диметилгомофталату та літїї діізопропіламіну (LDA), конденсували з масляним альдегідом з утворенням продукту **17**. Дією титан(III) триізопропілату на **14** одержали титановий енол **15**, який в аналогічних умовах конденсували з масляним альдегідом. У цьому разі утворювався 3-пропіл-4-метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарин **17**. Утворення продукту **16** відбувається через ізокумарин **17**, який під дією метилату літію, що виділився під час реакції, перетворюється в **16**. Цього не спостерігають у випадку титанового еноляту, який менш основний за літєвий. Утворення продуктів **15**, **17**, або **18** визначається також температурою проведення гідролізу. Пониження температури гідролізу (-30 ... -70°C) забезпечує підвищення виходу ізокумарину **17**.

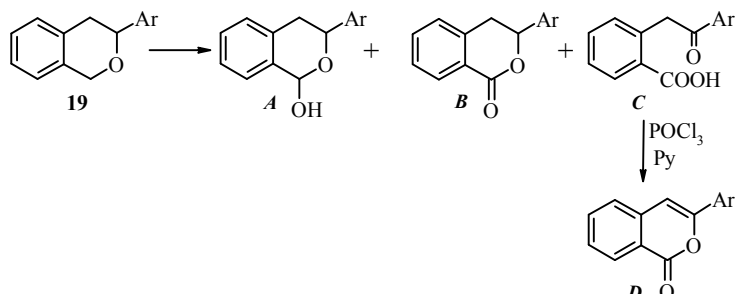


Гомофталеву кислоту використовують також для синтезу 3,4-дигідроізокумаринів через окиснення до ізохроманів **19** [2, 11–13]. Окисниками можуть бути SeO_2 /ксилол, CrO_3 [11], HNO_3 , KMnO_4 /ацетон, O_2 [2], або диметилдіоксиран (DMD) [12, 13].

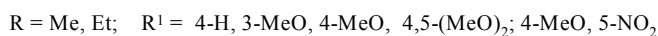
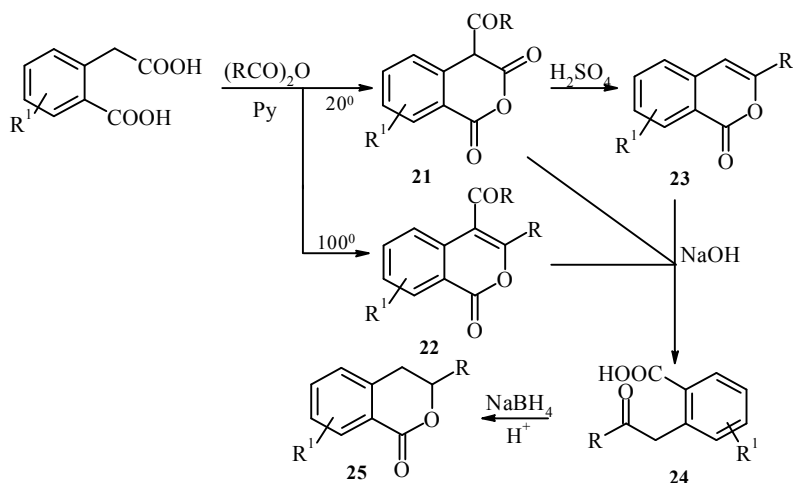


Якщо окисником слугує диметилдіоксиран (DMD), то залежно від його кількості можливе утворення кількох різних продуктів **A–C** [12, 13].

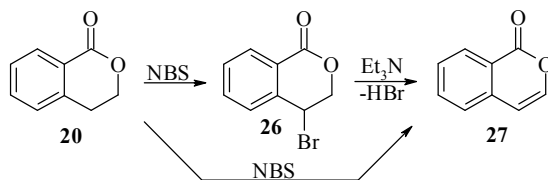
Окиснення 1 екв. DMD призводить до утворення геміацеталу **A**. При використанні 3 екв. DMD утворюється суміш **B** та **C**. На думку авторів [13], відбувається доокиснення початково утвореного **A** до **B** та окиснення **B** до **C**. Сполуки типу **C** можуть бути легко перетворені в ізокумарини **D** дією POCl_3 в піридині.



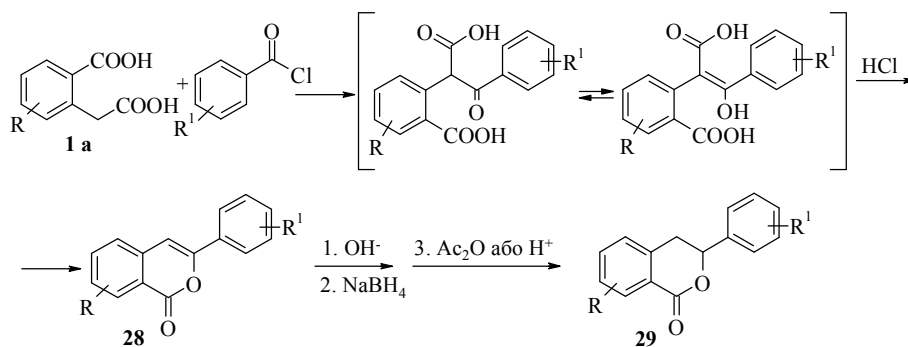
Карбонільними компонентами в подібних синтезах можуть слугувати також естери формиатної та оксалатної кислот [2, 14, 15]. Автори [16, 17] для циклізації естерів гомофталевої та 5-нітрогомофталевої кислот використали PCl₅ в толуені. Гомофталеві кислоти конденсуються також з оцтовим чи пропіоновим ангідридами в присутності піридину [18–21].



Залежно від температури проведення реакції можливе утворення або ацильованого гомофталевого ангідриду **37** (при 20°C), або ізокумарину **22** (при 100°C), які далі можна перетворити у сполуки **23–25**. Перетворення **23** в **25** через відновлення кетону **24** є найпоширенішою процедурою синтезу 3,4-дигідроізокумаринів з відповідних ізокумаринів. Зворотний синтез можна здійснити бромованням 3,4-дигідроізокумарину N-бромосукцинімідом (NBS) в присутності бензоїлпероксиду з наступним дегідробромованням 4-бромо-3,4-дигідроізокумарину **26** дією основи (наприклад, триетиламіном). У цьому разі можливе утворення ізокумарину **27** з 3,4-дигідроаналогів **20** самочинним дегідробромованням [11].



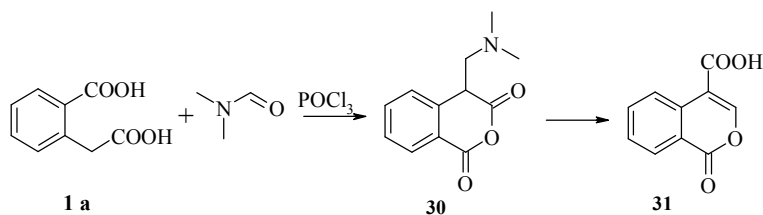
Автори [22, 27] запропонували спосіб побудови скелета 3-арилізокумаринів **43** нагріванням заміщених бензоїлхлоридів з гомофталевими кислотами **3a**. Циклізація каталізується у цьому випадку HCl, що виділяється під час реакції.



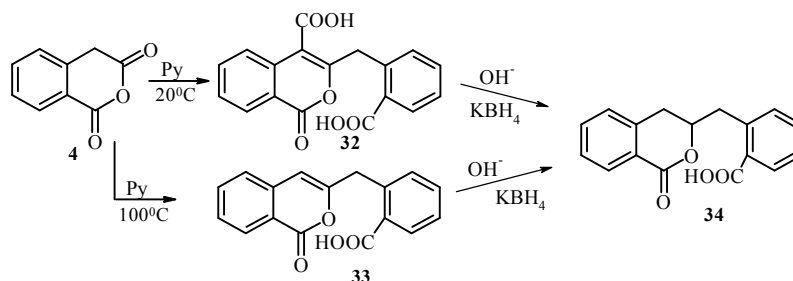
R, R¹ = Alk

Перетворення ізокумаринів **28** в 3,4-дигідроаналоги **29** відбувається за вже описаною схемою: лужним гідролізом розкривають цикл до відповідного кетоестеру типу **24**, який відновлюють до гідроксипохідного (рацемат). Циклізація з утворенням 3,4-дигідроізокумаринів **29** відбувається при обробці цієї сполуки мінеральними кислотами або оцтовим ангідридом.

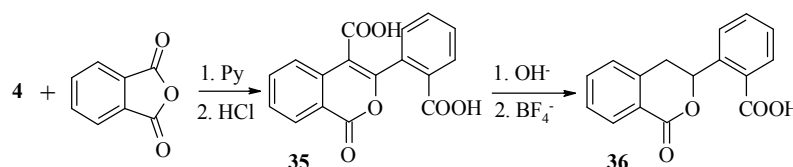
Варто зазначити, що гомофталевий ангідрид досить часто утворюється при одержанні ізокумаринів [28].



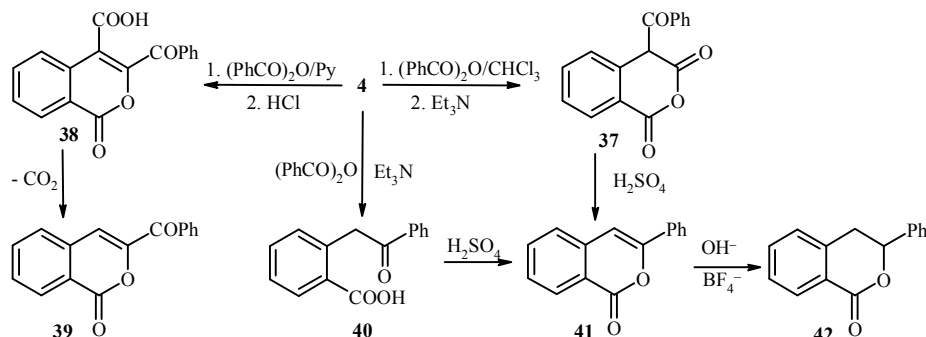
Він досить зручний напівпродукт у синтезі ізокумаринів. Наприклад, у працях [29] описано самоконденсацію гомофталевому ангідриду **4** з утворенням в різних умовах ізокумаринів **32–34**.



Автори [30] наводять схему конденсації **4** з фталевим ангідридом, одержавши 3-(2-карбоксіфеніл)ізокумарини **35**, **36**.

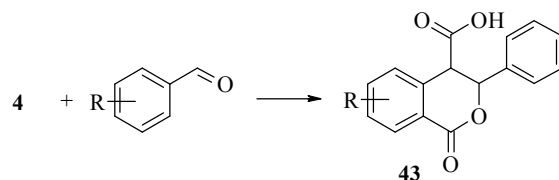


Цікавою є взаємодія **4** з бензойним ангідридом, яка залежно від умов може відбуватися за різними напрямками [31]:

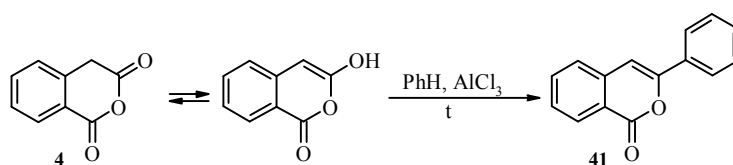


Якщо конденсуючою системою є триетиламін – хлороформ, то одержують 4-бензоїлгомофталевий ангідрид **37**. У разі використання піридину утворюється 3-бензоїлізокумарин-4-карбонова кислота **38**, яка декарбоксілюється до 3-бензоїлізокумарину **39**. При заміні піридину триетиламіном одержують 2-карбоксібензилфенілкетон **40**, який легко циклізується до 3-фенілізокумарину **41**. Його за вже відомою схемою перетворюють в 3,4-дигідроаналог **42**.

