

УДК 547.814.1+547.816.3+547.793.4+547-311+547-372+547.304.2
DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2024.1\(59\).8](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2024.1(59).8)

Єлизавета АНЦИБОРА^{1,2}, студ.
ORCID ID: 0009-0008-9595-3205
e-mail: elisantsybora@gmail.com

Вікторія МОСКВІНА¹, канд. хім. наук, доц.
ORCID ID: 0000-0001-5556-9147
e-mail: v.moskvina@gmail.com

Тетяна ШОКОЛ¹, канд. хім. наук, ст. наук. співроб.
ORCID ID: 0000-0002-8483-703X
e-mail: shokoltv@ukr.net

Володимир ХИЛЯ¹, д-р хім. наук, проф., чл.-кор. НАН України
ORCID ID: 0000-0001-9438-572X
e-mail: vpkhilya@gmail.com

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

²Університет Онтаріо Тех, Ошава, Онтаріо, Канада

ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ НА ОСНОВІ 3-(5-ГІДРОКСИБЕНЗОФУРАН-3-КАРБОНІЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНУ

Вступ. Кумарини (бензопіран-2-они) та бензофурани відносяться до важливого класу природних сполук та ось вже тривалий час привертають значну увагу науковців завдяки своїм різноманітним біологічним властивостям та великим синтетичним потенціалом для проведення структурної модифікації. Введення функціональних груп та фармакофорних замісників до структури кумаринів із бензофурановим фрагментом є актуальною та практично-спрямованою задачею. Метою представленого дослідження було вивчення можливостей структурної модифікації 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-ону та введення до його структури додаткових функціональних груп - аміногрупи, гідроксильної групи, амідоксимального фрагменту та оксадіазольного циклу – важливих угруповань для створення нових лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів.

Об'єктами дослідження є алкілювання, амідування, гетероциклізація та розкриття оксиранового циклу як підхід до створення структурно-різноманітних похідних на основі 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)кумарину, а також спектральні характеристики синтезованих сполук.

Методи. Органічний синтез нових функціоналізованих похідних на основі 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)кумарину; доведення будови та характеристика синтезованих сполук за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах ¹H та ¹³C.

Результати. Використання 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-ону як модельної сполуки дозволило провести його структурну модифікацію та продемонструвати зручність його використання як реагента для введення додаткових функціональних груп, таких як аміногрупа, гідроксильна група, амідоксимальний фрагмент та оксадіазольний цикл. Використовуючи реакції алкілювання, амідування, гетероциклізації та ін., розроблено препаративні методики синтезу серії функціоналізованих похідних, зокрема: 2-((3-(2-оксо-2Н-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетонітрил, 3-(5-(оксиран-2-іл-метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он, N'-гідрокси-2-((3-(2-оксо-2Н-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетімідамід, 3-(5-((1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он та гідрокси-3-(алкіламіно)пропокси)-бензофуран-3-карбоніл)кумарини з високими виходами.

Висновки. Продемонстровано, що для синтезу структурно-різноманітних похідних кумаринів, зокрема сполук із такими групами, як аміногрупа, гідроксильна група, амідоксимальний фрагмент та оксадіазольний цикл, успішно може бути використаний 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-кумарин в якості зручного вихідного реагенту. Ефективність та зручність розроблених синтетичних процедур дозволяє отримати цільові продукти з високими виходами та у багатограмній кількості.

Ключові слова: кумарин, 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он, амідоксим, алкілювання, гетероциклізація.

Вступ

Кумарини (бензопіран-2-они) є важливим класом природних сполук, які привертають значну увагу науковців завдяки своїм різноманітним біологічним властивостям, включаючи антикоагулянтну, протипухлинну, протизапальну, антибактеріальну, протівірусну та антиоксидантну дію. Низка літературних оглядів, опублікованих нещодавно, систематизують існуючі підходи до отримання кумаринів, включаючи як класичні (реакції Пехмана та Кнєвенагеля), так і сучасні синтетичні методи (Gaudino et al., 2016; Gupta et al., 2024; Nazeri et al., 2024), а також узагальнює всі види біологічної дії, якою володіють сполуки даного класу (Wang et al., 2024; Tiwari et al., 2023; Patil, 2022; Akkol et al., 2020). Особлива увага до сполук кумаринового ряду обумовлена також і їх великим синтетичним потенціалом для проведення цілеспрямованої структурної модифікації. Зокрема, ряд досліджень демонструють, що модифікація бензопіран-2-онів може значно підвищити їхню біологічну активність,

