



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122496** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C07C 63/06 (2006.01)
C07C 251/38 (2006.01)
C07D 211/32 (2006.01)
C07D 295/16 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 12344**
(22) Дата подання
заявки: **13.12.2017**
(24) Дата, з якої є
чинними права
інтелектуальної
власності: **26.11.2020**
(41) Публікація
відомостей про
заявку: **25.04.2018, Бюл.№ 8**
(46) Публікація
відомостей про
державну
реєстрацію: **25.11.2020, Бюл.№ 22**

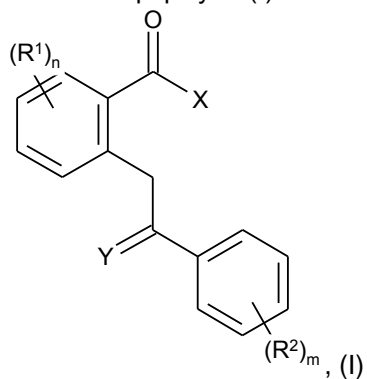
(72) Винахідник(и):
**Шабликіна Ольга Валентинівна (UA),
Москвіна Вікторія Сергіївна (UA),
Мілохов Демид Сергійович (UA),
Савченко Вікторія Віталіївна (UA)**
(73) Володілець (володілці):
**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА
ШЕВЧЕНКА,
вул. Володимирська, 60, м. Київ, 01033 (UA)**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Brown et al. Aspects of Isocoumarin Chemistry. Part I. A synthesis of
Berberine Derivatives / D.W. Brown, S.F. Dyke, M. Sainsbury, G. Hardy //
Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1971. – P. 3219-3222;
compound (3); 2 арк.
Guion et al. The preparation of 2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzoic acids
from dilithiated ortho-toluic acid / Guion, Tina S.; Koller, Madlene
U.; Lachicotte, Rene J.; Rutledge, Robin N.; Hildebran, Karen C.; Le,
Phuong H.; Beam, Charles F. // Synthetic Communications. – 1996. –
Vol. 26. - # 9. – P. 1753 – 1762; Table p.1757; 6 арк.
Letcher et al. First Synthesis of Spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-
3,3'-dione and its X-ray Crystal Structure / Letcher, Roy M.; Kwok, Nai-
Chiu; Cheung, Kung-Kai // Journal of the Chemical Society. Perkin
transactions I. – 1992. – # 14. – P. 1769 – 1772; Scheme 3; 2 арк.
Saeed, Aameret Synthesis of 8-desoxythunberginol A and (±)-8-desoxy-
3,4- dihydrothunberginol A / Journal of the Chinese Chemical Society. –
2003. – Vol. 50. – # 2. – P. 313 – 317
Bowden et al. Ring-chain tautomerism. Part 8. Substituted 2-(2-
oxopropyl) and 2-(2-oxo-2-phenylethyl)benzoic and 2-(2-acetyl and 2-
benzoylphenyl)acetic acids / Bowden, Keith; Byrne, Jane M. // [Journal of
the Chemical Society. Perkin Transactions 2. – 1996. – Vol. 9. – P.
1921 – 1924
Shablykina et al. Functionalized 2'-carboxamidodeoxybenzoins by ring
opening of 3-aryl-1H-isochromen-1-ones with secondary amines /
Shablykina, Olga V.; Viktoriya S.; Ishchenko, Valentina V.; Valter,
Eugenia B.; Khilya, Volodymir P. // Chemistry of Heterocyclic
Compounds. – 2016. – Vol. 52. – # 4. – P. 275 – 278
Del Olmo, Esther et al. Leishmanicidal Activity of Some Stilbenoids and
Related Heterocyclic Compounds / Del Olmo, Esther; Armas, Marlon
Garcia; Lopez-Perez, Jose Luis; Muoz, Victoria; Deharo, Eric; San
Feliciano, Arturo // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2001. –
Vol. 11. – # 16. – P. 2123 – 2126

**(54) ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ ДЕЗОКСИБЕНЗОЇН-2'-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА СПОСІБ ЇХ
ОТРИМАННЯ**

(57) Реферат:

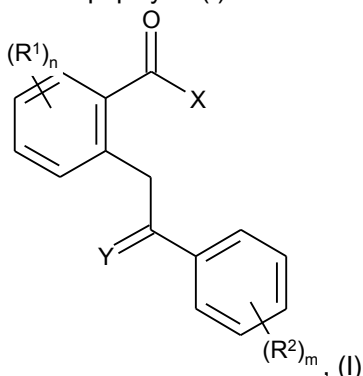
UA 122496 C2

Даний винахід належить до галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I)



які можуть бути використані як біологічно активні речовини або як проміжні продукти для синтезу нових речовин.