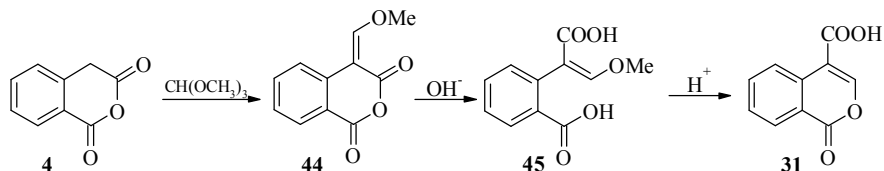
Гомофталевий ангідрид **4** реагує з ароматичними альдегідами за типом конденсації Пекіна [32] з утворенням 3-феніл-4-карбокси-3,4-дигідроізокумарину **43**.



Крім конденсацій, гомофталевий ангідрид **4** також легко вступає в реакції ацилювання за Фріделем-Крафтсом [33]. Цілком імовірно видається припущення, що в такій взаємодії бере участь енольна форма **4**

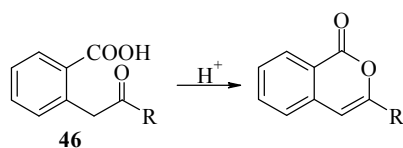


Ангідрид **4** реагує з триметоксиметаном в оцтовому ангідриді, даючи 4-метоксиметиленгомофталевий ангідрид **44**, який у разі обробки спиртовим лугом розкриває цикл з утворенням **45**. При додаванні до сполуки **45** мінеральної кислоти одержують ізокумарин-4-карбонову кислоту **31** разом з невеликими кількостями продукту її декарбосилування **27** [34–36].

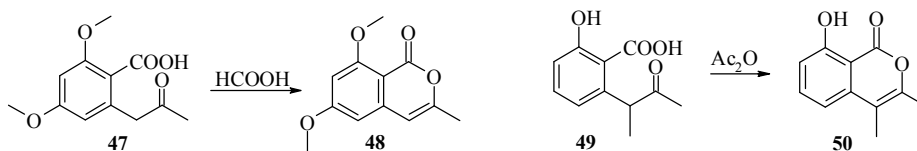


2 Циклізації 2-карбоксибензилкетонів

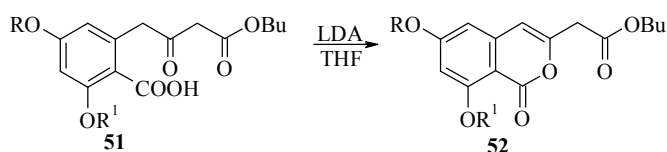
2-Карбоксибензилкетони **46** здатні під дією різних реагентів або спонтанно циклізуватися з утворенням 3-заміщених ізокумаринів.



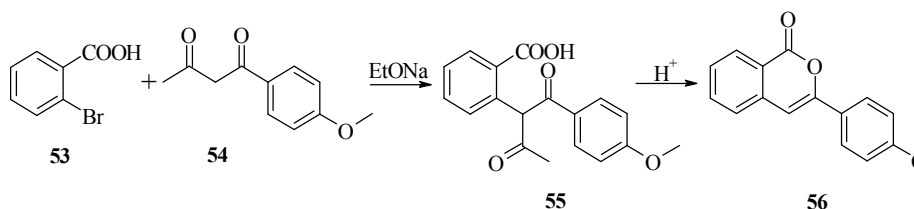
Як циклізуючі агенти найчастіше використовують мінеральні кислоти. Автори [37] для циклізації **46** ($R = Ph$) до 3-фенілізокумарину використали тіонілхлорид. Кислоти Льюїса і мурашина кислота також можуть слугувати циклізуючими агентами [38]. Наприклад,



Добрим циклізуючим агентом для **49** є оцтовий ангідрид в суміші з натрій ацетатом [39] та літій діізопропіламін (LDA) в тетрагідрофурані [40]:

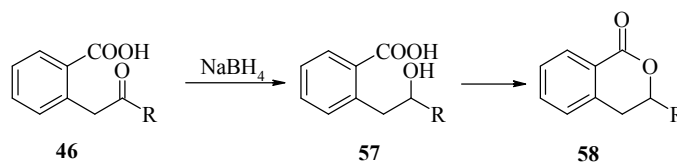


Ще один метод, який охоплює утворення 2-карбоксібензилкетонів, полягає у взаємодії *орто*-бромобензойної кислоти **53** з дикарбонільними сполуками **54** в присутності етилату натрію [2].

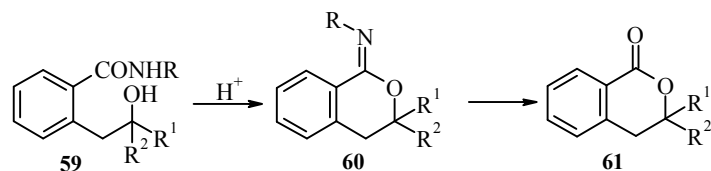


Ациклічний продукт **55** під дією мінеральної кислоти легко перетворюється в 3-(4-метоксифеніл)ізокумарин **56**. Автори [41] для синтезу продукту арилювання **55** використали каталіз купрум(I) бромідом ув присутності натрій гідриду. В деяких випадках були виділені відразу 4-ацилзаміщені ізокумарини типу **56**.

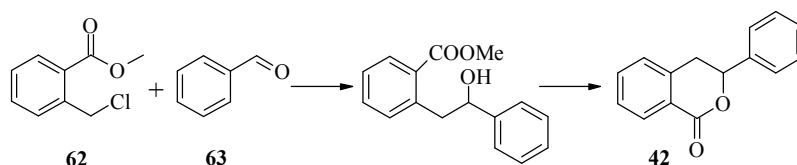
Якщо кетогрупу сполуки **46** відновити до спиртової (**57**), то внутрішньомолекулярною естерифікацією легко синтезувати заміщені 3,4-дигідроізокумарини **58** [2]. Таким способом авторам [42] вдалося синтезувати (R)-7-бутил-6,8-дигідрокси-3-пентил-3,4-дигідроізокумарин, використовуючи VBr_3 для циклізації.



Схожий підхід використано у працях [43, 44]. δ -Гідроксиаміди **59** в умовах кислотного каталізу (сульфатна або хлоридна кислоти), утворюють іміни **60**, які гідролізують до 3,4-дигідроізокумаринів **61** в кислому [44] або лужному [43] середовищах, чи при нагріванні в ксилолі [44].

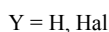
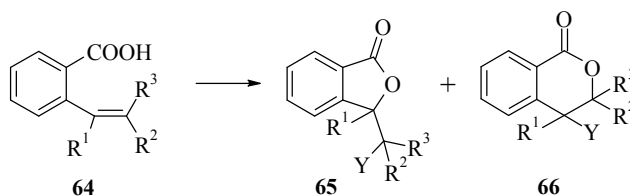


Сполуки типу **57**, які далі циклізують до 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів **42**, можна одержати також взаємодією сполук **62** з ароматичними альдегідами за типом реакції Реформатського [45]. 3-Арил-3,4-дигідроізокумарини **42** можна також одержати за допомогою радикального каталізатора тітаноцен (III) хлориду (Cp_2TiCl) [46, 47].



3 Циклізації 2-вінілбензойних кислот

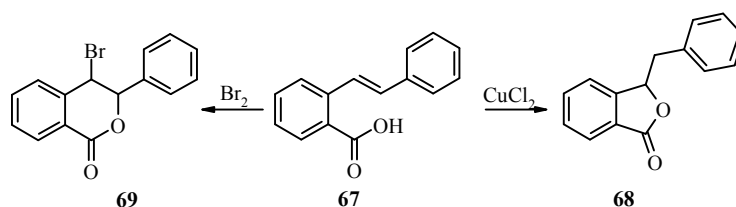
2-Вінілбензойні кислоти **64** під дією концентрованих мінеральних кислот, пероксидних сполук або в реакціях галолактонізації, утворюють або γ -лактони (фталіди) **65**, або δ -лактони (ізокумарини) **66**.



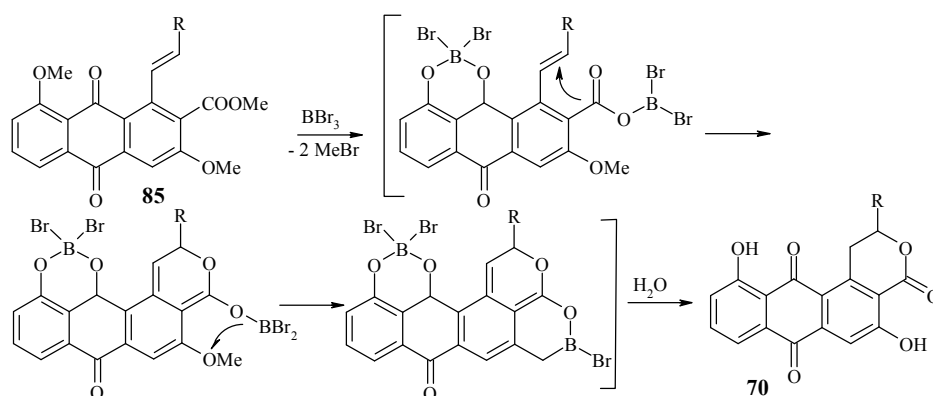
Утворення певного лактону, або їхньої суміші, визначається стеричними та електронними факторами [2]. Напрямок лактонізації визначається розташуванням центру з найменшою електронною густиною.

Циклізуючими агентами можуть бути сульфатна кислота, хлор у хлороформі (тетрахлоровуглеці або воді), бром у хлороформі або оцтовій кислоті, пероксифталева кислота, пероксибензойна кислота з/без трихлороцтової кислоти, пероксимурашина чи пероксиоцтова кислоти [48]. Конфігурація (*цис*- або *транс*-) вихідних вінілбензойних кислот зберігається і в лактонах.

Цікаві результати одержали автори [49] при вивченні лактонізації 2-карбоксистильбену **67**. При використанні хлориду купруму(II) відбувається регіоселективне утворення п'ятичленного лактону **68**, тоді як при бромолактонізації з використанням NBS або анодного окиснення утворюється тільки шестичленний лактон **69**.