поліпшити такі фармакокінетичні властивості, як стабільність, розчинність та біодоступність, а також зменшити побічні ефекти (Chen et al., 2015; Yao et al., 2017; Das et al., 2022), що підтверджує необхідність подальших наукових досліджень у цьому напрямку, спрямованих на розробку нових високоефективних лікарських препаратів та агрохімікатів. Так само, похідні бензофуранів, як і кумаринів, також всебічно розповсюджені в рослинному світі та володіють широким спектром біологічної активності (Miao et al., 2019). Тому проведення структурної модифікації та введення фармакофорних замісників до структури кумаринів із бензофурановим фрагментом є актуальною та практично-спрямованою задачею. Для визначення синтетичного потенціалу таких похідних в якості модельної сполуки було обрано 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он **1** (рис. 1). І хоча синтез цієї сполуки описаний (El Azab et al., 2016), хімічні властивості не вивчалися. Але досліджена біологічна активність зазначеної сполуки, в результаті чого виявлено,

що речовина **1** проявляє значну антибактеріальну активність проти грам-позитивних (*Staphylococcus aureus* і *Bacillus subtilis*) і грам-негативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa* і *Escherichia coli*), а також помірну протигрибкову активність проти двох видів грибів – *Aspergillus fumigatus* і *Candida albicans* (El Azab et al., 2016). Саме тому метою представленого дослідження було вивчення

можливостей структурної модифікації 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону та введення до його структури додаткових функціональних та/або фармакофорних груп – аміногрупи, гідроксильної групи, амідоксимного фрагменту та оксадіазольного циклу – важливих угруповань для створення нових лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів (рис. 1).

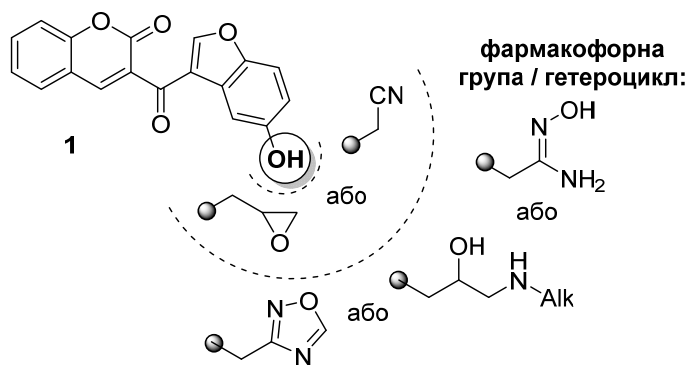


Рис. 1. Загальна схема проведення структурної модифікації 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)кумарину **1**

Методи

Контроль за перебігом реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ на платівках Silufol UV-254 з використанням в якості елюента системи розчинників CHCl_3 –MeOH, 9:1. Спектри ^1H і ^{13}C ЯМР зареєстровані на приладі Varian Mercury 400 (при 400 МГц для ^1H ЯМР та 101 МГц для ^{13}C ЯМР) із використанням сигналу залишкового розчинника DMSO у якості внутрішнього стандарту. Температури плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Мас-спектри зареєстровані на приладі Agilent 1100 Series, обладнаним діодною матрицею із мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL, з хімічною іонізацією при атмосферному тиску (APCI).

Синтез 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону (**1**) був проведений за методикою, опублікованою в роботі (El Azab et al., 2016).

Синтез 2-((3-(2-оксо-2H-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетонітрилу (**2**).

В плоскодонну колбу поміщають кумарин **1** (0,92 г, 3 ммоль), додають ацетон та при перемішуванні 2 екв. свіжопрожареного поташу (0,83 г, 6 ммоль), розтертого у ступці. До суміші прикапують хлорацетонітрил (0,57 мл, 9 ммоль) і кип'ятять впродовж 5–6 год. при інтенсивному перемішуванні. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у стакан з холодною водою та нейтралізують розбавленим водним розчином HCl. Одержаний осад відфільтровують, промивають пропан-2-олом та кристалізують з пропан-2-олу, отримуючи цільовий продукт.

Синтез 3-(5-(оксиран-2-ілметокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону (**3**).

В плоскодонну колбу поміщають кумарин **1** (0,92 г, 3 ммоль), додають ацетон та при перемішуванні 2 екв. свіжопрожареного поташу (0,83 г, 6 ммоль), розтертого у ступці. До суміші прикапують епіхлоргідрин (0,71 мл, 9 ммоль) і кип'ятять впродовж 5–6 год. при інтенсивному перемішуванні. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають

у стакан з холодною водою та нейтралізують розбавленим водним розчином HCl. Одержаний осад відфільтровують, промивають пропан-2-олом та кристалізують з пропан-2-олу, отримуючи цільовий продукт.

Синтез N'-гідрокси-2-((3-(2-оксо-2H-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетамідаміду (**4**).