Даний винахід належить до галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I)



5

де

$R^1 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, поліфтор $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, OH , Hal , NO_2 , NH_2 , Ar , Het ; замісники R^1 розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні; причому $n=1-3$;

$R^2 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, поліфтор $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, OH , Hal , NO_2 , NH_2 , Ar , Het ; замісники R^1 розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні; причому $m=1-3$;

$X = \text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, NR^3R^4 ,

$R^3 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл;

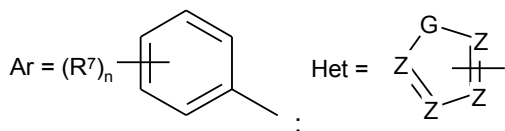
$R^4 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл; замісники R^3 та R^4 можуть бути однакові або різні, а також можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні;

$Y = \text{O}$, S , NR^5 ;

$R^5 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, Ar , Het , OR^6 , NHR^6 ;

$R^6 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, Ar , Het ;

$\text{Hal} = \text{F}$, Cl , Br , I ;



$G = \text{O}$, S , NR^8 , $(\text{CH}=\text{CH})$, $(\text{N}=\text{CH})$, $(\text{CH}=\text{N})$; $Z = \text{N}$ або CR^7 ;

$R^7 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, поліфтор $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, OH , Hal , NO_2 , NH_2 , Ar , Het ; замісники R^7 розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні; причому $n=1-3$; замісники R^7 та R^8 розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні;

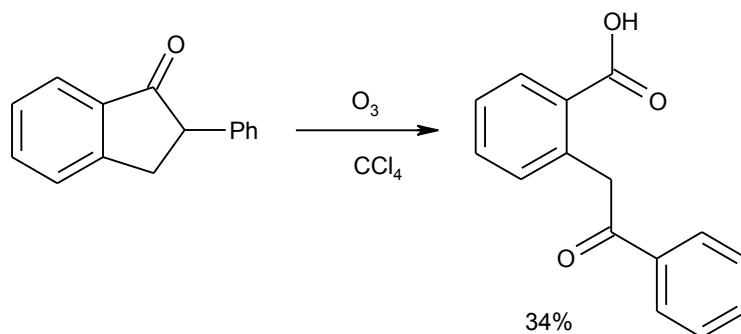
$R^8 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, поліфтор $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, Ar , Het ;

які можуть бути використані як біологічно активні речовини або як проміжні продукти для синтезу нових речовин. Сполуки, що заявляються, їх властивості та спосіб отримання в літературі не описані.

Відомі такі способи отримання похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот.

Спосіб отримання 2-(2-оксо-2-фенілетил)бензойної кислоти шляхом озонолізу 2-феніл-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону в тетрафлорометані [Sugimoto T., Nakamura N., Nojima M., Kusabayashi S. Ozonolysis of 2-phenyl-3-(acyloxy)-1H-indenes and 1-phenyl-2-(benzoyloxy)acenaphthylene. Intramolecular carbonyl oxide-(acyloxy)carbonyl cycloaddition // J. Org. Chem. - 1991. - Vol. 56. - P. 1672] як зображено на схемі 1.

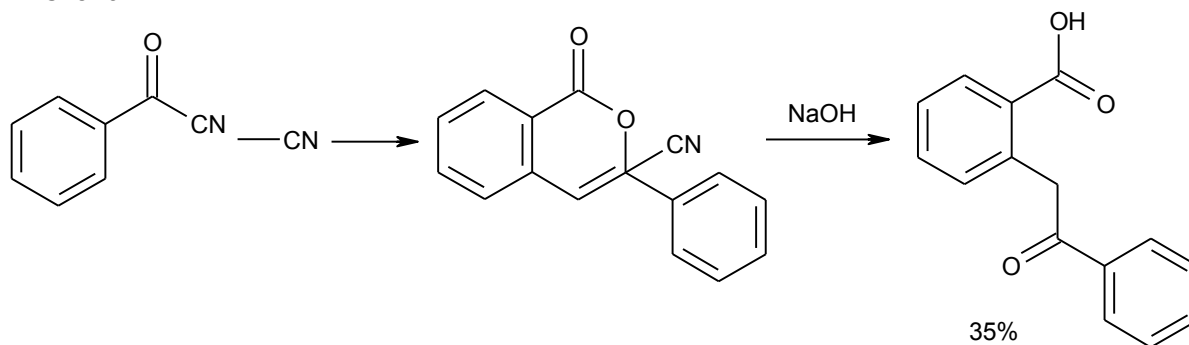
Схема 1



Недоліком цього способу є достатньо швидкий розклад озону, отримання багатокомпонентної суміші речовин та низький вихід саме 2-(2-оксо-2-фенілетил)бензойної кислоти.

- 5 Спосіб отримання 2-(2-оксо-2-фенілетил)бензойної кислоти шляхом опромінення бензоїл ціаніду (2 екв.) в розчині бензену та наступною обробкою розчином гідроксиду натрію [Connors R., Durst T. Acyl cyanides as carbonyl heterodienophiles // Tetrahedron Lett. - 1992. - Vol. 33, No. 48. - P. 7277] як зображено на схемі 2.