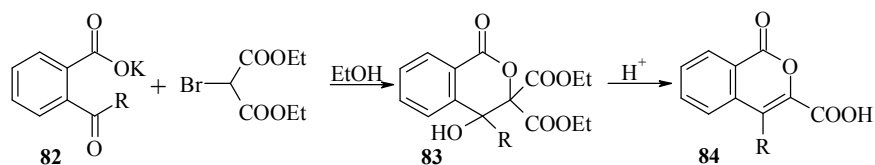
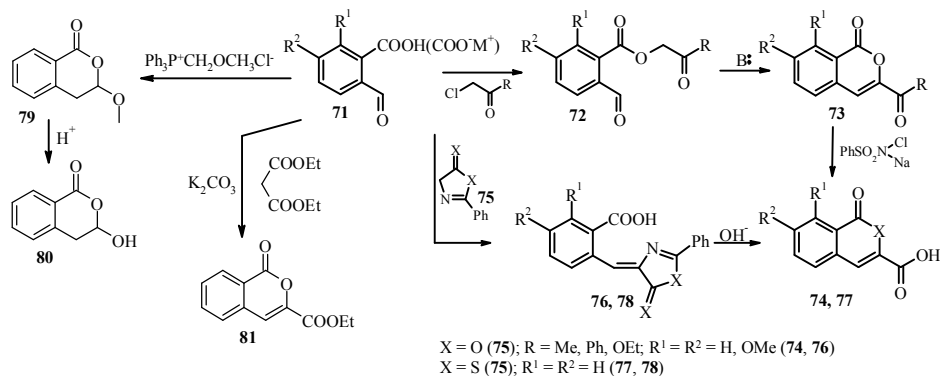
Автори [50] для побудови ізокумаринового кільця в поліциклічній молекулі використали інтрамолекулярне деметилування за допомогою BBr_3 :



4 Циклізації 2-формілбензойних кислот

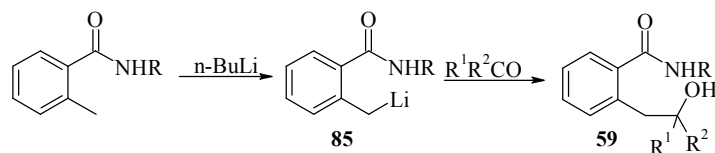
Ще один тип 1,2-дизамішених аренів, які є зручними реагентами для синтезу похідних ізокумарину, – 2-формілбензойні кислоти **71**. При взаємодії калієвих або натрієвих солей цих кислот з α -галогенкетонами утворюються естери **72**, які під дією піперидину [51] або натрію в ксилолі [33] легко можуть бути переведені в 3-ацетилзаміщені ізокумарини **73**. Автори [51] провели окиснення **73** ($R^1 = R^2 = OMe$) до відповідної ізокумарин-3-карбонової кислоти **74** ($R^1 = R^2 = OMe$) дією хлораміну Б як м'якого окисника. Описаний також інший шлях формування ізокумаринового циклу, використовуюючи з формілбензоат **71**. При конденсації цих сполук з 2-фенілоксазол-5-оном **75** в етиловому спирті утворюються бензиліден-оксазоли **76**, які в умовах жорсткого лужного гідролізу внаслідок рециклізації дають ізокумарин-3-карбонову кислоту **74** [2].

При взаємодії 2-формілбензойної кислоти **71** з роданіном утворюється відповідний бензиліденроданін **77**, який при гідролізі в лужному середовищі рециклізується з утворенням 2-тіоізокумарин-3-карбонової кислоти **78** [2]. Цікавим є варіант циклізації *орто*-формілбензойних кислот з використанням реактиву Віттіга в присутності *трет*-бутилату калію [52, 53]. Конденсацією **71** з малоновим естером у метилетилкетоні одержали 3-алкоксикарбонілізокумарин **81** [54]. Модифікувавши цей метод, проводили конденсацію **82** з бромомалоновим естером в етанолі й одержували 4-R-3-карбоксиізокумарини **84** [55, 56].

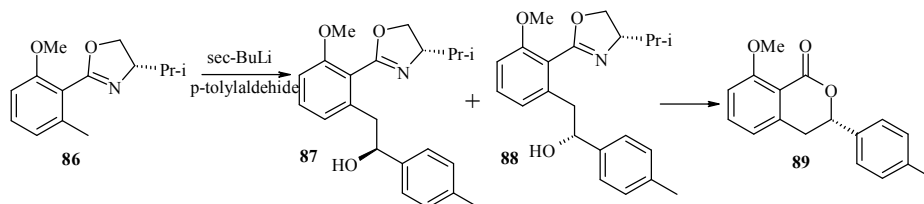


5 Металокомплексний каталіз і металоорганічні реагенти у синтезі ізокумаринів

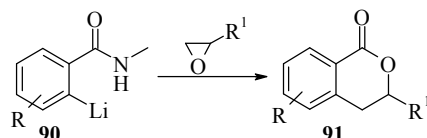
Використання металоорганічних реагентів є досить зручним методом синтезу ациклічних попередників для конструювання ізокумаринового кільця. У [44, 57, 58] використано літійорганічні реагенти для одержання таких сполук. Діючи на амід *орто*-толуїлкарбонової кислоти *n*-бутиллітієм або LDA, синтезували інтермедіат **85**, який при взаємодії з альдегідами та кетонами легко перетворюється в β -гідроксиаміди **59**.



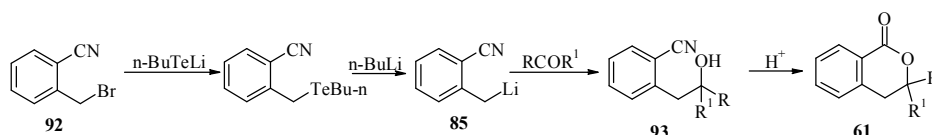
Як приховану форму аміду *орто*-толуїлкарбонової кислоти можна розглядати оксазолінове похідне **86** [59–62]. Водночас автори [63] показали, що можна використовувати в реакції *орто*-літіювання карбонових кислот.



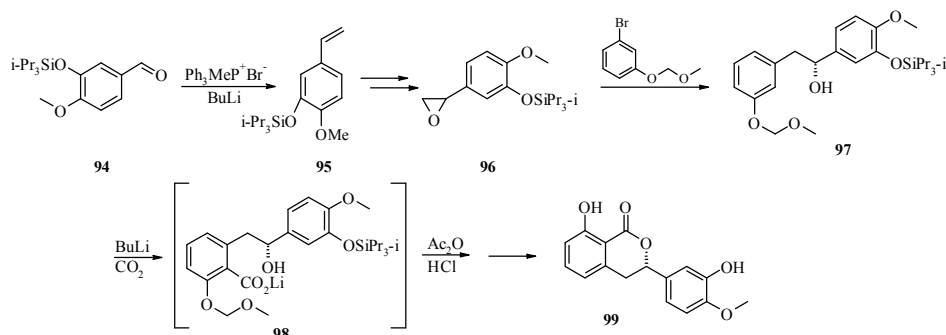
Аміди **90** легко взаємодіють з гомологами оксирану з утворенням 3-заміщених 3,4-дигідроізокумаринів **91** [64, 65].



Використовуючи α -бром-*o*-толуїтрил **92** послідовною дією *n*-BuTeLi в ТГФ та *n*-BuLi одержали реагент **104**, з якого і синтезували сполуку **93** [66]. Цей нітрил, як і аналогічний амід **59**, при кислотному гідролізі циклізується до ізокумарину **61**.



У праці [67] вперше описано асиметричний синтез природних 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів, зокрема 3-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-8-гідрокси-3,4-дигідроізокумарину (філодальцину) **99** з широким застосуванням металоорганічних реагентів:

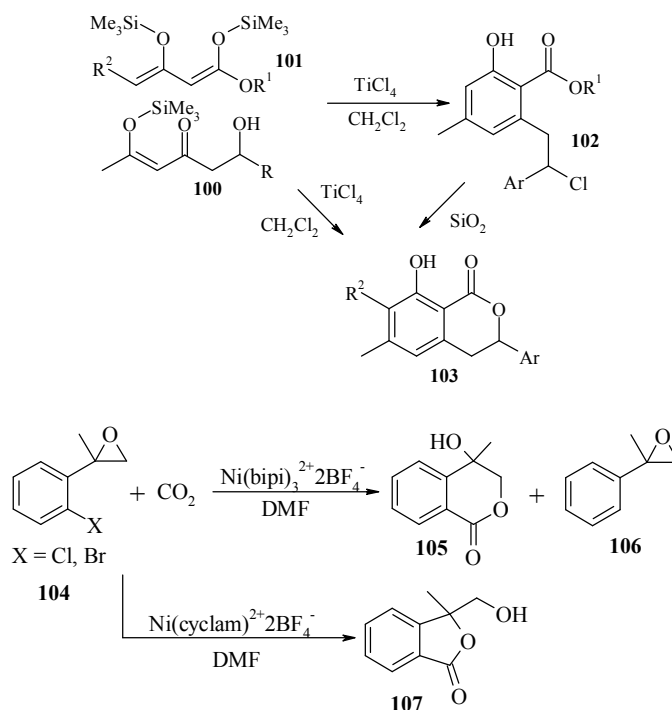


Автори праці [68] вивчали регіоселективну доміно-реакцію [3+3]-циклізації 1-арил-1-гідрокси-5-силілокси-4-ен-3-ону **100** з 1,3-біс(силіленоловим етером) **101**, легкодоступним з метилацетоацетату, в якій утворювався 6-(2-феніл-2-хлоретил)-саліцилат **102**, що легко трансформується в 3-феніл-3,4-дигідроізокумарин **103**. Його утворення пояснюється кислотним гідролізом хлориду з наступною лактонізацією.

Хоча металоорганічні реагенти є ефективними в синтезі ізокумаринів, проте застосування спеціальних умов (низькі температури, висока чистота розчинників тощо) спричиняє певні ускладнення.

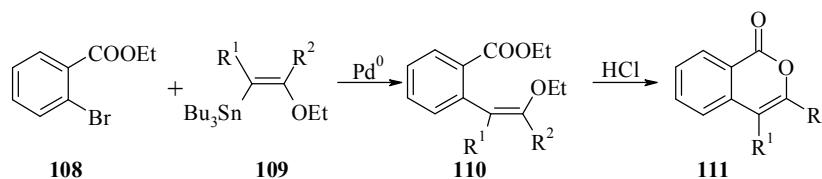
Поширений метод синтезу ізокумаринів з використанням комплексів перехідних металів. Для побудови ізокумаринового циклу використали електрохімічне карбоксилування 2-галогенофенілоксидів **107** за допомогою нікельорганічних каталізаторів: нікель (1,4,8,11-тетраазаціклотетрадекан) дитетрафлуороборату

(Ni(cyclam) $_2^{2+}$ BF $_4^-$) або нікель (2,2'-біпіридин) дитетрафлуороборату (Ni(bipi) $_3^{2+}$ ·2BF $_4^-$) [69].



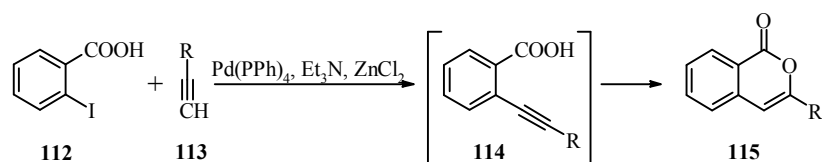
Регіонаправленість реакції залежить від природи каталізатора.

Поширеними у хімії ізокумаринів є Pd-каталітичні реакції [70, 71]. Ізокумаринове (або ізохінолонове) кільце формується при паладій-каталітичному арилюванні алкенів (наприклад, етил 2-етоксиакрилату) 2-галогенобензоатами (або 2-галогенобензонітрилами) [72, 73]. Паладій-каталітичним арилюванням вінілстанатів **109** етил(*ortho*-бром)бензоатом **108** одержали сполуки **110**, які при обробці концентрованою HCl циклізуються до 3,4-дизаміщених ізокумаринів **111** [74].