До розчину продукту **2** (0,35 г, 1 ммоль) в 20 мл EtOH додають свіжоприготовлений насичений водний розчин, що містить гідрохлориду гідроксиламіну (0,14 г, 2 ммоль) та NaHCO_3 (0,17 г, 2 ммоль) та кип'ятять одержану суміш зі зворотнім холодильником впродовж 4–6 годин. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розчинник випаровують на ротаційному випарювачі. До залишку, отриманого після випаровування, доливають 10 мл води та відфільтровують осад, що утворився, отримуючи спектрально чистий продукт.

Синтез 3-(5-((1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону (**5**).

До продукту **4** (0,5 ммоль) додають 5 мл триетилортоформіату та кип'ятять зі зворотнім холодильником 6,5 год. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розчинник випаровують на ротаційному випарювачі. До твердого залишку, отриманого після випаровування, розтирають з пропан-2-олом, осад відфільтровують та промивають пропан-2-олом, отримуючи спектрально чистий продукт.

Синтез 3-(5-(2-гідрокси-3-(пропіламіно)пропокс)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону (**7a**).

До продукту **3** (0,18 г, 0,5 ммоль) додають n-пропіламін (**6a**, 0,20 мл, 2,5 ммоль) та кип'ятять з дефлегматором впродовж 6–9 год. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують на ротаційному випарювачі. Маслоподібний залишок, отриманий після випаровування, розчиняють в CHCl_3 , промивають водою (2 рази по 25 мл) та екстрагують. Органічну фазу збирають, сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують та випаровують розчинник на ротаційному випарювачі. Отриманий

маслопохідний залишок розтирають з МТБЕ, осад фільтрують, отримуючи цільовий продукт.

Синтез 3-(5-(2-гідрокси-3-(ізопропіламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-ону (7b).

До продукту **3** (0,18 г, 0,5 ммоль) додають ізо-пропіламін (**6b**, 0,21 мл, 2,5 ммоль) та кип'ятять з дефлегматором впродовж 6 - 9 год. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують на ротаційному випарювачі. Маслоподібний залишок, отриманий після випаровування, розчиняють в CHCl_3 , промивають водою (2 рази по 25 мл) та екстрагують. Органічну фазу збирають, сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують та випаровують розчинник на ротаційному випарювачі. Отриманий маслопохідний залишок розтирають з МТБЕ, осад фільтрують, отримуючи цільовий продукт.

Синтез 3-(5-(2-гідрокси-3-(циклопентиламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-ону (7c).

До продукту **3** (0,18 г, 0,5 ммоль) додають циклопентиламін (**6c**, 0,20 мл, 2,5 ммоль) та кип'ятять з дефлегматором впродовж 6–9 год. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують на ротаційному випарювачі. Маслоподібний залишок, отриманий після випаровування, розчиняють в CHCl_3 , промивають водою (2 рази по 25 мл) та екстрагують. Органічну фазу збирають, сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують та випаровують розчинник на ротаційному випарювачі. Отриманий маслопохідний залишок розтирають з МТБЕ, осад фільтрують, отримуючи цільовий продукт.

Синтез 3-(5-(2-гідрокси-3-(2-гідроксиетил)аміно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-ону (7d).

До продукту **3** (0,18 г, 0,5 ммоль) додають етаноламін (**6d**, 0,15 мл, 2,5 ммоль) та кип'ятять з дефлегматором впродовж 6 - 9 год. Контроль за перебігом реакції здійснюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують на ротаційному випарювачі. Маслоподібний залишок, отриманий після випаровування, розчиняють в CHCl_3 , промивають водою (2 рази по 25 мл) та екстрагують. Органічну фазу збирають, сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують та випаровують розчинник на ротаційному випарювачі. Отриманий маслопохідний залишок розтирають з МТБЕ, осад фільтрують, отримуючи цільовий продукт.

Результати

Використовуючи методики, що були розроблені в результаті роботи та наведені в попередньому розділі, були синтезовані функціоналізовані похідні на основі 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)кумарину, фізико-хімічні характеристики яких наведено нижче.

3-(5-Гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он (1). Вихід 95 % (0,91 г). $T_{\text{пл}}$ 251 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (с, 1H), 8.88 (1H, с), 8.50 (1H, с), 7.85 (1H, дд, $J = 7.7, 1.6$ Гц), 7.75 (1H, ддд, $J = 8.7, 7.4, 1.6$ Гц), 7.57 – 7.49 (3H, м), 7.45 (1H, Гц, $J = 7.5, 1.1$ Гц), 6.89 (1H, дд, $J = 8.9, 2.6$ Гц). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 185.75, 158.36, 157.57, 155.51, 154.43, 149.64, 144.80, 133.93, 130.28, 127.35, 125.34, 125.18, 121.31, 118.79, 116.76, 115.09, 112.73, 106.73.

