

Sinteza 3-aril-7-hidroksi-4-metil kumarinskih derivata

Mateja Toma, Mia Krnić, Maja Stipković Babić, Silvana Raić-Malić, Tatjana Gazivoda Kraljević

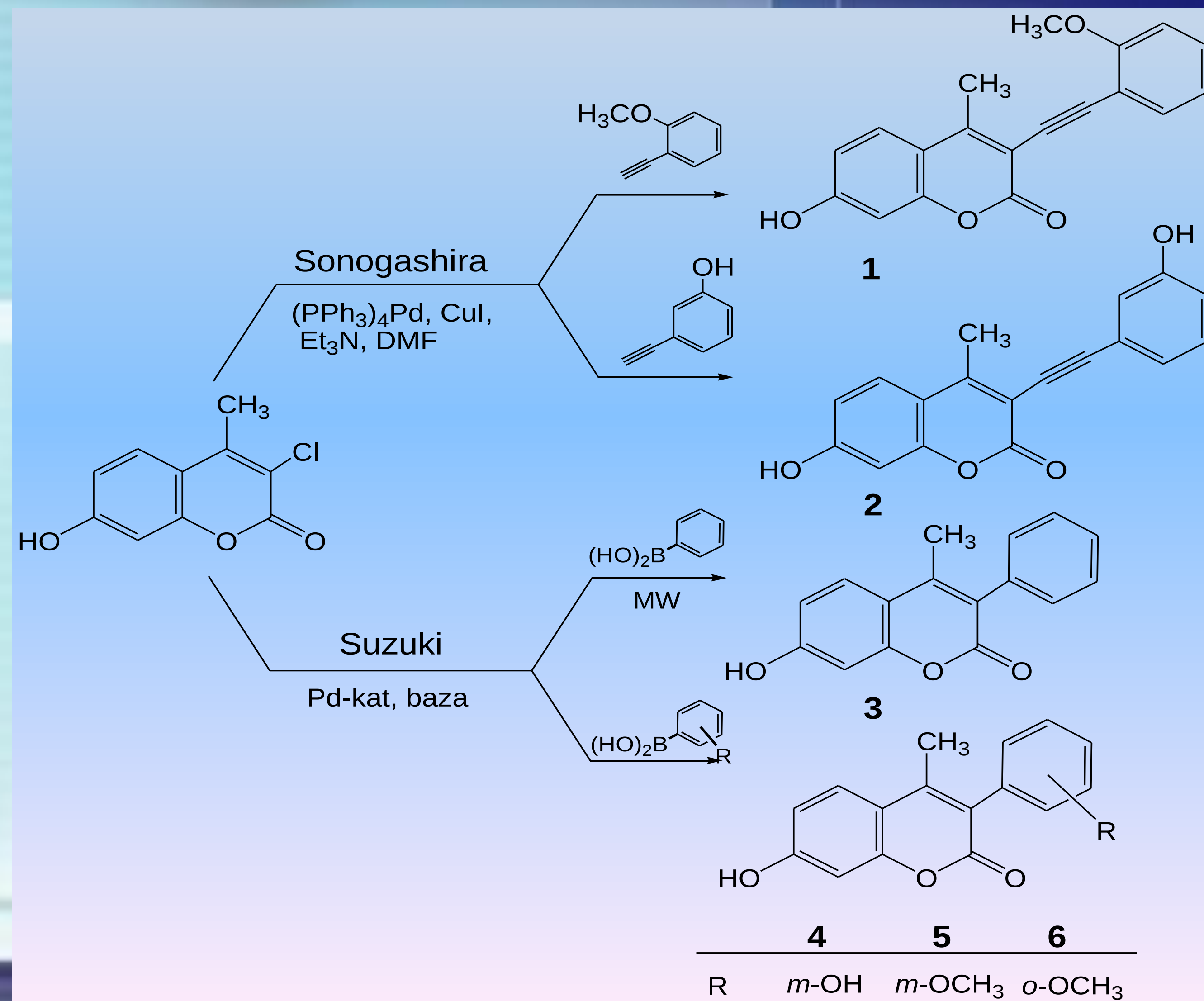
Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za organsku kemiju, Marulićev trg 20, Zagreb,