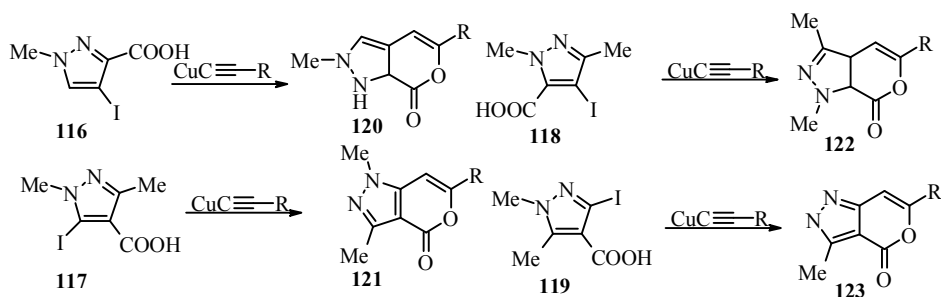


Інші варіанти застосування паладій-каталітичних реакцій арилювання у синтезі ізокумаринів: взаємодія 2-галогенобензоатів з термінальними алкінами з наступною циклізацією [75]; взаємодія 2-(2',2'-дибромовініл)бензоатів та органостанатів (процес охоплює реакцію Стіллі з наступним анелюванням) [76]; крос-сполучення *ortho*-йодобензойних кислот **112** та термінальних алкінів **113** [71, 77, 78] у присут-

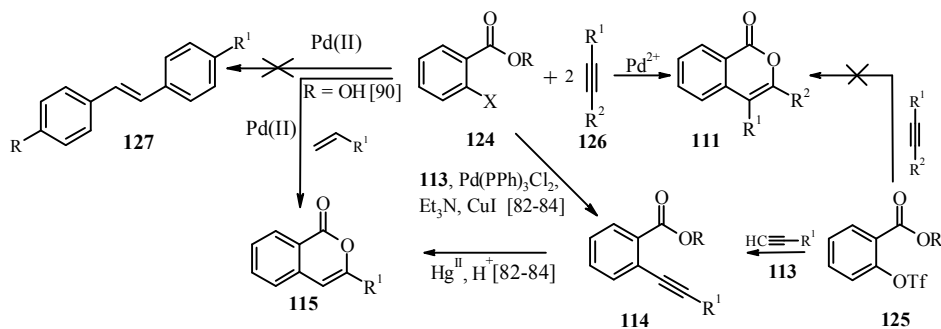
ності ZnCl_2 . Він потрібен у реакційному середовищі для селективного утворення шестичленного ізокумаринового кільця **115** з інтермедиату – *орто*-алкінілбензоату **114**:



орто-Йодопіразолкарбонові кислоти **116–119**, взаємодіючи з термінальними ацетиленами в умовах крос-сполучення за Кастор [79], утворюють сполуки **120–123**, які можна розглядати як гетероаналоги ізокумаринів.



При паладій-каталітичній взаємодії *орто*-йод-, *орто*-бром-, **135** та *орто*-трифлатбензойних кислот **136** з інтернальними та термінальними алкінами **137** також одержують ізокумарини [80, 81].



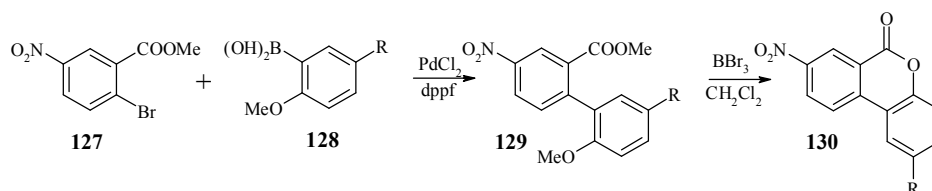
Цікаво, що *орто*-трифлатбензоати **125** з інтернальними алкінами **126** не взаємодіють. Натомість, у реакції з термінальними алкінами **113** з високими виходами утворюються 3-заміщені ізокумарини **115**. В [82–84] використано солі ртуті(II) як циклізуючий агент для 2-алкінілбензоатів, одержаних паладій-каталітичною взаємодією термінальних алкінів **113** з *орто*-бромбензоатами **124**:

Автори праць [85, 86] ділши висновку, що будь-який електрофіл здатний каталізувати циклізацію алкінілбензоатів чи відповідних кислот з утворенням ізокумаринів. Взаємодія 2-йодобензойних кислот з вінілсиланами в паладій-каталітичних

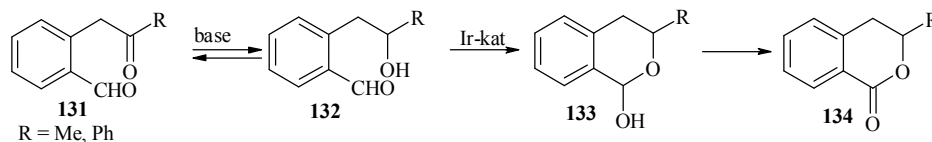
умовах приводить до *орто*-стирилбензойної кислоти, яка через паладій-каталітичну реакцію утворює ізокумарин [87]. Описана циклізація *орто*-алкенілбензойних кислот у присутності паладієвого каталізатора та бензохінону, що приводить до 3-заміщених ізокумаринів з високими виходами [88]. При паладій-каталізованій циклізації 2-алілбензойних кислот також утворюються 3-заміщені ізокумарини з високими виходами [89]. Автори праці [90], вивчаючи Pd-каталітичне декарбоксілювання ароматичних кислот в реакції з ненасиченими сполуками, виявили, що в деяких випадках замість декарбоксілювання з утворенням стильбенів **127**, відбувається циклізація.

Паладій-каталітична реакція карбонілювання–циклізації, де $\text{Mo}(\text{CO})_6$ слугує джерелом CO, відбувається під час опромінення 2-(2-бромофеніл)етанолу [91]. У цьому разі утворюється сполука **27**.

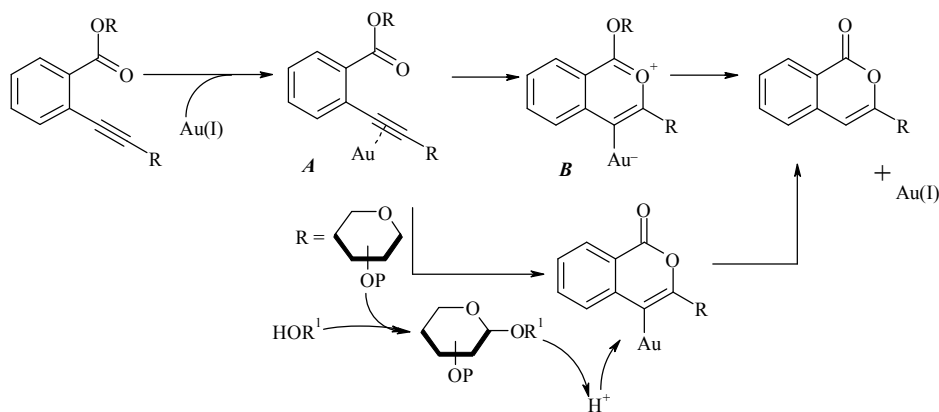
Арилювання за Сузукі використали у синтезі бензо[с]хромен-6-онів **130**, які є водночас кумаринами й ізокумаринами [92]:



Кето альдегіди **131** при дії іридієвого каталізатора циклізуються до 3,4-дигідроізокумаринів **134** у присутності основ [93]:



Під час вивчення транс-естерифікації естерів *орто*-алкінілбензойних кислот у присутності золотого каталізатора виявили утворення похідних ізокумарину [94, 95].

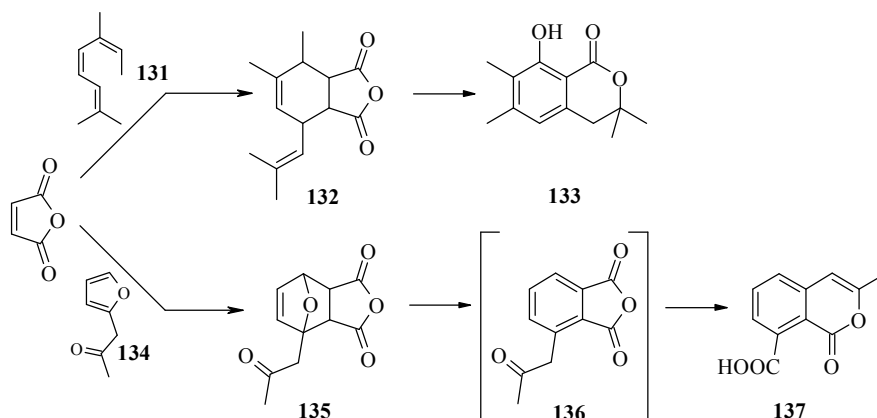


Координація потрійного зв'язку з золотим каталізатором підсилює електрофільність алкіну, а наступна нуклеофільна атака карбонільного атома кисню на електронодефіцитний алкін дає інтермедіат **B**. Утворення ізокумарину може відбуватися через гідроліз інтермедіату **B** з малими кількостями води, які можуть бути в реакційному середовищі. Або ж, як зазначають [95], протонування зв'язку Au–C і регенерація Au(I) відбувається за участю гликозидного залишку.

6 Використання реакції Дільса-Альдера для побудови ізокумаринового циклу

Зручним методом синтезу реагентів, які далі трансформуються в похідні ізокумарину, є реакція [4+2] циклоприєднання за Дільсом-Альдером. Цю реакцію особливо часто застосовують тоді, коли треба відтворити структуру природних ізокумаринів [96].

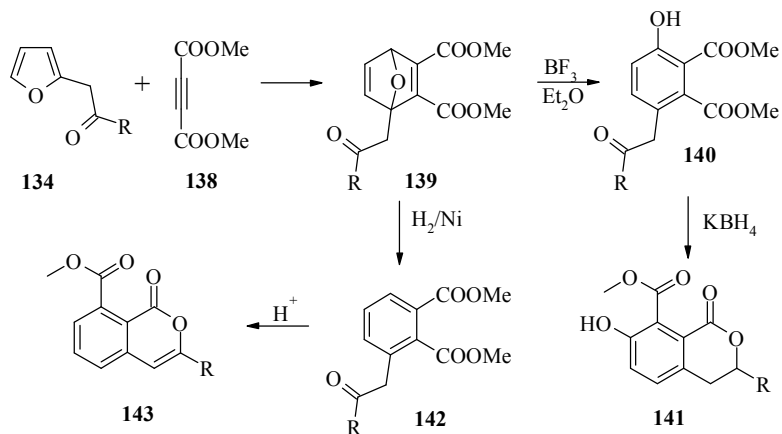
Малеїновий ангідрид, взаємодіючи з алоцименом **131**, утворює ангідрид **132**. Послідовною дією на цю сполуку N-бромсукцинімідом та калієм в гліколі при 180°C отримують 3,3,6,7-тетраметил-8-гідрокси-3,4-дигідроізокумарин **133** [2].