2-((3-(2-Оксо-2Н-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетонітрил (2). Вихід: 88 % (0,91 г). $T_{\text{пл}}$ 210–211 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76

(1H, с), 8.51 (1H, с), 7.84 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.75 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.59– 7.46 (3H, м), 7.45 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.11 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 4.91 (2H, с). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.8, 159.6, 158.2, 156.7, 154.3, 149.4, 141.6, 129.3, 128.2, 127.6, 125.3, 124.6, 125.7, 118.6, 116.3, 115.4, 113.1, 112.7, 105.3, 61.2. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 346 [MH^+] (100).

3-(5-(Оксиран-2-іл-метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он (3). Вихід: 72 % (0,78 г). $T_{\text{пл}}$ 228–229 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (1H, с), 8.52 (1H, с), 7.86 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.73 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.59– 7.45 (3H, м), 7.41 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.12 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 4.23 (2H, м), 3.26 (1H, м), 3.14 (1H, м). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.6, 159.7, 158.3, 156.8, 154.2, 149.6, 141.5, 129.3, 128.1, 127.4, 125.4, 124.8, 125.9, 118.5, 116.4, 113.3, 112.8, 105.2, 70.4, 52.3, 45.1. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 363 [MH^+] (100).

N'-Гідрокси-2-((3-(2-оксо-2Н-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетімідамід (4). Вихід: 95 % (0,36 г). $T_{\text{пл}}$ 187–188 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 (1H, с, OH), 8.78 (1H, с), 8.72 (2H, уш. с, NH_2), 8.54 (1H, с), 7.86 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.72 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.58– 7.46 (3H, м), 7.39 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.09 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 4.82 (2H, с). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.7, 159.6, 158.4, 156.7, 157.3, 154.4, 149.6, 141.6, 129.4, 128.3, 127.7, 125.4, 124.6, 125.8, 118.6, 116.5, 113.3, 112.8, 105.6, 81.2. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 379 [MH^+] (100).

3-(5-((1,2,4-Оксадіазол-3-іл)метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он (5). Вихід: 57 % (0,11 г). $T_{\text{пл}}$ 236–237 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (1H, с), 8.76 (1H, с), 8.56 (1H, с), 7.84 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.73 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.56– 7.42 (3H, м), 7.37 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.12 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 5.24 (2H, с). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.8, 159.4, 159.9, 158.7, 156.4, 154.1, 153.3, 149.2, 141.3, 128.6, 127.1, 127.9, 125.6×2, 124.4, 118.3, 116.5, 113.1, 112.7, 105.2, 74.6. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 389 [MH^+] (100).

3-(5-(2-Гідрокси-3-(пропіламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он (7a). Вихід: 85 % (0,18 г). $T_{\text{пл}}$ 178–179 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (1H, с), 8.54 (1H, с), 7.87 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.74 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.56– 7.43 (3H, м), 7.38 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.12 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 5.62 (1H, с), 4.12 (1H, м), 3.89 (2H, м), 3.65 (1H, м), 2.81 (2H, м), 2.53 (2H, м), 1.39 (2H, м), 0.91 (3H, т). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.4, 160.3, 159.6, 154.3, 154.5, 148.4, 141.3, 128.1, 128.6, 127.8, 125.9, 125.3, 123.8, 118.4, 116.3, 112.8, 112.2, 105.1, 71.3, 69.4, 52.6, 52.1, 26.2, 13.6. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 422 [MH^+] (100).

3-(5-(2-Гідрокси-3-(ізопропіламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он (7b). Вихід: 76 % (0,16 г). $T_{\text{пл}}$ 186–187 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (1H, с), 8.58 (1H, с), 7.85 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.63 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 7.58– 7.43 (3H, м), 7.36 (1H, д, $J = 7.4$ Гц), 7.14 (1H, д, $J = 7.6$ Гц), 5.74 (1H, с, OH), 4.37 (1H, м), 3.98 (2H, м), 3.86 (1H, м), 2.84 (1H, м), 2.54 (2H, м), 1.14 (6H, т). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.2, 160.1, 159.8, 154.1, 153.6, 148.1, 141.2, 128.4, 128.7, 127.6, 125.9, 125.6, 124.3, 118.5, 116.4, 112.9, 112.3, 104.8, 71.1, 69.6, 51.7, 26.2×2. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 422 [MH^+] (100).