Схема 2



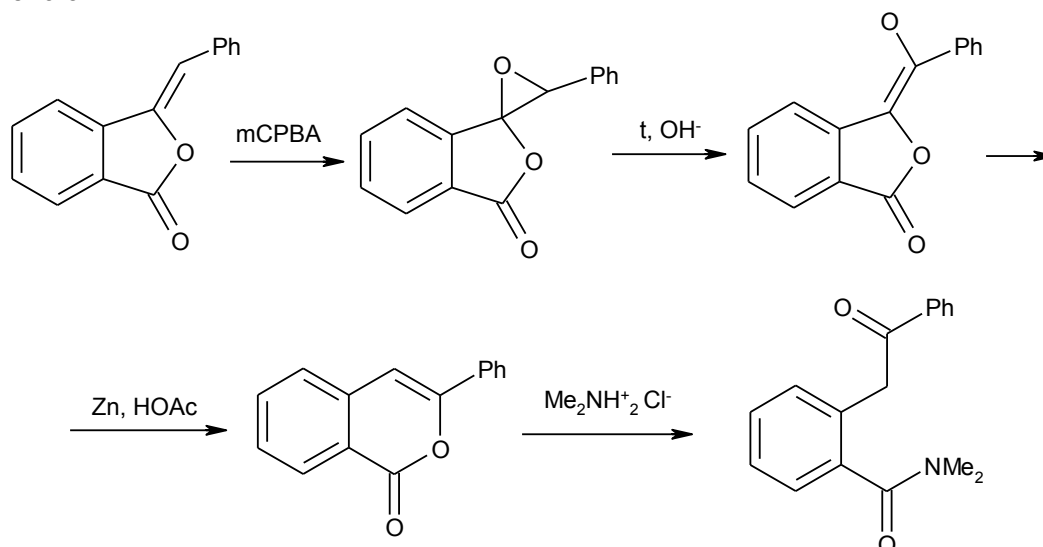
10

Недоліком цього способу є використання токсичних речовин і розчинників, а також низький вихід продукту реакції.

- 15 Спосіб отримання N,N-диметил-2-(2-оксо-2-фенілетил)бензаміду шляхом багатостадійного перетворення 3-бензиліденізобензофуран-1(3H)-ону під дією мета-хлоропероксибензойної кислоти (mCPBA) з послідуною обробкою розчином гідроксиду натрію при нагріванні, відновленням цинком в оцтовій кислоті та дією диметиламіну гідрохлориду [Collins P.R., Janowski W.K., Prager R.H. The chemistry of phthalide-3-carboxylic acid. VI The stereochemistry of some 3-amino(aryl)methylphthalides and the derived 3-aryl-4-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ones // Aust. J. Chem. - 1989. - Vol. 42. - P. 549] як зображено на схемі 3.

20

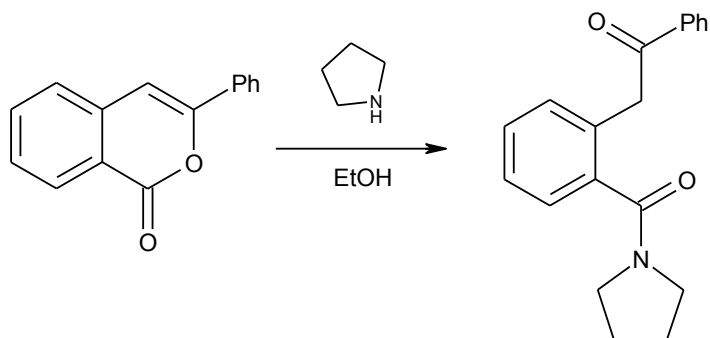
Схема 3



Недоліком цього способу є багатостадійність синтезу та низький вихід N, N-диметил-2-(2-оксо-2-фенілетил)бензаміду.

- Спосіб отримання 1-феніл-2-(2-(піролідин-1-карбоніл)феніл)етанону шляхом взаємодії 3-феніл-1Н-ізохромен-1-ону з піролідиним в спиртовому розчині при нагріванні [Legrand L., Lozac'h N. Sulfur-containing heterocyclic compounds. XL. Reaction of pyrrolidine and piperidine with 1-thioisocoumarin and various 1,2-dithio-and 2-thioisocoumarins // Bull. Soc. Chim. France. - 1970. - P. 2233] як зображено на схемі 4.

Схема 4



- Недоліком цього способу є низький вихід цільового продукту (25 %). Крім того, таким способом було отримано лише одну сполуку.