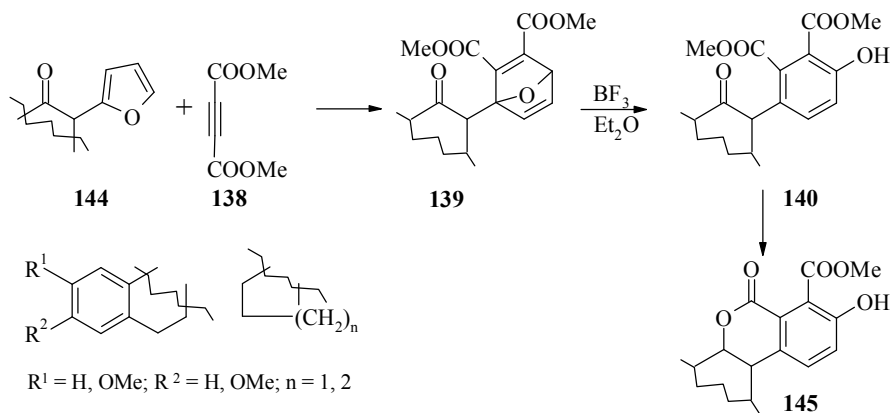
Дієновим компонентом у такій реакції може слугувати 2-ацетонілфуран **134** [97]. Адукт **135** під час обробки 70% хлорною кислотою в оцтовому ангідриді з виходом 84% перетворюється в 3-метил-8-карбоксиізокумарин **137** внаслідок ароматизації шестичленного кільця адукту **135** з наступною рециклізацією проміжного 3-ацетонілфталевого ангідриду **136**.

Дієнофілом може також бути диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти **138** [98, 99].

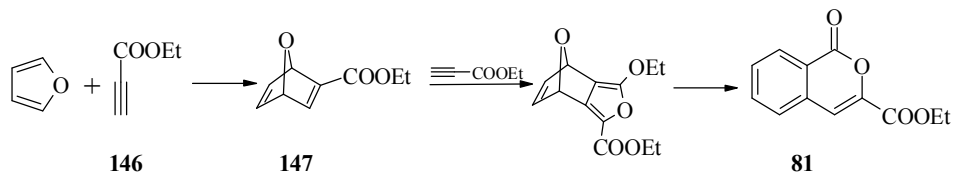
Адукт **139** легко ароматизується. У цьому разі можливе утворення різних продуктів. Обробкою **139** ефіратом трифториду бору отримують гідроксикетон **140**, який далі під дією калій борогідриду переходить в 3-R-7-гідрокси-8-метоксикарбоніл-3,4-дигідроізокумарин **141**. Часткове відновлення **139** воднем над нікелем і подальша обробка продукту відновлення мінеральною кислотою призводить до утворення 3-R-8-метоксикарбонілізокумарину **143**, через кетон **142**, який окремо не виділяли.



Використовуючи 2-заміщені фурані **144** в реакції зі **138** можна за аналогічною схемою одержати поліциклічні конденсовані ізокумариновмісні сполуки **145** [98, 99].

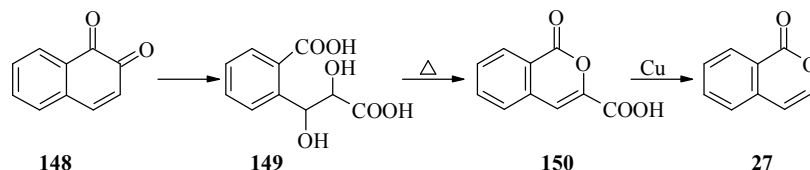


Цікаво відбувається взаємодія фуранів, як дієвої компоненти, з естером пропаргілової кислоти **146**. Спочатку утворюється аддукт **147**, який далі реагує з другою молекулою естеру, утворюючи в результаті перегрупування ізокумарини **81** [100, 101]

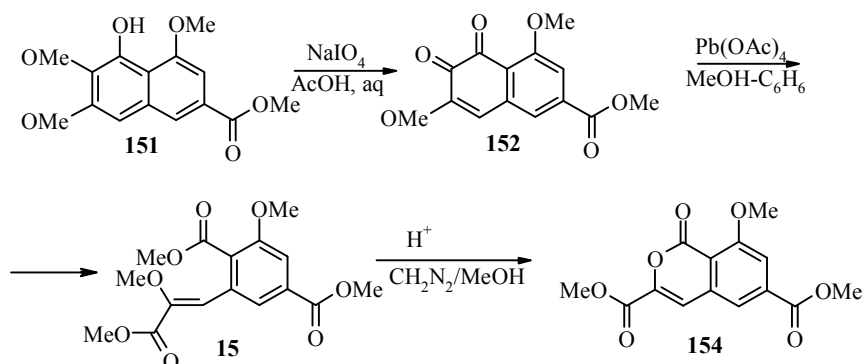


7 Інші методи синтезу похідних ізокумарину

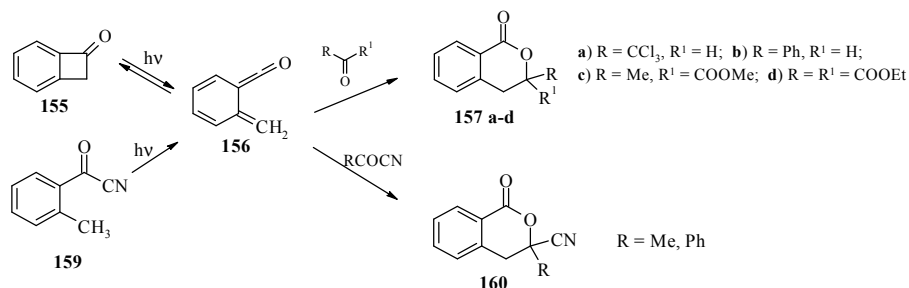
Ізокумарини можна синтезувати окисненням 1,2-нафтохінону **148** [33]. Одержана *орто*-карбоксіфенілгліцерінова кислота **149** переводиться в ізокумарин-3-карбонову кислоту **150** нагріванням при 225–230°C, або при 120–125°C у присутності HCl, або при 160–165°C в запаяній ампулі.



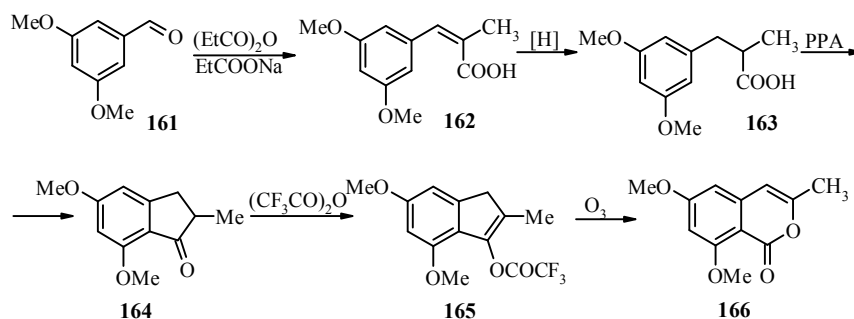
Зазначають, що загальний вихід ізокумарину **27**, одержаного декарбоксілюванням ізокумарин-3-карбонової кислоти, в розрахунку на 1,2-нафтохінон становить лише 12%. Інша причина, через яку цю реакцію використовують обмежено, полягає у важкодоступності 1,2-нафтохінонів типу **148**. Це видно і з [102], де описано синтез антибіотика терморубіну, що містить ізокумариновий фрагмент. Найскладніше було одержати напівпродукт **154**, оскільки нафтол **151** синтезували за 12 стадій [103].



Досліджено термічне [4+2]-циклопрیدнання до альдегідів [104] або до ціанокетонів [3, 105] вінілкетену **156**, одержаного ізомеризацією бензоциклобутенону **155** [104] або при опроміненні з 2-*орто*-толілціанокетону **158** [3, 105]. Кете **156** взаємодіє з карбонільними сполуками в запаяній ампулі при 160°C, утворюючи з виходами 60–90% похідні ізокумарину **157 a–d** [104], або 3-ціано-3-*R*-заміщені ізокумарини **160** [3, 105]

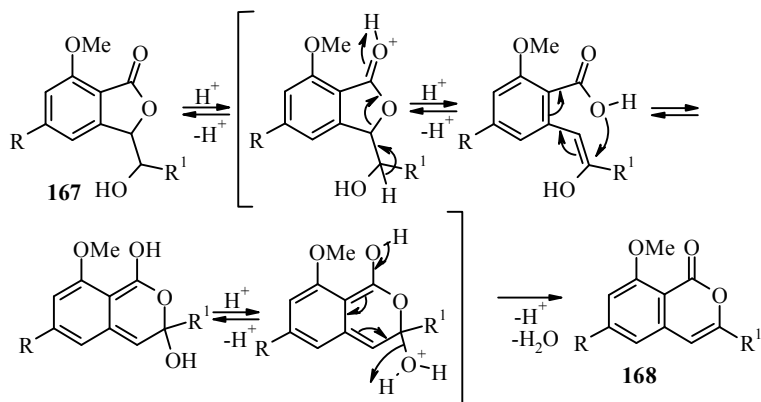


Запропоновано схему синтезу похідних ізокумарину, де лактонний цикл формується під дією озону [106]:

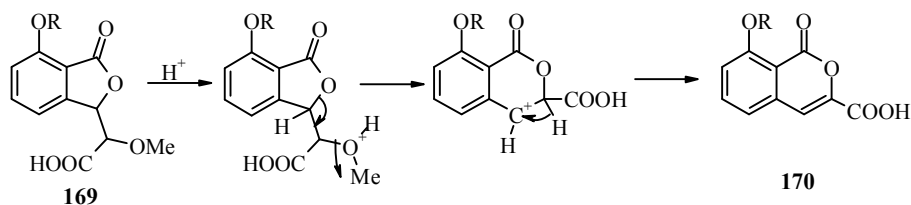


Конденсацією Перкіна альдегіду **161** з пропіоновим ангідридом одержали заміщену коричну кислоту **162**, яку відновили гідруванням над Pd/C до фенілпропіонової кислоти **163**. Цю кислоту циклізували поліфосфорною кислотою до інданону **164**, з якого через трифлатне похідне **165** синтезували ізокумарин **166**.

Розроблено метод синтезу 3-алкіліденфталідів з гідроксифталідів **178** в умовах кислотного гідролізу [107]. При кип'ятінні гідроксифталідів **167** з TsOH в толуолі, замість очікуваних алкіліденфталідів одержали похідні ізокумарину **168**.

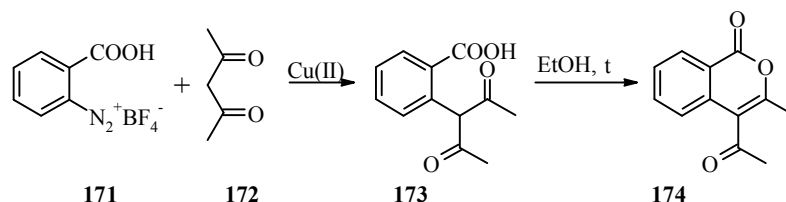


Подібно відбувається перетворення фталідів **169** під дією HBr з утворенням ізокумаринів **170** [2, 108].