3-(5-(2-Гідрокси-3-(циклопентиламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2Н-хромен-2-он (7c). Вихід: 85 % (0,19 г). $T_{\text{пл}}$ 206–207 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-$

$d_6\text{-CCl}_4$) δ 8.75 (1H, c), 8.59 (1H, c), 7.84 (1H, d, $J=7.6$ Гц), 7.61 (1H, d, $J=7.6$ Гц), 7.56–7.41 (3H, м), 7.32 (1H, d, $J=7.4$ Гц), 7.13 (1H, d, $J=7.6$ Гц), 5.76 (1H, c), 5.24 (1H, м), 3.96 (2H, м), 2.58 (2H, м), 2.67 (1H, м), 1.63–1.74 (8H, м). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$) δ 186.1, 160.2, 159.6, 153.7, 153.3, 148.2, 141.6, 128.3, 127.7, 127.2, 125.9, 125.5, 124.1, 118.6, 116.3, 112.9, 112.4, 104.9, 71.4, 69.7, 59.4, 51.2, 36.3 $\times$ 2, 24.7 $\times$ 2. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 448 [MH^+] (100).

3-(5-(2-Гідрокси-3-((2-гідроксиетил)аміно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-он (7d). Вихід: 90 % (0.19 г). $T_{\text{пл}}$ 174–175 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$) δ 8.78 (1H, c), 8.56 (1H, c), 7.86 (1H, d, $J=7.6$ Гц), 7.64 (1H, d, $J=7.6$ Гц), 7.58–7.43 (3H, м), 7.38 (1H, d, $J=7.4$ Гц), 7.16 (1H, d, $J=7.6$ Гц), 5.82 (1H, уш. c), 4.94 (2H, уш. c.), 3.86 (2H, м), 3.56 (1H, м), 3.47 (2H, м), 2.84 (2H, м), 2.63 (2H, м). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$) δ 186.3, 160.2, 159.6, 153.7, 153.1, 148.3, 141.1, 128.4, 127.8, 127.6, 125.8, 125.7, 124.1, 118.4, 116.5, 112.3 $\times$ 2, 104.8, 71.3, 69.4, 61.9, 54.6, 52.8. LCMS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 424 [MH^+] (100).

Дискусія і висновки

Вихідний 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-он був отриманий нами за опублікованою методикою (El Azab et al., 2016). Першочерговою задачею було дослідження реакцій алкілювання вихідного кумарину **1**, використовуючи в якості алкілюючих реагентів хлороацетонітрил та епіхлоргідрин (рис. 2). Вибір саме таких алкілюючих реагентів обумовлений тим, що функціональні фрагменти, що будуть введені до структури модельної сполуки – нітрильна група та оксирановий цикл – володіють великим хімічним потенціалом та можуть бути успішно використані для проведення подальшої структурної модифікації. Так, при кип'ятінні вихідного 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)кумарину (**1**) з хлороацетонітрилом (3 екв.) в ацетоні, використовуючи свіжопрожарений K_2CO_3 (2 екв.) в якості основи, був отриманий ацетонітрил **2** з виходом 88%. Алкілювання кумарину **1** з використанням епіхлоргідрину проходило за таких самих умов та завершувалось утворенням оксирану **3** з виходом 72%.

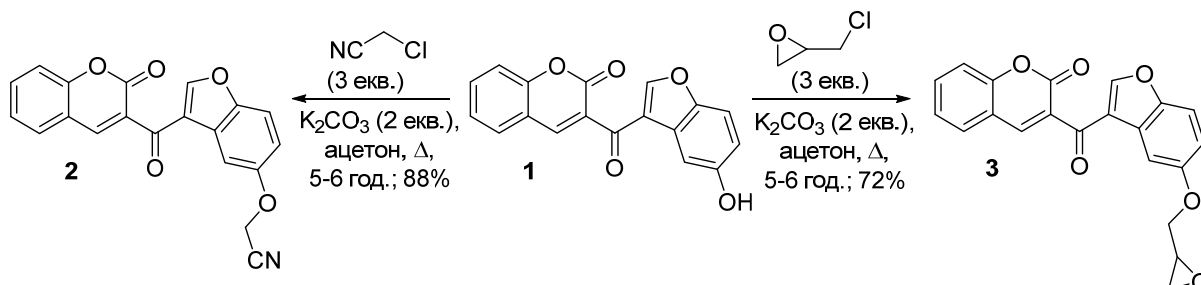


Рис. 2. Схема синтезу 2-((3-(2-оксо-2H-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетонітрилу (**2**) та 3-(5-(оксиран-2-іл-метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону (**3**)

Наступним етапом роботи було дослідження структурних перетворень, використовуючи отримані ацетонітрил **2** та оксиран **3**. Так, взаємодія ацетонітрилу **2** з гідроксиаміном в метанолі в присутності NaHCO_3 дозволила отримати амідоксим **4** з виходом 95% (рис. 3). Зазначимо, що введення амідоксимного угруповання є практично-корисною задачею як для медичної хімії –

оскільки є біоізомером карбоксильної групи, так і для синтетичної органічної хімії для проведення подальших функціональних перетворень. Так, наступна гетероциклізація отриманого амідоксиму **4** проходила при кип'ятінні в триетилортоформіаті та завершувалась отриманням кумарину **5** з оксадіазольним циклом з виходом 57% (рис. 3).