UVOD

Kumarin i njegovi derivati pokazuju biološku aktivnost poput antimikrobne, antioksidativne, protuupalne, antikoagulacijske, antitumorske, antivirusne, analgetske i hipotermičke, a djeluju i kao antidepresivi, sedativi, hipnotici i antihelmintici. Spojevi s kumarinskom jezgrom imaju i široku primjenu kao aditivi u hrani, u kozmetičkim prepratima, kao farmaceutski agensi te luminescentni materijali.¹ Paladijem kataliziranim reakcijama unakrsnog spajanja (Heck, Negishi, Suzuki, Sonogashira Stille, Tsuji-Trost) stvara se veza ugljik-ugljik kojom se molekule strukturno različitih reaktanata spajaju u novu kompleksniju molekulu. Danas se u svijetu Pd-katalizirane reakcije primjenjuju u određenom stupnju sintetskog procesa u proizvodnji gotovo 25% lijekova, a našle su primjenu u nano-tehnologijama i razvoju novih materijala.² Arilni ili alikilni supstituenti se na heterocikličke sustave mogu uvesti primjerice Suzuki ili Sonogashira Pd-kataliziranim reakcijama.³

SINTEZA SPOJEVA

Sonogashira reakcijom 7-hidroksi-3-klor-4-metilkumarina i terminalnih alkina uz (PPh₃)₄Pd katalizator, CuI i Et₃N u DMF-u pripravljeni su derivati kumarina 1 i 2 s hidroksi- i metoksi-feniletinilnim supstituentima u položaju 3 kumarinskog prstena. Suzuki reakcijom 7-hidroksi-3-klor-4-metil kumarina i različito supstituiranih fenilbornih kiselina uz Pd katalizator i bazu dobiveni su spojevi 3 – 6 (Shema 1). Optimiranje Suzuki reakcije provedeno je s fenilbornom kiselinom uz različite katalizatore, baze, otapala i reakcijske uvjete (Tablica 1). Strukture novopripravljenih spojeva potvrđene su ¹H NMR spektroskopijom i masenom spektrometrijom (Slika 1).



Shema 1. Sinteza 3-aril-7-hidroksi-4-metil kumarinskih derivata

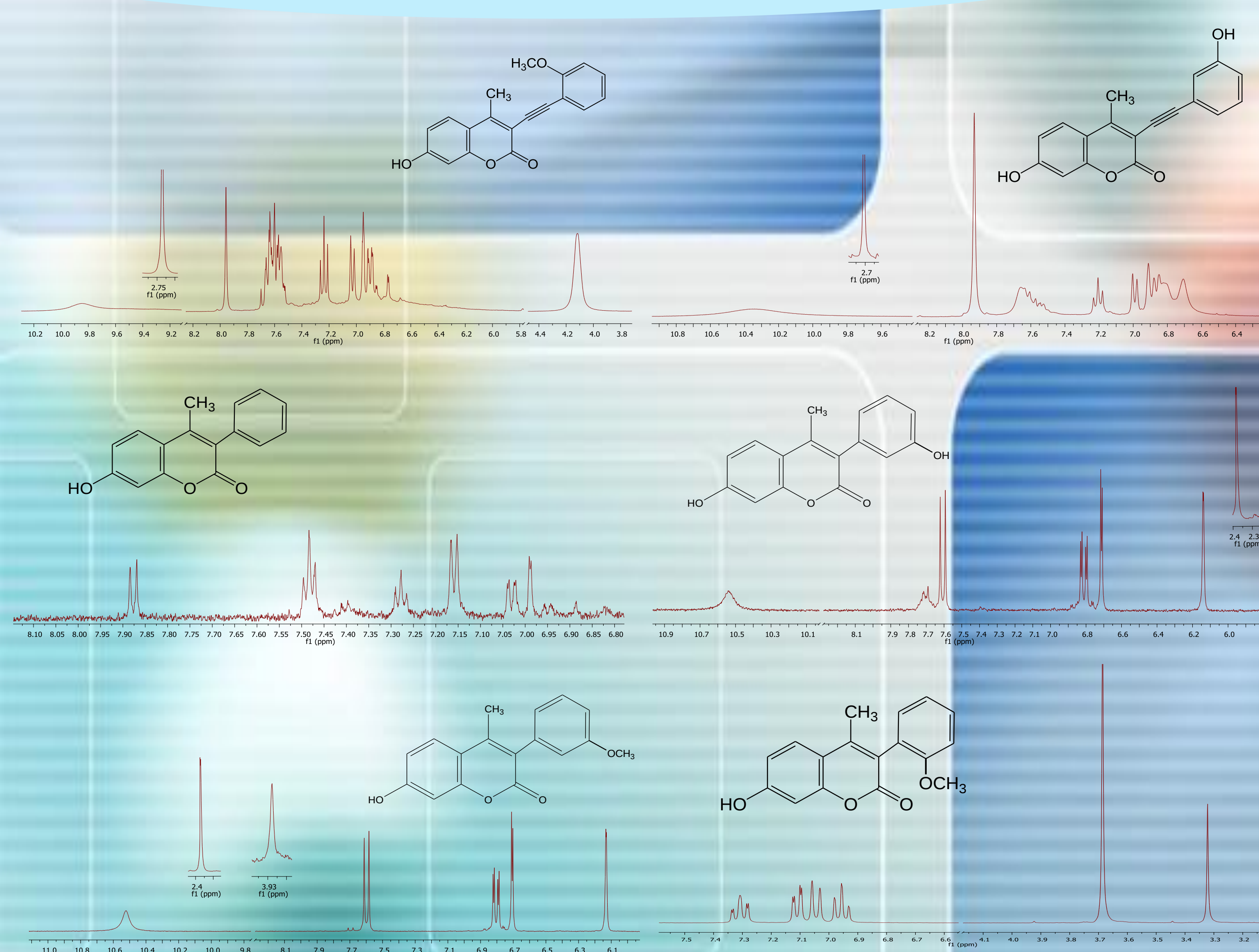
Tablica 1. Suzuki reakcija 7-hidroksi-3-klor-4-metilkumarina i fenilbornih kiselina pri različitim uvjetima