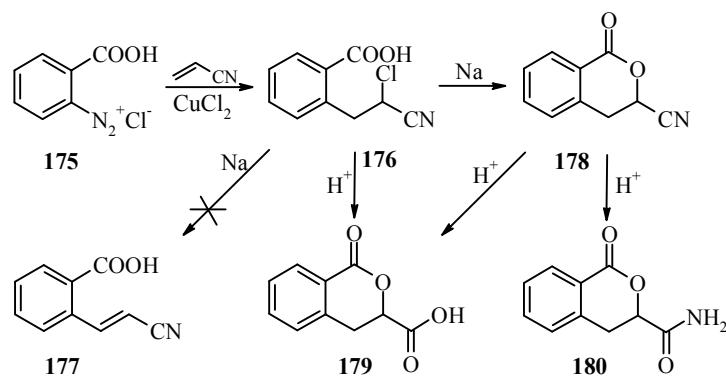


Описано кілька синтезів ізокумаринів з використанням діазонієвих солей, одержаних з антранілової кислоти.

Реакцією тетрафторборату 2-карбоксибензодіазонію **171** з ацетил ацетоном **172** в присутності солей купруму(II) одержали дике тон **173**, який при кип'ятінні в спирті дав 4-ацетил-3-метилізокумарин **174** [109]:



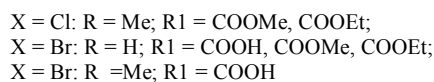
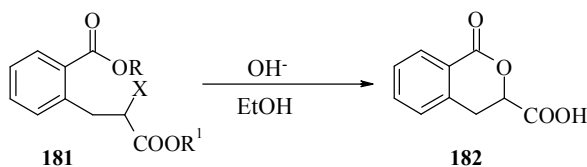
В [110] для синтезу 3,4-дигідроізокумаринів **179**, **180** використали продукт хлорарилування акрилонітрилу за Меєрвейном **176**.



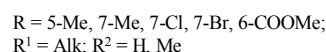
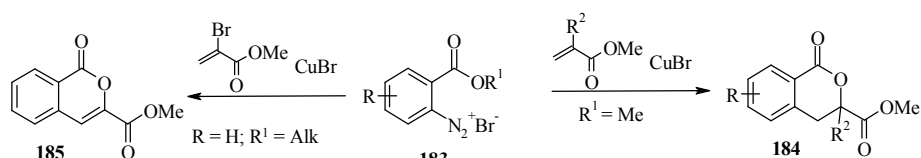
При нагріванні **176** з натрієм у неполярному розчиннику (бензол) не відбувається відщеплення молекули HCl від α - та β -атомів карбону, з утворенням нітрилу коричної кислоти **177**, а замикається лактоновий цикл і утворюється нітрил 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти **178**, з якого одержали кислоту **179**. Лактоновий цикл утворювався також при нагріванні нітрилу **180** з водно-спиртовими розчинами лугів або з 20 % хлоридною кислотою. У першому випадку нітрильна функція зберігається в ізокумарині **178**, а при використанні кислоти відбувається лактонізація з одночасним омиленням нітрильної групи. Під час обробки нітрилу

178 концентрованою H_2SO_4 при 15°C відбувається омилення нітрильної групи до кислотної **179** або до амідної **180**.

У праці [111] також описано двостадійний синтез етил 3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилату, використовуючи арилювання етилакрилату *o*-алкоксикарбоніл тетрафтороборатом бензолдіазонію та ферум(II) сульфат як каталізатор. Похідні 3,4-дигідроізокумарину **182** отримують циклізацією продуктів галогенарилування *ortho*-алкоксикарбоніл(карбокси)бензендіазоній галогенідами акрилатів **181** [112, 113].



Недавно розроблено одностадійний метод синтезу похідних 3,4-дигідроізокумарину **184**, які утворюються внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації інтермедіатів при арилюванні ненасичених сполук *ortho*-алкоксикарбонілларендіазоній бромідами **183** [113–116]. Використовуючи 2-бромакрилати, аналогічно синтезовано ізокумарин **185** [117].



Отже, як бачимо з наведеного огляду, більшість традиційних методів конструювання ізокумаринового скелета є багастадійними. Натомість запропонований недавно підхід до одержання 3,4-дигідроізокумаринів та ізокумаринів (**183**→**184**, **185**) зручний і перспективний, оскільки дає змогу одержувати ці сполуки з різноманітними функційними групами і використовувати їх як реагенти у тонкому органічному синтезі чи в комбінаторній хімії. Згадаємо також про одностадійність цих синтезів та використання доступних вихідних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hill R.A. Naturally occurring isocoumarins // *Forsch. Chem. Naturst.* – 1986. – Vol. 49. – P. 1-78.
2. Barry R.D. Isocoumarins. Development since 1950 // *Chem. Rev.* – 1964. – Vol. 64. – P. 229-260.

3. Глушков В.А., Шкляев Ю.В. Синтез 1-(2H)изохиноллонов // Химия гетероцикл. соед. – 2001. – С. 723-747.
4. Yamaguchi S., Uchiuzoh Y., Sanada K. The Synthesis of Benzofuroquinolines. IX. A benzofuroisocoumarin and a Benzofuroisocoumarin // J. Heterocycl. Chem. – 1995. – Vol. 32. – P. 419-423.
5. Napolitano E. The synthesis of isocoumarins over the last decade. A review // Org. Prep. Proc. Int. – 1997. – Vol. 29 – P.631-664.
6. El-Rayyes N.R., Ali A.H.A. The Stobbe condensation with dimethyl homophthalate. Part I // J. Prakt. Chem. – 1975 – Bd. 317. – S. 1040-1048.
7. El-Rayyes N.R., Ali A.H.A. The Stobbe Condensation with Dimethyl Homophthalate. II. // J. Heterocycl. Chem. – 1976. – Vol. 13, № 1. – P. 83-88.
8. Barry R.D., Balding R.A. Synthesis of 3-aryl-7-nitro-3,4-dihydroisocoumarins from 4-nitrohomopgtgalic acid // J. Heterocycl. Chem. – 1972. Vol. 9. – P. 1255-1257.
9. Wawzonek S., Hansen G.H. Indeno[2,3-c]isocoumarin // J. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40. – P. 2974-2975.
10. Касаткин А.И., Бикиемиров П.Х., Толстиков Г.А., Суманмуратова В.Р. Реакции титановых производных некоторых СН кислот с карбонильными соединениями. III. Синтез замещенных изохроманонов с использованием титановых реагентов на основе производных гомофталевой кислоты // Журн. органич. химии – 1991. – Т. 27. – С. 700-711.
11. Srivastava J.N., Chaudhury D.N. Dihydroisocoumarins IV. Reaction with *N*-bromosuccinimide. A new route to some isocoumarin synthesis // J. Org. Chem. – 1962. – Vol. 27. – P. 4337-4341.
12. Bovicelli P., Sanetti A., Bernini R., Lupattelli P. Oxifunctionalization of activated methylenes by dimethyldioxirane: an easy conversion of isochromans into isocoumarins // Tetrahedron – 1997. – Vol. 53. – P. 9755-9760.
13. Bovicelli P., Lupattelli P., Crescenzi B., Sanetti A., Bernini R. Oxidation of 3-arylisochromans by dimethyldioxirane. An easy route to substituted 3-arylisocoumarins // Tetrahedron – 1999. – Vol. 55. – P. 14719-14728.
14. Haworth R.D., Pindred H.K., Jefferies P.R. Chebulinic acid. Part III. Oxidation of ellagic and flavellagic acids and the synthesis of some isocoumarin derivatives // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 3617-3625.
15. Ворожцов Н.Н., Петрушкова А.Т. Исследования производных изокумарина. II. Получение и некоторые реакции диэтилового эфира изокумарин-3,4-дикарбоновой кислоты // Журн. общей химии. – 1957. – Т. 27 – С. 2282-2287.
16. Heynekamp J.J. Hunsaker L.A., Vander Jagt T.A., Royer R.E., Deck L.M., Vander Jagt D.L. Isocoumarin-based inhibitors of pancreatic cholesterol esterase // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 5285-5294.
17. Bihel F., Quéléver G., Lelouard H., Petit A, Alvès da Costa C., Pourquoié O, Checler F., Thellend A., Pierre P., Kraus J.-L. Synthesis of New 3-Alkoxy-7-amino-4-chloro-isocoumarin Derivatives as New β -Amyloid Peptide Production Inhibitors and Their Activities on Various Classes of Protease // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – P. 3141-3152.
18. Choksley I., Usgaonkar R.N. Isocoumarins. Part XI. Synthesis of 6,8-diamino-7-methoxy-3-methylisocoumarins and related isocoumarins // Indian J. Chem. – 1974. – Vol. 12. – P. 57-59.
19. Tirodcar R.B., Usgaonkar R.N. Isocoumarins. 4-(7-Methoxyisocoumarin-3-yl)-7-methoxy-3-methylisocoumarin // Curr. Sci. (India) – 1974. – Vol. 43. – P. 651-652.

20. *Belgaonkar V.H., Usgaonkar R.N.* Isocoumarins. Part XIX. Synthesis of 8-hydroxy-3-methylisocoumarins and (\pm)-mellein from m-dinitrobenzene and a convenient synthesis of 3-methoxyhomophthalic acid // *Indian J. Chem.* – 1979. – Vol. 17. – P. 430-432.
21. *Sinha N.K., Sarkhel B.K., Srivastava J.N.* Synthesis of some new 3-methylisocoumarins // *Indian J. Chem.* – 1986. – Vol. 25. – P. 640-643.
22. *Zamani K., Rama N.H., Iqbal R.* Total synthesis of homalicine and related dihydro aglycon // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – Vol. 37. – P. 1651-1654.
23. *Rama N.H., Iqbal R., Zamani K., Malik A., Saeed A., Choudhary I.M.* A facile three-step synthesis of (dl)-6,8-dedihydroxyagrimonolide // *Indian J. Chem. Sect. B.* – 1998. – P. 480-483.
24. *Rama N.H., Iqbal R., Zamani K., Malik A.* A convenient synthesis of (dl)-3-benzyl-3,4-dihydroisocoumarin as a model of Feralolide // *Indian J. Chem. Sect. B.* – 1998. – Vol. 37. – P. 1021-1023.
25. *Qadeer G., Rama N.H., Garduno-Ramirez M.L.* Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins // *J. Fluor. Chem.* – 2007. – Vol. 128. – P. 641-646.
26. *Özcan S., Şahin E., Balci M.* The synthesis of unusual isocoumarin derivatives: the chemistry of homophthalic acid // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 2151-2154.
27. *Özcan S., Balci M.* The chemistry of homophthalic acid: a new synthetic strategy for construction of substituted isocoumarin and indole skeletons // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64. – P. 5531-5540.
28. *Belgaonkar V.H., Usgaonkar R.N.* A new method for the synthesis of 4-carboxyisocoumarin: a modification to the reaction of homophthalic acid with the Vilsmeier reagent // *Chem. & Ind.* – 1976. – P. 954-955.
29. *Karnic S., Mathure N., Usgaonkar R.N.* Self condensation of homophthalic anhydride: some new findings // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – Vol. 50. – P. 748-749.
30. *Deshmukh P.G., Usgaonkar U., Usgaonkar R.N.* Isocoumarins. Part X. Synthesis of 4-carboxy-3-(2-carboxybenzyl)isocoumarins and related substances // *Indian J. Chem.* – 1973. – Vol. 11. – P. 413-416.
31. *Belgaonkar V.H., Usgaonkar R.N.* Isocoumarins. Part XIV. Synthesis of 3-benzoylisocoumarins and 3-benzyl-1-(2H)isoquinolines // *Curr. Sci. (India)* – 1972. – Vol. 41. – P. 701-702.
32. *Jones J.B., Pinder A.N.* Some synthetic investigations in isocoumarins chemistry // *J. Chem. Soc.* – 1958. – P. 2612-2618.
33. *Вавзюнок С.* Изокумарины // в кн. “Гетероциклические соединения” (под ред. Р. Эдлерфилда). – М.: Мир, 1954. – Т. 2. – С. 169-176.
34. *Wolfbeis O.S.* Syntheses of fluorescent dyes. 11. Rearrangement of alkoxyethylene- and aminomethylenehomophthalic anhydrides into isocoumarins and isoquinolinones, resp. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1981. – P. 819-827.
35. *Hutchings M.G., Chippendale A.M., Ferguson I.* The regio- and stereochemistry of the alkoxide-induced ring-opening of methoxymethylidene-substituted homophthalic anhydride // *Tetrahedron* – 1988. – Vol. 44. – P. 3727-3734.
36. *Hutchings M.G., Chippendale M.A., Shukla R., McPartlin M.* Alkoxide-induced ring-opening of methoxymethylidene-substituted homophthalic anhydride. Part 2. Structure and conformational analysis of the dihydroisocoumarin products // *Tetrahedron* – 1991. – Vol. 47. – P. 7869-7874.
37. *Seigel S., Coburn S.K., Lowering D.R.* The reaction of benzylmagnesium chloride with benzaldehyde. The identification of the abnormal products // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73. – P. 3163-3165.