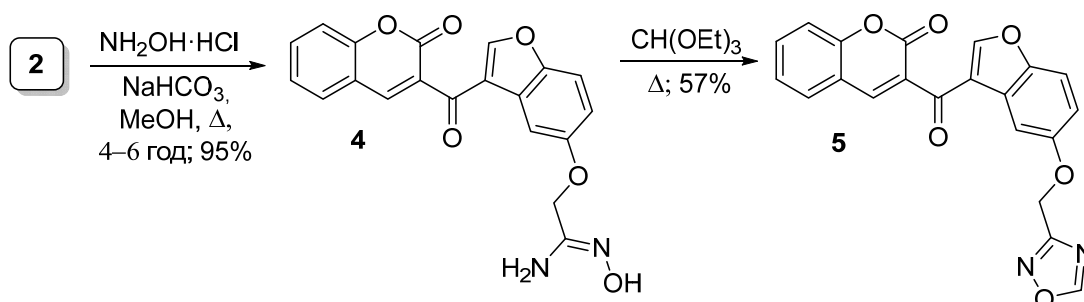


Рис. 3. Схема синтезу N'-гідрокси-2-((3-(2-оксо-2H-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетімідаміду (**4**) та 3-(5-((1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону (**5**)

Відомо, що дія нуклеофілних реагентів на похідні із оксирановим циклом супроводжується його розкриттям та утворенням аміногідроксильного угруповання, тому на наступному етапі роботи нами досліджена взаємодія кумарину **3** з первинними алкіламінами – *n*-пропіламіном (**6a**), *ізо*-пропіламіном (**6b**), цикlopentиламіном (**6c**) та 2-гідроксиетиламіном (**6d**). Так, при кип'ятінні кумарину **3** з надлишком амінів **6a-d** (5 екв.) – вдалось отримати ряд нових похідних кумаринів **7a-d** з аміногідроксильним залишком; вихід отриманих продуктів складав 76-90% (рис. 4).

Таким чином в даній роботі були досліджені шляхи структурної модифікації 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-ону та продемонстровано, що він є зручним реагентом для введення додаткових функціональних груп – аміногрупи, гідроксильної групи, амідоксимного фрагменту та оксадіазольного циклу, важливих угруповань для створення нових лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів. В результаті роботи розроблені препаративні методики синтезу серії

функціоналізованих похідних на основі 3-(5-гідроксибензофуран-3-карбоніл)-кумарину, зокрема 2-((3-(2-оксо-2H-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетонітрил (**2**), 3-(5-(оксиран-2-іл-метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-он (**3**), N'-гідрокси-2-((3-(2-оксо-2H-хромен-3-карбоніл)бензофуран-5-іл)окси)ацетімідамід (**4**), 3-(5-((1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси)бензофуран-3-карбоніл)-2H-хромен-2-он (**5**) та гідрокси-3-(алкіламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)кумарини **7a-d** з

високими виходами. Розроблені синтетичні процедури можуть бути використані для створення бібліотеки структурно-різноманітних похідних кумаринів, а методи можуть бути з легкістю масштабовані, що дозволить отримати цільові продукти у багатограмівній кількості. Подальші дослідження фізико-хімічних, структурних та біологічних характеристик дозволять виявити перспективні сполуки з широким спектром застосування.

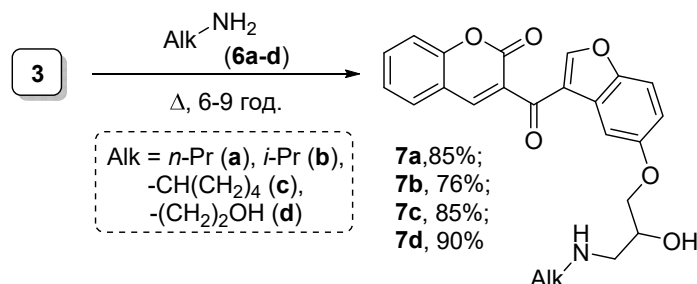


Рис. 4. Схема синтезу гідрокси-3-(алкіламіно)пропокси)бензофуран-3-карбоніл)кумаринів **7a-d**

Внесок авторів: Єлизавета Анцибора – аналіз літературних джерел, синтез і очищення речовин, аналіз спектральних даних, редагування; Вікторія Москвіна – концептуалізація, написання та оформлення рукопису; Тетяна Шокіл – синтез і очищення речовин, аналіз спектральних даних, редагування; Володимир Хіля – концептуалізація дослідження та рукопису, редагування.