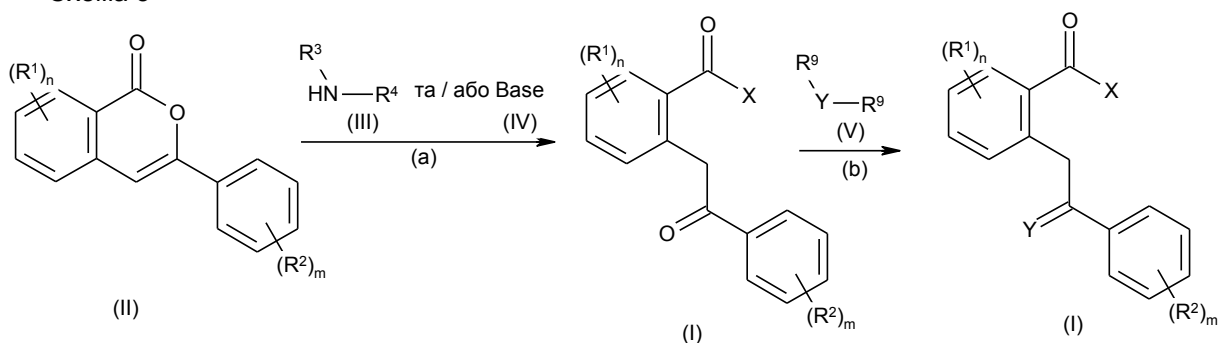
В основу винаходу поставлено задачу створити нові функціоналізовані похідні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) та спосіб їх отримання.

- Поставлена задача вирішується при здійсненні способу отримання функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) зображеного на схемі 5, при якому здійснюють етапи (а) та (б):

- Етап (а). Здійснення способу отримання похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) шляхом взаємодії 3-арилізокумаринів загальної формули (II) з вторинними амінами загальної формули (III) та/або основами загальної формули (IV), вибраними з гідроксидів лужних металів, карбонатів лужних металів, алкоголятів лужних металів як зображено на схемі 5.

- Етап (б). Здійснення способу отримання функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) шляхом взаємодії похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) з нуклеофільними реагентами загальної формули (V) як зображено на схемі 5.

Схема 5



де

- R¹=H, (C₁-C₆)алкіл, поліфтор(C₁-C₆)алкіл, цикло(C₃-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, Ar-(C₁-C₆)алкіл, Het(C₁-C₆) алкіл, OH, Hal, NO₂, NH₂, Ar, Het; замісники R¹ розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні; причому n=1-3;

- R²=H, (C₁-C₆)алкіл, поліфтор(C₁-C₆)алкіл, цикло(C₃-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, Ar-(C₁-C₆)алкіл, Het(C₁-C₆)алкіл, OH, Hal, NO₂, NH₂, Ar, Het; замісники R¹ розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні; причому m=1-3;

X = OH, (C₁-C₆)алкокси, NR³R⁴;

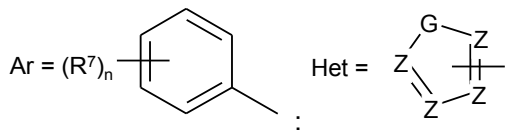
- Base = основа вибрана з гідроксидів лужних металів, карбонатів лужних металів, алкоголятів лужних металів;

$R^3 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл;
 $R^4 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл;
 замісники R^3 та R^4 можуть бути однакові або різні, а також можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні;

5 $\text{Y} = \text{O}$, S , NR^5 ;

$R^5 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, Ar , Het , OR^6 , NHR^6 ;

$R^6 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, Ar , Het ; $\text{Hal} = \text{F}$, Cl , Br , I ;



10 $\text{G} = \text{O}$, S , NR^8 , $(\text{CH}=\text{CH})$, $(\text{N}=\text{CH})$, $(\text{CH}=\text{N})$; $\text{Z} = \text{N}$ або CR^7 ;

$R^7 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, поліфтор $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, OH , Hal , NO_2 , NH_2 , Ar , Het ; замісники R^7 розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні; причому $n=1-3$; замісники R^7 та R^8 розташовані в сусідніх положеннях можуть бути сполучені, утворюючи 5-7 членні цикли, в тому числі гетероциклічні;

15 $R^8 = \text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, поліфтор $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, цикло $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $\text{Het(C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, Ar , Het ;

$R^9 = \text{H}$, P_xS_y ; $\text{P}_x\text{S}_y(4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)$; причому $x, y = 1-5$; два замісники R^9 може утворювати цикли;

20 Структура синтезованих сполук доведена фізико-хімічними методами ІЧ, ^1H ЯМР спектроскопії та елементного аналізу.

Винахід підтверджується нижченаведеними прикладами.

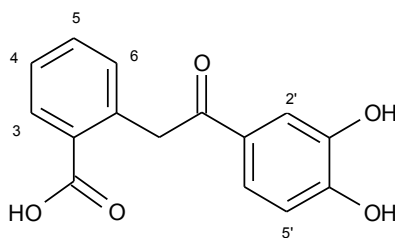
Приклад 1-2.

Методика синтезу дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I).

25 Вихідні 3-арилізокумарини загальної формули (II) кип'ятять при активному перемішуванні з 3 екв. карбонату калію у суміші вода - етиловий спирт (20 мл води та 2 мл спирту на 0,0025 моль речовини) до повного розчинення осаду (2-6 год.). По завершенню реакції суміш охолоджують, фільтрують. До отриманого прозорого розчину додають 5 % соляну кислоту до рН 4-5, осад, що при цьому утворюється, відфільтровують та промивають холодною водою.