38. *Sorrie A.J.S., Thompson R.H.* Hydroxybenzotropones. Part III. Synthesis of a hydroxy-dimethoxydibenzotropone // *J. Chem. Soc.* – 1955. – P. 2244-2247.
39. *Yamamoto I., Nitto K., Yamamoto Y.* Metabolic products of oöspora. I. Isolation and purification of two new compounds and eburicoic acid // *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)* – 1961. Vol. 25. – P. 400-405; цит. за *Chem. Abstr.* – 1961. – Vol. 55. – P. 23670.
40. *Yuan H., Junker B., Helquist D., Taylor R.E.* Synthesis of anti-angiogenesis isocoumarins // *Curr. Org. Synth.* – 2004. – Vol. 1. – P. 1–9.
41. *Brugguik A., McKillop A.* A study of the copper-catalized direct arylation of β -dicarbonyl compounds with 2-bromobenzoic acid // *Tetrahedron* – 1975. – Vol. 31. – P. 2607-2619.
42. *Quan W., Ma J., Peng X., Wu T., She X., Pan X.* The first total synthesis of (R)-7-butyl-6,8-dihydroxy-3-pentylisochroman-1-one // *Tetrahedron Asym.* – 2005. – Vol. 16. – P. 2231-2234.
43. *Vatanabe M., Sahara M., Kubo M., Furukawa S., Billedeau R.J., Snieckus V.* ortho-Lithiated tertiary benzamides. Chain extantion via o-toluamide anion and general synthesis of isocoumarins including hydrangenol and phyllodulcin // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49. – P. 742-747.
44. *Ohta S., Kamata Y., Inagaki T., Masuda Y., Yamamoto S., et al.* Synthesis of 3-substituted isocoumarins and related natural products // *Chem. Pharm. Bull.* – 1993. – Vol. 41. – P. 1188–1190.
45. *Napolitano E., Spinelli G., Fiaschi R., Marsili A.* Regioselective total synthesis of (\pm)-berberastine // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1987. – P. 2565-2568.
46. *Mandal S.K., Roy S.C.* Titanocene(III) chloride mediated radical-induced synthesis of 3,4-dihydroisocoumarins: synthesis of (\pm)-hydrangenol, (\pm)-phyllodulcin, (\pm)-macrophyllol and (\pm)-thunberginol G // *Tetrahedron* – 2008 – Vol. 64. – P. 11050-11057.
47. *Mandal S.K., Roy S.C.* Radical-mediated synthesis of 3,4-dihydroisocoumarins: total synthesis of hydrangenol // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 4131-4134.
48. *Berti G.* The reaction of cis- and trans-stilbene-2-carboxylic acids with peroxyacids // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24. – P. 934-938.
49. *Yoshikawa M., H. Shimada H., Yagi N., et al.* Development of bioactive functions in *Hydrangeae Dulcis Folium*. VI. Syntheses of thunberginols A and F and their 3'-deoxy-derivatives using regiospecific lactonization of stilbene carboxylic acid. Structures and inhibitory activity on histamine release of hydramacrophyllols A and B // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44. – P. 1890-1898.
50. *Lee T.S., Das A., Khosla C.* Structure–activity relationships of semisynthetic mumbaistatin analogs // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 5207-5218.
51. *Каневская С.И., Малинина С.И.* Исследования в области гетероциклических содинений. III. Синтез 7,8-диметоксиизокумарин-3-карбоновой кислоты // *Журн. общей химии* – 1955. – Т. 25. – С. 761-763.
52. *Narasimhan N.S., Mali R.S.* Synthetic application of lithiation reactions. IX. A simplified synthesis of isocoumarins // *Synthesis.* – 1975. – P. 797.
53. *Narasimhan N.S., Kusurkar S.S.* Synthesis of 3-carboxyisocoumarins. Wittig reactions of phthalaldehydic acid // *Indian J. Chem. Sect. B* – 1983. – Vol. 22. – P. 345-348.
54. *Duro F., Condorelli P.* Reaction of ethyl bromomalonate with o-formylbenzoic acids // *Boll. Sedute Accad. Gioenia Sci. Nat. Catania* – 1960. – Vol. 6. – P. 625-630; цит. за *Chem. Abstr.* – 1963. – Vol. 58. – P. 9011.
55. *Chatterjea J.N., Jha H.C., Chattopadhyay A.K.* Zur baseninduzierten umlagerung von isocoumarinen // *Tetrahedron Lett.* – 1972. – Vol. 13. – P. 3409-3410.
56. *Thrash T.P., Welton T.D., Behar V.* Synthesis of an elaborated heliquinomycin isocoumarin moiety // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – P. 29-32.

57. *Vatanabe M., Sahara M., Kubo M., Furukawa S., Billedeau R.J., Snieckus V.* ortho-Lithiated tertiary benzamides. Chain extantion via o-toluamide anion and general synthesis of isocoumarins including hydrangenol and phyllodulcin // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49. – P. 742-747.
58. *Kamal A., Robertson A., Tittenzor E.* Hydroxy-carbonyl compounds. P. XIV. The synthesis of some isocoumarins // *J. Chem. Soc.* – 1950. – P. 3375-3379.
59. *Uchida K., Fukuda T., Iwao M.* Asymmetric synthesis of 3-substituted 8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarins from (S)-4-isopropyl-2-(2-methoxy-6-methylphenyl)oxazoline // *Tetrahedron* – 2007. – Vol. 63. – P. 7178-7186.
60. *Kurosaki Y., Fukuda T., Iwao M.* Asymmetric synthesis of 3-substituted 3,4-dihydroisocoumarins via stereoselective addition of laterally lithiated chiral 2-(o-tolyl)oxazolines to aldehydes followed by diastereomer-selective lactonization // *Tetrahedron* – 2005. – Vol. 61. – P. 3289-3303.
61. *Tahara N., Fukuda T., Iwao M.* Synthesis of 3-substituted 8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarins via successive lateral and ortho-lithiations of 4,4-dimethyl-2-(o-tolyl)oxazoline // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45. – P. 5117-5120.
62. *Tahara N., Fukuda T., Iwao M.* Optional ortho and lateral lithiations of 4,4-dimethyl-2-(o-tolyl)oxazolines // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 9069-9072.
63. *Shinkaruk S., Bennetau B., Babin P., Schmitter J.-M., Lamothe V., Bennetau-Pelissero C., Urdaci M.C.* Original preparation of conjugates for antibody production against Amicoumarin-related anti-microbial agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 9383-9391.
64. *Bhide B.H., Gupta V.P.* Isocoumarins. Part II. Synthesis of 3-methylchloro-isocoumarins // *Indian J. Chem.* – 1979. – Vol. 17. – P. 295-301.
65. *Brahmbhatt D.I.* Application of ortho-lithiation reaction. Synthesis of some 3-ethyl-3,4-dihydroisocoumarins // *J. Indian Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 66. – P. 481-482.
66. *Kanda T., Kato S., Sugino T., Kambe N., Ogawa A., Sonoda N.* 3,4-Dihydroisocoumarins from α -bromo-o-tolunitrile and ketones or aldehydes // *Synthesis* – 1995. – P. 1102-1106.
67. *Ramacciotti A., Fiashi R., Napolitano E.* High enantioselective synthesis of natural phyllodulcin // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61. – P. 5371-5374.
68. *Sher M., Ali A., Reinke H., Langer P.* Synthesis of 3-aryl-3,4-dihydroisocoumarins by regioselective domino '[3+3] cyclization/lactonization' reactions of 1,3-bis-(silyloxy)-1,3-butadienes with 1-hydroxy-5-silyloxy-4-en-3-ones // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 5400-5402.
69. *Tascedda P., Puñach E.* Electrosynthesis of benzolactones by nickel-katalyzed carboxylation of epoxide-functionalized aromatic halides // *Synlett.* – 2000. – P. 245-247.
70. *Larock R.C.* Palladium-catalyzed annulation // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – Vol. 71. – P. 1435-1442.
71. *Yao T., Larock R.C.* Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via iodocyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 7401-7404.
72. *Izumi T., Nishimoto Y., Kohei K., Kasahara A.* Palladium-catalyzed synthesis of isocoumarins and 1-isoquinolinone derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27. – P. 1419-1424.
73. *Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H.* Condensed heteroaromatic ring systems. XIV. Cyclization of ortho-substituted α -ethoxycinnamates to some heteroaromatics // *Heterocycles* – 1988. – Vol. 27. – P. 453-456.
74. *Waters S.P., Kozlowski M.C.* Synthesis of the isocoumarin portion of the rubromycins // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 3567-3570.
75. *Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H.* Synthesis of condensed heteroaromatic compounds using palladium-catalyzed reaction // *Heterocycles* – 1988. – Vol. 27. – P. 2225-2249.