Подяки, джерела фінансування. Автори висловлюють подяку всім мужнім захисникам України, завдяки яким ця публікація стала можливою. Робота виконана за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України (грант № 0122U001962).

Список використаних джерел

- Akkol, E. K., Genc, Y., Karpuz, B., Sobarzo-Sanchez, E., & Capasso, R. (2020). Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer. *Cancers*, 12(7), 1959. <https://doi.org/10.3390/cancers12071959>
- Chen, J., Li, W., Yao, H., & Xu, J. (2015). Insights into drug discovery from natural products through structural modification. *Fitoterapia*, 103, 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.04.012>
- Das, B., Baidya, A. T., Mathew, A. T., Yadav, A. K., & Kumar, R. (2022). Structural modification aimed for improving solubility of lead compounds in early phase drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 56, 116614. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116614>
- El Azab, I. H., Break, L. M., & El-Zahrani, Z. A. (2016). Syntheses of enaminone-based heterocyclic compounds and study their biological activity. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(5), 2435. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/320514>
- Gaudino, E. C., Tagliapietra, S., Martina, K., Palmisano, G., & Gravotto, G. (2016). Recent advances and perspectives in the synthesis of bioactive coumarins. *RSC Advances*, 6, 46394–46405. <https://doi.org/10.1039/C6RA07071J>
- Gupta, D., Guliani, E., & Bajaj, K. (2024). Coumarin–synthetic methodologies, pharmacology, and application as natural fluorophore. *Topics in Current Chemistry*, 382(2), 1–38. <https://doi.org/10.1007/s41061-024-00462-z>
- Miao, Y. H., Hu, Y. H., Yang, J., Liu, T., Sun, J., & Wang, X. J. (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC advances*, 9(47), 27510–27540. <https://doi.org/10.1039/C9RA04917G>
- Nazeri, M. T., Nasiriani, T., Torabi, S., & Shaabani, A. (2024). Isocyanide-based multicomponent reactions for the synthesis of benzopyran derivatives with biological scaffolds. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 22(6), 1102–1134. <https://doi.org/10.1039/D3OB01671D>
- Patil, S. B. (2022). Medicinal significance of novel coumarin analogs: Recent studies. *Results in Chemistry*, 4, 100313. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100313>
- Tiwari, A. K., & Singh, M. V. (2023). Insights into the origin and therapeutic implications of benzopyran and its derivatives. *ChemistrySelect*, 8(20), e202300220. <https://doi.org/10.1002/slct.202300220>
- Wang, R., Chen, Z., Huang, Y., Zhang, Q., Chen, M., & Huang, X. (2024). The current landscape of coumarin hybrids with antibreast cancer therapeutic applications: An updated review. *Archiv der Pharmazie*, e2400438. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400438>
- Yao, H., Liu, J., Xu, S., Zhu, Z., & Xu, J. (2017). The structural modification of natural products for novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 12(2), 121–140. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1272757>

applications: An updated review. *Archiv der Pharmazie*, e2400438. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400438>

Yao, H., Liu, J., Xu, S., Zhu, Z., & Xu, J. (2017). The structural modification of natural products for novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 12(2), 121–140. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1272757>

References

- Akkol, E. K., Genc, Y., Karpuz, B., Sobarzo-Sanchez, E., & Capasso, R. (2020). Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer. *Cancers*, 12(7), 1959. <https://doi.org/10.3390/cancers12071959>
- Chen, J., Li, W., Yao, H., & Xu, J. (2015). Insights into drug discovery from natural products through structural modification. *Fitoterapia*, 103, 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.04.012>
- Das, B., Baidya, A. T., Mathew, A. T., Yadav, A. K., & Kumar, R. (2022). Structural modification aimed for improving solubility of lead compounds in early phase drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 56, 116614. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116614>
- El Azab, I. H., Break, L. M., & El-Zahrani, Z. A. (2016). Syntheses of enaminone-based heterocyclic compounds and study their biological activity. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(5), 2435. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/320514>
- Gaudino, E. C., Tagliapietra, S., Martina, K., Palmisano, G., & Gravotto, G. (2016). Recent advances and perspectives in the synthesis of bioactive coumarins. *RSC Advances*, 6, 46394–46405. <https://doi.org/10.1039/C6RA07071J>
- Gupta, D., Guliani, E., & Bajaj, K. (2024). Coumarin–synthetic methodologies, pharmacology, and application as natural fluorophore. *Topics in Current Chemistry*, 382(2), 1–38. <https://doi.org/10.1007/s41061-024-00462-z>
- Miao, Y. H., Hu, Y. H., Yang, J., Liu, T., Sun, J., & Wang, X. J. (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC advances*, 9(47), 27510–27540. <https://doi.org/10.1039/C9RA04917G>
- Nazeri, M. T., Nasiriani, T., Torabi, S., & Shaabani, A. (2024). Isocyanide-based multicomponent reactions for the synthesis of benzopyran derivatives with biological scaffolds. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 22(6), 1102–1134. <https://doi.org/10.1039/D3OB01671D>
- Patil, S. B. (2022). Medicinal significance of novel coumarin analogs: Recent studies. *Results in Chemistry*, 4, 100313. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100313>
- Tiwari, A. K., & Singh, M. V. (2023). Insights into the origin and therapeutic implications of benzopyran and its derivatives. *ChemistrySelect*, 8(20), e202300220. <https://doi.org/10.1002/slct.202300220>
- Wang, R., Chen, Z., Huang, Y., Zhang, Q., Chen, M., & Huang, X. (2024). The current landscape of coumarin hybrids with antibreast cancer therapeutic applications: An updated review. *Archiv der Pharmazie*, e2400438. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400438>
- Yao, H., Liu, J., Xu, S., Zhu, Z., & Xu, J. (2017). The structural modification of natural products for novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 12(2), 121–140. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1272757>