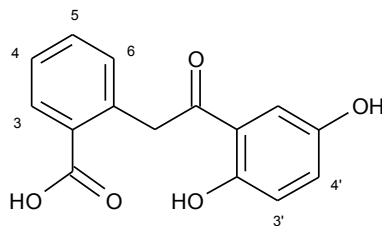
Приклад 1.

30 2-[2-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-(оксоетил)] бензойна кислота: вихід 75 %; т. топл. 218-219 °C розкл. (вода); спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$ 1:1), δ , м.ч. (J, Гц): 4,62 (2H, с, CH_2), 6,81 (1H, д, $J=8,0$, H-5'), 7,24 (1H, д, $J=7,6$, H-6), 7,34 (1H, т, $J=7,6$, H-4), 7,39 (1H, уш. с, H-2'), 7,41 (1H, уш. д, $J=8,0$, H-6'), 7,47 (1H, т, $J=7,6$, H-5), 7,95 (1H, д, $J=7,6$, H-3), 9,16 (1H, уш. с, OH-3'), 9,54 (1H, уш. с, OH-4'); встановити точне положення сигналу групи COOH не вдається внаслідок обмінних процесів.



Приклад 2.

40 2-[2-(2,5-Дигідроксифеніл)-2-(оксоетил)]бензойна кислота: вихід 25 %; т. топл. 173-175 °C (ізопропанол); спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$ 1:1), δ , м.ч. (J, Гц): 4,72 (2H, с, CH_2), 6,75 (1H, д, $J=9,2$, H-3'), 6,98 (1H, уш. д, $J=9,2$, H-4'), 7,29 (1H, д, $J=7,6$, H-6), 7,33 (1H, уш. с, H-6'), 7,37 (1H, т, $J=7,6$, H-4), 7,50 (1H, т, $J=7,6$, H-5), 7,99 (1H, д, $J=7,6$, H-3), 9,05 (1H, уш. с, OH-5'), 11,25 (1H, с, OH-2'); встановити точне положення сигналу групи COOH не вдається внаслідок обмінних процесів.



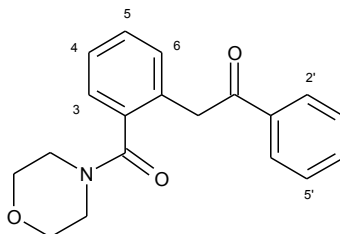
Приклад 3-7.

Методика синтезу дезоксибензоїн-2'-карбоксамідів загальної формули (I).

Вихідні 3-арилізокумарини загальної формули (II) кип'ятять з 5 екв. вторинного аміну загальної формули (III) 4-6 год. (контроль ТШХ). По завершенню реакції суміш охолоджують, додають 5-кратну кількість ізопропілового спирту та залишають на ніч при 5-10 °С для кристалізації. Кристали продукту відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодного ізопропілового спирту. Якщо не вдається досягти кристалізації продукту, суміш виливають у десятикратний об'єм води, додають 5 % соляну кислоту до рН 7-8, осад, що при цьому утворюється, відфільтровують та перекристалізують із ізопропілового спирту.

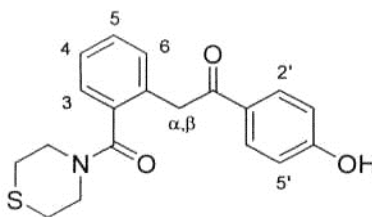
Приклад 3.

1-Феніл-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон: вихід 66 %; маслоподібна речовина; спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 3,10 (4H, м, морфолін), 3,31 (4H, м, морфолін), 4,00-4,50 (2H, ш. с, CH₂), 7,01 (1H, д, J=6,5, H-6), 7,06-7,16 (3H, м, H-3-5), 7,30 (2H, т, J=7,6, H-3',5'), 7,40 (1H, т, J=7,6, H-4'), 7,80 (1H, т, J=7,6, H-2',6').



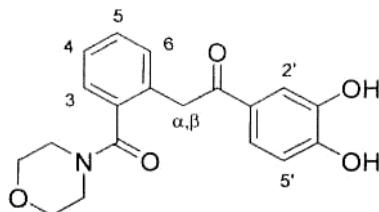
Приклад 4.

1-(4-Гідроксифеніл)-2-[2-(тіоморфолін-4-карбоніл)-феніл]етанон: вихід 58 %; спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 2,45 (4H, уш. с, тіоморфолін), 3,46 (2H, уш. с, тіоморфолін), 3,68 (1H, уш. с, тіоморфолін), 3,81 (1H, уш. с, тіоморфолін), 4,13 (1H, уш. с, CH_α), 4,42 (1H, уш. с, CH_β), 6,83 (2H, д, J=8,5, H-3',5'), 7,19 (1H, д, J=6,5, H-6), 7,22-7,35 (3H, м, H-3-5), 7,85 (2H, д, J=8,5, H-2',6'), 9,95 (1H, уш. с, OH-4').



Приклад 5.