76. Wang L., Shen W. Synthesis of isocoumarins via palladium catalyzed reactions of methyl 2-(2',2'-dibromovinyl)benzoates // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. P. – 7625-7628.
77. Katritsky A.R., Zhang G., Jiang J., Steel P.J. A novel o-iminophenyl anion route to heterocycles and ortho-substituted anilines // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60. – P. 7625-7630.
78. Liao H.-Y., Cheng C.-H. Synthesis of isocoumarins from o-iodobenzoic acid and terminal acetylenes mediated by palladium complexes and zinc chloride // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60. – P. 3711-3716.
79. Raju S., Batchu V.R., Swamy N.K., Dev R.V., Babu J.M., Kumar P.R., Mukkanti K., Pal M. Palladium-mediated synthesis of 5-substituted 4-alkynylthieno[2,3-c]pyran-7-ones // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 83-88.
80. Larock R.C., Doty M.J., Han X. Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 8770-8779.
81. Hesse S., Kirsch G. Synthesis of new furocoumarin analogues via cross-coupling reaction of tryflate // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 97-99.
82. Samamoto T., An-Naka M., Kondo Y., Yamanaka H. Condensed heteroaromatic ring systems. VIII. Synthesis of 3-substituted isocoumarins from o-halobenzoic acid derivatives // *Chem. & Pharm. Bull.* – 1986. – Vol. 34. – P. 2754-2759.
83. Nagarajan A., Balasubramanian T.R. Organomercury mediated synthesis of isocoumarins // *Indian J. Chem.* – 1987. – Vol. 26. – P. 917-919.
84. Larock R.C. Harrison L.W. Mercury in organic chemistry. 26. Synthesis of heterocycles via intramolecular solvomercuration of aryl acetylenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – Vol. 106. – P. 4218-4227.
85. Yao T., Larock R.C. Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via electrophilic cyclization // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 5936-5942.
86. Hella M., Bourguignon J.-J., Bihel F. 6-endo-dig Cyclization of heteroarylesters to alkynes promoted by Lewis acid catalyst in the presence of Brønsted acid // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 62-65.
87. Minami T., Nishimoto A., Hanaoka M. Formal synthesis of nitidine through palladium-catalyzed isocoumarin synthesis // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36. – P. 9505-9508.
88. Minami T., Nishimoto A., Nakamura Y., Hanaoka M. Synthesis of 3-substituted isocoumarins through acyloxypalladation of o-alkenylbenzoic acids // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42. – P. 1700-1702.
89. Roshchin A.I., Kel'chevski S.M., Bumagin N.A. Synthesis of benzofurans via Pd²⁺-catalyzed oxidative cyclization of 2-allylphenols // *J. Organomet. Chem.* – 1998. – Vol. 560. – P. 163-167.
90. Myers A.G., Tanaka D., Mannion M.R. Development of a decarboxylative palladation reaction and its use in a Heck-type olefination of arene carboxylates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 11250-11251.
91. Wu X., Mahalingam A.K., Wan Y., Alterman M. Fast microwave promoted palladium-catalyzed synthesis of phthalides from bromobenzyl alcohols utilizing DMF and Mo(CO)₆ as carbon monoxide sources // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45. – P. 4635-4638.
92. Garino C., Bihel F., Pietrancosta N., Laras Y., Querlerver G., Woo I., Klein P., Bain J., Boucher J.-L., Kraus J.-L. New 2-bromomethyl-8-substituted-benzo[c]chromen-6-ones. Synthesis and biological properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 135-138.
93. Suzuki T., Yamada T., Watanabe K., Katoh T. Iridium-catalyzed oxidative lactonization and intramolecular Tishchenko reaction of d-ketoaldehydes for the synthesis of isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 2583-2585.

94. *Umetsu K., Asao N.* Gold-catalyzed transesterification of ortho-alkynylbenzoic acid esters: a novel protecting group for alcohols and phenols // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 7046-7049.
95. *Li Y., Yang Y., Yu B.* An efficient glycosylation protocol with glycosyl ortho-alkynylbenzoates as donors under the catalysis of Ph₃PAuOTf // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 3604-3608.
96. *Donner C.D., Gill M., Tewierik L.M.* Synthesis of pyran and pyranone natural products // *Molecules* – 2004. – Vol. 9. – P. 498-512.
97. *Butin A.V., Abaev V.T., Mel'china V.V., Dmitriev A.S.* Furan ring opening–isochromene ring closure: a new approach to isochromene ring synthesis // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 8439-8441.
98. *Duval O., Mavoungou-Gomès L.* A convenient synthesis of 2-(2-furyl)-cycloalkanones: an application to benzo[c]phenanthridone ring formation // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29. – P. 3242-3246.
99. *Duval O., Mavoungou-Gomès L.* Synthèse originale des carboxy-7-benzo[c]phenanthridones // *Tetrahedron* – 1990. – Vol. 46. – P. 1253-1262.
100. *Abubakar S., Balarabe A., Booth B.L., Tipping A.E.* Novel Diels-Alder cycloaddition involving two α,β -unsaturated esters in the formation of isocoumarins from the reaction of ethyl propynoate with 3,4-bis(trifluoromethyl)furan // *J. Fluorine Chem.* – 1990. – Vol. 47. – P. 353-359.
101. *Abubakar A.B., Pritchard R.G., Suliman N.N.E., Tipping A.E.* Ethyl 6,7-bis(trifluoromethyl)isocoumarin-3-carboxylate. Formed by a novel Diels-Alder cycloaddition involving two different α,β -unsaturated esters // *Acta Crystallogr. Sect. C. Cryst. Struct. Commun.* – 1995. – Vol. 51. – P. 2100-2102.
102. *Johnson R., Marinelli E.R.* Thermorubin 3. Synthesis of novel tetralone and isocoumarin synthons as C-D ring precursors to thermorubin: an unmasking procedure for a latent α -pyrone ring // *J. Org. Chem.* – 1986. – Vol. 51. – P. 3911-3913.
103. *Turconi M., Depadi A., Ferrari D., Landi M., Galao G., Cavalleri B.* Synthesis and structure determination of some derivatives of antibiotic thermorubin // *Tetrahedron* – 1986. – Vol. 42. – P. 727-733.
104. *Schiess P., Eberle M., Huys-Francotte M., Wirz J.* Thermal addition reactions of benzocyclobutenones studied by flash photolysis // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – Vol. 25. – P. 2201-2204.
105. *Connors R., Tran E., Durst T.* Acyl cyanides as carbonyl heterodienophiles: application to the synthesis of naphthols, isoquinolones and isocoumarins // *Can. J. Chem.* – 1996. – Vol. 74. – P. 221-226.
106. *Kendall J.K., Fisher T.H.* An improved synthesis of 6,8-dimethoxy-3-methylisocoumarin, a fungal metabolite precursor // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54. – P. 4218-4220.
107. *Mali R.S., Babu K.N.* Reaction of 3-(1-hydroxyalkyl)phthalides with acids: synthesis of (Z)-3-alkylidene-phthalides and 3-alkyl-8-hydroxyisocoumarins // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63. – P. 2488-2492.
108. *Bailey A.S., Worthing C.R.* Synthetical experiments in the chelidonine-sanguinarine group of the alkaloids. Part IV // *J. Chem. Soc.* – 1956. – P. 4535-4543.
109. *Citterio A., Ferrario F.* Free-radical chain process in the reaction of arenediazonium salts with acetylacetone. A new synthesis 3-arylpentane-2,4-diones // *J. Chem. Res. Microfiche* – 1983. – P. 2656-2668; цит. за РЖ Хим. – 1980, 20Ж98.
110. *Malinowski S.* О певных реакциях związków dwuazowych ze związkami nienasyconymi. I // *Roczniki Chem.* – 1952. – Т. 26. – S. 85-97.

111. *Heinrich M.R., Wetzel A., Kirschstein M.* Intermolecular Radical Carboaminohydroxylation of Olefins with Aryl Diazonium Salts and TEMPO // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9. – P. 3833–3835.
112. *Matiychuk V.S., Turytsya V.V., Obushak N.D.* New method for the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin // *Chem. Heterocycl. Compds.* – 2007. – Vol. 43. – P. 1589-1590.
113. *Туриця В., Матійчук В., Обушак М.* 2-Метоксикарбоніл(карбокси)-бензолдіазоній галогеніди в реакціях арилювання ненасичених сполук // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2004. – Вип. 44. – С. 148-152.
114. *Матійчук В.С., Туриця В.В., Обушак М.Д.* Спосіб одержання заміщених 3,4-дигідроізокумаринів // Пат. 23545 Україна, МПК: С07Д 311/76; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № U200613403; заявл. 18.12.2006; опубл. 10.07.2007, Бюл. № 10.
115. *Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V.* A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 6112–6115
116. *Туриця В., Матійчук В., Обушак М.* Метилловий естер 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти: метод одержання та застосування у синтезі гетероциклів // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2005. – Вип. 46. – С. 157-163.
117. *Туриця В.В., Матійчук В.С., Обушак М.Д.* Спосіб одержання заміщених ізокумаринів // Пат. 23746 Україна, МПК: С07Д 311/76; заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № U200613381; заявл. 18.12.2006; опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.

SUMMARY

Victor TURYSYA, Mykola OBUSHAK, Vasyl MATIYCHUK

METHODS OF ISOCOUMARINS SYNTHESIS

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

The paper reviews methods of isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins synthesis. These compounds are important class of organic compounds that are widespread in nature and exhibit a wide spectrum of biological activity. Isocoumarins often are synthetic precursors of isoquinoline alkaloids. Analysis of literature data shows that there are several basic approaches to designing of isocoumarins skeleton. The most of them are based on using of homophthalic acid derivatives in various types of condensation reactions. Diene synthesis and different catalytic reactions (transition metal catalysis, organometallic reagents, etc.) are also useful to the isocoumarins rings construction.

Condensation of homophthalic acid derivatives, such as esters, nitriles, anhydride, with carbonyl compounds were used in various types of the reactions (e.g. Shtobbe, Claisen, Perkin, types), due to the reactivity of the CH₂ group. Carbonyl components in this synthesis were aldehydes, ketones, esters of formic and oxalic acids, aromatic anhydrides. Acylation of homophthalic acid derivatives by the various acyl chloride are general synthetic method of isocoumarins ring construction. Homophthalic acid are also utilized for the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarins through oxidation to isochromans. Oxidants utilized in this reaction are CrO₃, HNO₃, O₂, dymethyldioxyran (DMD), systems of SeO₂/xylene and KMnO₄/acetone.

In addition, spontaneous or initiated by various reagents cyclizations of 2-carboxybenzyl ketones are convenient method for synthesis of a 3-isocoumarins. Mineral acids, Lewis acids, sodium acetate, LDA in THF are catalysts of in these reactions. If ketogroup was reduced to the hydroxyl, the substituted 3,4-dihydroisocoumarins may be obtained by the intramolecular etherification.

2-Vinylbenzoic acid under the action of concentrated mineral acids, peroxide compounds or reactions halolactonization gives either γ -lactones or δ -lactones. Formation of different lactones, or its mixtures are

determined by steric and electronic factors. Direction of lactonization depends on the center of the lowest electronic density.

Using of organometallic reagents and transition metal complexes are a convenient method of synthesis of acyclic isocoumarins precursors. Although organometallic reagents and catalysts are effective in this synthesis, but using of special conditions (low temperature, high purity solvents, etc.) causes some complications.

Diels-Alder [4+2]-cycloaddition are convenient method for obtaining of isocoumarin precursors. This reaction is especially often used when it is necessary to reproduce the natural structure of isocoumarins.

We also described the utilizing of diazonium salts, obtained from anthranlyic acid derivatives in synthesis of isocoumarins.

Keywords: isocoumarins, 3,4-dihydroisocoumarins, synthesis.

РЕЗЮМЕ

Виктор ТУРИЦЯ, Николай ОБУШАК, Василий МАТИЙЧУК

ИЗОКУМАРИНЫ. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

Рассмотрено работы, касающиеся способов получения производных изокумарина и их 3,4-дигидро-аналогов. Обсуждено синтетические возможности и практическое применение различных методов.

Ключевые слова: изокумарины, 3,4-дигидроизокумарины, синтез.

Надійшла 03.02.2010.
Після доопрацювання 17.02.2010.
Прийнята до друку 22.02.2010.