spoj	ArB(OH) ₂	katalizator	otapalo	baza	Reakcijski uvjeti
3		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	THF	K ₂ CO ₃	r.t./24h
		(PPh ₃) ₄ Pd	THF/H ₂ O 1:1	K ₂ CO ₃	r.t./24h
		(PPh ₃) ₄ Pd	DMF	K ₂ CO ₃	r.t./24h
		(PPh ₃) ₄ Pd	THF	K ₂ CO ₃	r.t./24h
		Pd(OAc) ₂	MeOH	K ₂ CO ₃	r.t./24h
		(PPh ₃) ₄ Pd	H ₂ O	Na ₂ CO ₃	MW 300W 100°C, 30 min
		Pd(OAc) ₂	PEG/EtOH 3:1	KF	MW 300W 100°C, 30 min
		(PPh ₃) ₄ Pd	H ₂ O	Na ₂ CO ₃	MW 300W 100°C, 30 min
		(PPh ₃) ₄ Pd	dioksan	K ₂ CO ₃	MW 300W 100°C, 30 min
		Pd(OAc) ₂	PEG/H ₂ O 3:1	Na ₂ CO ₃	60°C/48h
4		Pd(OAc) ₂	MeOH	Na ₂ CO ₃	r.t./24h
5		Pd(OAc) ₂	MeOH	Na ₂ CO ₃	r.t./24h
6		Pd(OAc) ₂	MeOH	Na ₂ CO ₃	r.t./24h

ZAKLJUČAK

- ✓ Sonogashira reakcijom 7-hidroksi-3-klor-4-metilkumarina i terminalnih alkina u položaj 3 kumarinskog prstena uvedeni su feniletinilni supstituenti.
- ✓ Suzuki reakcijom 3-klorkumarinskog derivata s fenilbornim kiselinama pripravljeni su 3-arilni derivati kumarina (3–6).
- ✓ Optimiranjem Suzuki reakcije utvrđeno je da 3-fenilni derivat kumarina (3) u najvećem iskorištenju nastaje MW sintezom pri 100°C uz Pd(OAc)₂ i KF u PEG/EtOH 3:1.

¹H-NMR SPEKTRI NOVOPRIRAVLJENIH SPOJEVA



Slika 1. ¹H NMR spektri spojeva 1-6

Zahvala

Hrvatskoj zakladi za znanost zahvaljujemo za financijsku potporu istraživanja (projekt br. 5596).

Literatura

1. F. G. Medina *et al.* *Nat. Prod. Rep.* 2015 (32) 1472.
2. M. Sahu *et al.* *Int. J. Pharm. Chem. Sci.* 2013 (2) 1159.
3. T. Gazivoda Kraljević *et al.* *Tetrahedron Lett.* 2012 (53) 5144.