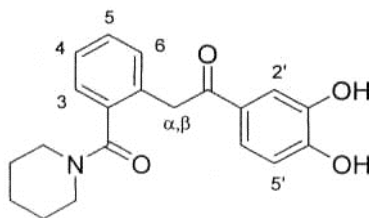
1-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]етанон: вихід 83 %; т. топл. 164-165 °С (ізопропанол); спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-J₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 3,22 (2H, уш. с, морфолін), 3,30-3,71 (6H, уш. с, морфолін), 4,10 (1H, уш. с, CH_α), 4,43 (1H, уш. с, CH_β), 6,80 (1H, д, J=8,0, H-5'), 7,17 (1H, д, J=7,6, H-6), 7,22-7,35 (5H, м, H-3-5,2',6'), 9,14 (1H, с, OH-3'), 9,61 (1H, с, OH-4').



Приклад 6.

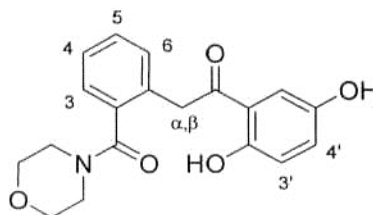
1-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-[2-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-етанон: вихід 68 %; т. топл. 185-186 °С (ізопропанол); спектр ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 1,37-1,65 (6H, м,

піперидин), 3,00 (1H, уш. с, піперидин), 3,15 (1H, уш. с, піперидин), 3,43 (1H, уш. с, піперидин), 3,55 (1H, уш. с, піперидин), 4,07 (1H, уш. с, CH_α), 4,34 (1H, уш. с, CH_β), 6,79 (1H, д, J=8,0, H-5'), 7,14 (1H, д, J=7,6, H-6), 7,20-7,39 (5H, м, H-3-5,2',6'), 9,10 (1H, с, OH-3'), 9,59 (1H, с, OH-4').



5 Приклад 7.

1-(2,5-Дигідроксифеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон: вихід 64 %; т. топл. 195-196 °С (ізопропанол); спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 3,27 (2H, уш. с, морфолін), 3,50 (6H, уш. с, морфолін), 4,21-4,69 (2H, м, CH₂), 6,67 (1H, д, J=8,6, H-3'), 6,98 (1H, д, J=8,6, H-4'), 7,19-7,38 (5H, м, H-3-6,6'), 9,03 (1H, уш. с, OH-5'), 11,15 (1H, уш. с, OH-2').



10

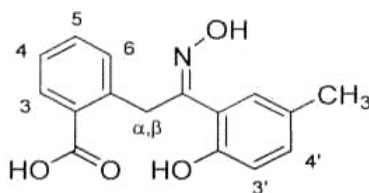
Приклад 8-11.

Методика синтезу функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I).

Вихідні похідні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) кип'ятять 1,5 год. з 1,5 екв. гідрохлориду гідроксиламіну в абсолютному піридині (5 мл на 0,0025 моль речовини); по завершенню реакції суміш виливають у десятикратний об'єм води, додають 10 % соляну кислоту до pH 4-5, осад, що при цьому утворюється, відфільтровують та перекристалізують із ізопропілового спирту.

Приклад 8.

20 2-[2-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-2-(гідроксиіміно)етил]бензойна кислота: вихід 88 %; спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 2,12 (3H, с, CH₃-5'), 4,58 (2H, с, CH₂), 6,77 (1H, д, J=8,2, H-3'), 7,02 (2H, м, H-6,4'), 7,14 (1H, уш. с, H-6'), 7,31 (1H, т, J=7,6, H-4), 7,42 (1H, т, J=7,6, H-5), 7,87 (1H, д, J=8,0, H-3), 11,29 (1H, с, N-OH), 11,75 (1H, с, OH-2').

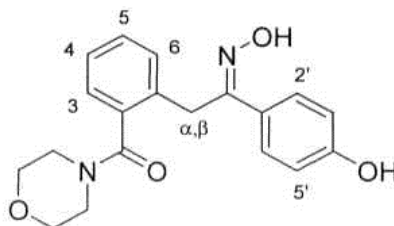


25

Приклад 9.

2-[2-(Морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-гідроксифеніл)етанону оксим: вихід 53 %; т. топл. 124 °С (ізопропанол); спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆:CCl₄ 1:1), δ, м.ч. (J, Гц): 3,19 (2H, уш. с, морфолін), 3,53 (2H, уш. с, морфолін), 3,68 (4H, уш. с, морфолін), 3,86 (1H, уш. д, J=13,5, CH_α), 4,10 (1H, уш. д, J=13,5, CH_β), 6,67 (2H, д, J=8,5, H-3',5'), 7,05-7,24 (4H, м, H-3-6), 7,43 (2H, д, J=8,5, H-2',6'), 9,23 (1H, с, OH-4'), 10,85 (1H, с, N-OH).

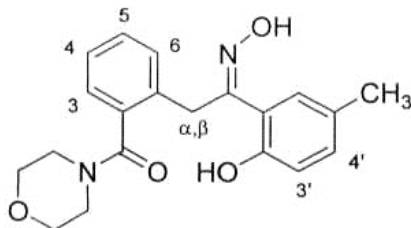
30



Приклад 10.