Отримано редакцію журналу / Received: 02.09.24

Прорецензовано / Revised: 22.09.24

Схвалено до друку / Accepted: 30.09.24

Yelyzaveta ANTASYBORA^{1,2}, Student
ORCID ID: 0009-0008-9595-3205
e-mail: elisantsybora@gmail.com

Viktoriia MOSKVINA¹, PhD (Chem.), Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0001-5556-9147
e-mail: v.moskvina@gmail.com

Tetyana SHOKOL¹, PhD (Chem.), Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0002-8483-703X
e-mail: shokoltv@ukr.net

Volodymyr KHILYA¹, DSc (Chem.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine
ORCID ID: 0000-0001-9438-572X
e-mail: vpkhilya@gmail.com

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

²Ontario Tech University, Oshawa, Canada

FUNCTIONALIZATION OF COUMARIN DERIVATIVES BASED ON 3-(5-HYDROXYBENZOFURAN-3-CARBONYL)-2H-CHROMEN-2-ONE

Background. Coumarins (benzopyran-2-ones) and benzofurans belong to an important class of natural compounds and have long attracted significant scientific attention due to their diverse biological properties and high synthetic potential for structural modification. Introducing functional groups and pharmacophoric substituents into the structure of coumarins with a benzofuran fragment is a relevant and practically oriented task. The aim of the presented study was to explore the possibilities of structural modification of 3-(5-hydroxybenzofuran-3-carbonyl)-2H-chromen-2-one and to introduce additional functional groups into its structure, such as amino groups, hydroxyl groups, amidoxime fragments, and oxadiazole rings – key moieties for the creation of new pharmaceuticals, agrochemicals, and functional materials. The objects of study include alkylation, amidation, heterocyclization, and epoxide ring-opening as approaches to create structurally diverse derivatives based on 3-(5-hydroxybenzofuran-3-carbonyl)coumarin, along with the spectral characteristics of the synthesized compounds.

Methods. Organic synthesis of new functionalized derivatives based on 3-(5-hydroxybenzofuran-3-carbonyl)coumarin; structure elucidation and characterization of the synthesized compounds using ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

Results. Using 3-(5-hydroxybenzofuran-3-carbonyl)-2H-chromen-2-one as a model compound allowed for its structural modification and demonstrated its utility as a reagent for introducing additional functional groups such as amino groups, hydroxyl groups, amidoxime fragments, and oxadiazole rings. By employing reactions like alkylation, amidation, and heterocyclization, preparative methods for synthesizing a series of functionalized derivatives were developed, including 2-((3-(2-oxo-2H-chromen-3-carbonyl)-benzofuran-5-yl)oxy)acetonitrile, 3-(5-(oxiran-2-yl-methoxy)-benzofuran-3-carbonyl)-2H-chromen-2-one, N'-hydroxy-2-((3-(2-oxo-2H-chromen-3-carbonyl)benzofuran-5-yl)oxy)-acetimidamide, 3-(5-((1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy)benzofuran-3-carbonyl)-2H-chromen-2-one, and hydroxy-3-(alkylamino)propoxy-benzofuran-3-carbonylcoumarins with high yields.

Conclusions. The study demonstrated that 3-(5-hydroxybenzofuran-3-carbonyl)coumarin can be effectively used as a convenient starting reagent for the synthesis of structurally diverse coumarin derivatives, particularly those with amino groups, hydroxyl groups, amidoxime fragments, and oxadiazole rings. The efficiency and convenience of the developed synthetic procedures allow for the production of target products with high yields and in multi-gram quantities.

Keywords: coumarin, 3-(5-hydroxybenzofuran-3-carbonyl)-2H-chromen-2-one, amidoxime, alkylation, heterocyclization.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.