2-[2-(Морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанону оксим: вихід 85 %;

спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$ 1:1), δ , м.ч. (J, Гц): 2,24 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-5'}$), 3,23-3,34 (2H, м, морфолін), 3,53-3,65 (2H, м, морфолін), 3,68-3,81 (4H, м, морфолін), 3,99 (1H, уш. д, $J=15,6$, CH_α), 4,31 (1H, уш.д, $J=15,6$, CH_β), 6,75 (1H, д, $J=8,2$, H-3'), 6,97 (1H, уш.д, $J=8,4$, H-4'), 7,10 (1H, уш.д, $J=6,1$, H-6), 7,17-7,36 (4H, м, H-3-5,6'), 11,33 (1H, с, N-OH), 11,64 (1H, с, OH-2').

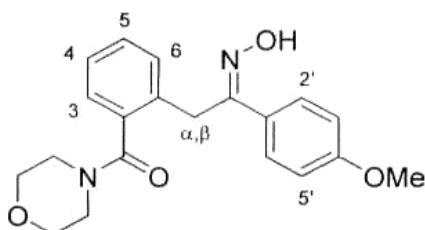


5

Приклад 11.

2-[2-(Морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-метоксифеніл)етанону оксим: вихід 46 %; т. топл. 112 °С (ізопропанол); спектр ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$ 1:1), δ , м.ч. (J, Гц): 3,16-3,27 (2H, м, морфолін), 3,47-3,58 (2H, м, морфолін), 3,69 (4H, уш. с, морфолін), 3,76 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O-4'}$), 3,87 (1H, уш. д, $J=15,4$, CH_α), 4,14 (1H, уш. д, $J=15,4$, CH_β), 6,82 (2H, д, $J=8,5$, H-3',5'), 7,02-7,07 (1H, м, H-6), 7,14-7,25 (3H, м, H-3-5), 7,56 (2H, д, $J=8,5$, H-2',6'), 11,12 (1H, с, N-OH).

10



Приклад 12.

Методика синтезу функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I).

15

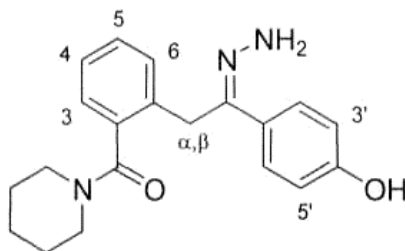
Вихідні похідні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) кип'ятять з 1,1 екв. гідазингідрату у етиловому спирті (15 мл на 0,0025 моль речовини) впродовж 1,5-2 год. (контроль ТШХ). По завершенню реакції суміш упарюють вдвічі, охолоджують на льодяній бані; кристали, що випали, відфільтровують та перекристалізують із етилового спирту.

20

Приклад 12.

2-[2-(Піперидин-4-карбоніл)феніл]-1-(4-гідроксифеніл)-етанону гідазон: вихід 62 %; т. топл. >300 °С (етанол); спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$ 1:1), δ , м.ч. (J, Гц): 1,51 (2H, уш. с, піперидин), 1,67 (4H, уш. с, піперидин), 3,22 (2H, уш. с, піперидин), 3,62 (1H, уш. с, CH_α), 3,70-3,90 (3H, м, піперидин, CH_β), 6,03 (2H, с, NH_2), 6,66 (2H, д, $J=8,5$, H-3',5'), 7,04 (1H, м, H-4), 7,15 (1H, м, H-6), 7,22 (2H, м, H-3,5), 7,43 (2H, д, $J=8,5$, H-2',6'), 9,10 (1H, уш. с, OH-4').

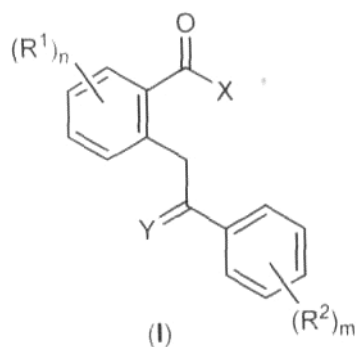
25



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30

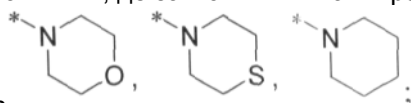
1. Функціоналізовані похідні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I)



де

R¹=H; R²=H, CH₃, OCH₃, OH, m=1-2;

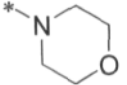
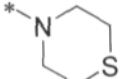
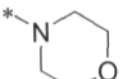
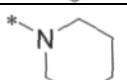
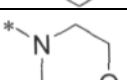
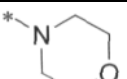
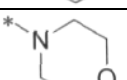
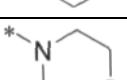
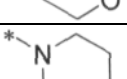
5 X=OH або NR³R⁴, де замісники R³ та R⁴ разом утворюють 6-членні гетероциклічні цикли,



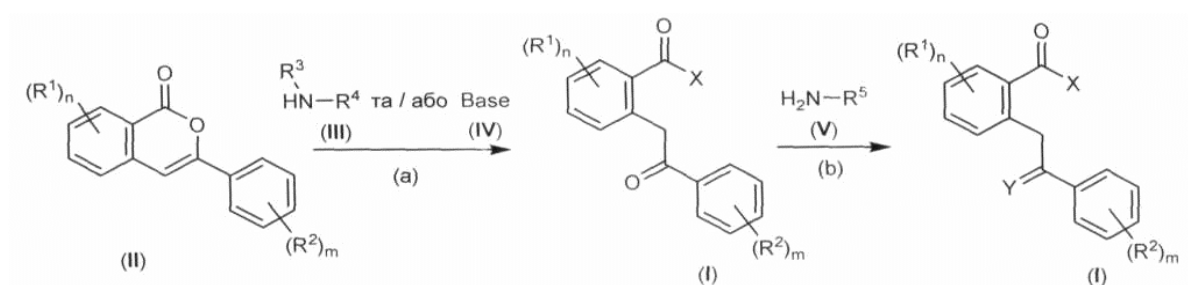
вибрані з

Y=O або NR⁵; де R⁵=OH або NH₂;

вибраної з групи:

	R¹	(R²)₁	(R²)₂	X	Y
2-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-2-(оксоетил)]бензойна кислота	H	3-OH	4-OH	OH	O
2-[2-(2,5-дигідроксифеніл)-2-(оксоетил)]бензойна кислота	H	2-OH	5-OH	OH	O
1-феніл-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	H	H		O
1-(4-гідроксифеніл)-2-[2-(тіоморфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	4-OH	H		O
1-(3,4-дигідроксифеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	3-OH	4-OH		O
1-(3,4-дигідроксифеніл)-2-[2-(піперидин-1-карбоніл)феніл]етанон	H	3-OH	4-OH		O
1-(2,5-дигідроксифеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	2-OH	5-OH		O
2-[2-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-2-(гідроксііміно)етил]бензойна кислота	H	2-OH	5-CH₃	OH	N-OH
2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-гідроксифеніл)етанону оксим	H	4-OH	H		N-OH
2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанону оксим	H	2-OH	5-CH₃		N-OH
2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-метоксифеніл)етанону оксим	H	4-OCH₃	H		N-OH
2-[2-(піперидин-4-карбоніл)феніл]-1-(4-гідроксифеніл)етанону гіdraзон	H	4-OH	H		N-NH₂

2. Спосіб отримання функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I)

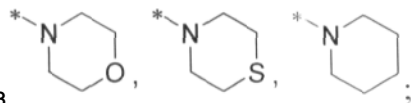


5

де

$R^1=H$; $R^2=H, CH_3, OCH_3, OH$, $m=1-2$;

$X=OH$ або NR^3R^4 , де замісники R^3 та R^4 разом утворюють 6-членні гетероциклічні цикли,



вибрані з

$Y=O$ або NR^5 ; де $R^5 = OH$ або NH_2 ;

Base=основа вибрана з гідроксидів лужних металів, карбонатів лужних металів, алкоголятів лужних металів;

вибраної з групи:

10

	R^1	$(R^2)_1$	$(R^2)_2$	X	Y
2-[2-(3,4-дигідрофеніл)-2-(оксоетил)]бензойна кислота	H	3-OH	4-OH	OH	O
2-[2-(2,5-дигідрофеніл)-2-(оксоетил)]бензойна кислота	H	2-OH	5-OH	OH	O
1-феніл-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	H	H		O
1-(4-гідрофеніл)-2-[2-(тіоморфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	4-OH	H		O
1-(3,4-дигідрофеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	3-OH	4-OH		O
1-(3,4-дигідрофеніл)-2-[2-(піперидин-1-карбоніл)феніл]етанон	H	3-OH	4-OH		O
1-(2,5-дигідрофеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]етанон	H	2-OH	5-OH		O
2-[2-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-2-(гідроксііміно)етил]бензойна кислота	H	2-OH	5-CH ₃	OH	N-OH
2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-гідрофеніл)етанону оксим	H	4-OH	H		N-OH
2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанону оксим	H	2-OH	5-CH ₃		N-OH
2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-метоксифеніл)етанону оксим	H	4-OCH ₃	H		N-OH
2-[2-(піперидин-4-карбоніл)феніл]-1-(4-гідрофеніл)етанону гіdraзон	H	4-OH	H		N-NH ₂

при якому здійснюють такі етапи:

- отримують функціоналізовані похідні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) шляхом взаємодії 3-арилізокумаринів загальної формули (II) з вторинними амінами загальної формули (III) та/або основами загальної формули (IV), вибраними з гідроксидів лужних металів, карбонатів лужних металів, алкоголятів лужних металів;

- отримують функціоналізовані похідні дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) шляхом взаємодії функціоналізованих похідних дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот загальної формули (I) з відповідними нуклеофільними реагентами загальної формули (V).