



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **139581** (13) **U**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 31/00

A61P 31/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

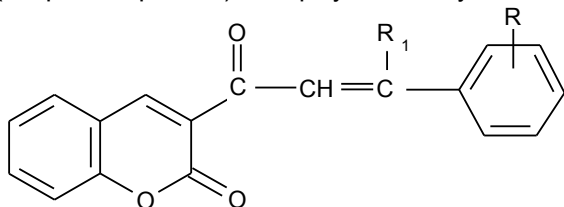
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 06932	(72) Винахідник(и): Яцюк Богдана Григорівна (UA), Рокицька Валентина Йосипівна (UA), Бойко Оксана Георгіївна (UA), Кошельник Вікторія Юріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.06.2019	(73) Власник(и): ХМЕЛЬНИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Інститутська, 11, м. Хмельницький, 29016 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2020	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2020, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-(3-КУМАРИЛ)-3-(R')-ФЕНІЛПРОПЕНОНІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання 1-(3-кумарил)-3-(R')-фенілпропенонів, за яким конденсують 3-ацетилкумарин із ароматичними альдегідами або кетонами, що мають активовану метиленову групу при наявності каталізатора, причому як конденсуючий реагент використовують NaOH (спиртовий розчин) і одержують сполуки загальної формули:



де R=H, 2-OH, 4-NH₂, 4-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 4-OH-3-OCH₃, R₁=CH₃.

UA 139581 U

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме способів одержання корисних органічних сполук, які можуть бути використанні у фармакології, як біологічно активні сполуки і як противірусні, антибактеріальні, протигрибкові, протиракові лікарські препарати.

Природні похідні з кумариновим скелетом виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей [1, 2, 3], таких як антикоагулянти, протизапальні, антиоксиданти [4].

Відомо близько десятка синтетичних методів одержання похідних кумарину [5]. Всі вони засновані на можливості сполучення піранового циклу із похідними бензену, однак деякі із них можна використовувати для синтезу 3-ацетилкумаринів.

Одним з найбільш відомих способів одержання похідних кумарину є реакція Перкіна, згідно якого відбувається конденсація саліцилового альдегіду з оцтовим ангідридом у присутності ацетату натрію [6].

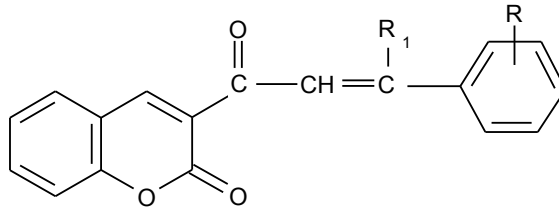
Проте отримати 3-ацетилкумарин безпосередньо за цим способом неможливо. Крім лужних ацетатів в реакції Перкіна можуть бути застосовані й інші каталізатори основного характеру.

Недоліком методу є осмолення, що зумовлює невисокий вихід відповідних похідних кумарину [7, 8].

Найближчим аналогом до запропонованої корисної моделі - є спосіб одержання 1-(3-кумарил)-3-(R'-)-фенілпропенонів взаємодією 3-ацетилкумаринів з відповідними альдегідами в присутності піпередину [9]. В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб одержання 1-(3-кумарил)-3-(R'-)-фенілпропенонів шляхом використання взаємодії доступних вихідних реагентів - 3-ацетилкумарину і натрій гідроксиду (спиртовий розчин), що дасть змогу здешевити цільові сполуки, спростити процес їх одержання.

Згідно з корисною моделлю спосіб одержання 1-(3-кумарил)-3-(R'-)-фенілпропенонів шляхом взаємодії 3-ацетилкумарину з ароматичними альдегідами або кетонами, що мають метиленову групу за наявності каталізатора 10 % спиртового розчину натрій гідроксиду.

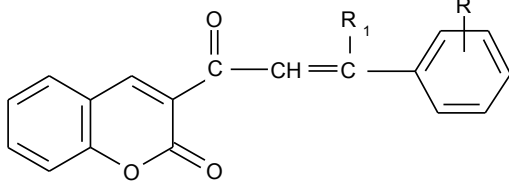
Вихідний 3-ацетилкумарин є комерційно доступним або ж його можна отримати взаємодією саліцилових альдегідів з ацетооцтовим ефіром в присутності органічних основ. Отриманий 3-ацетилкумарин легко конденсується з ароматичними альдегідами. Як результат, отримують сполуки загальної формули:



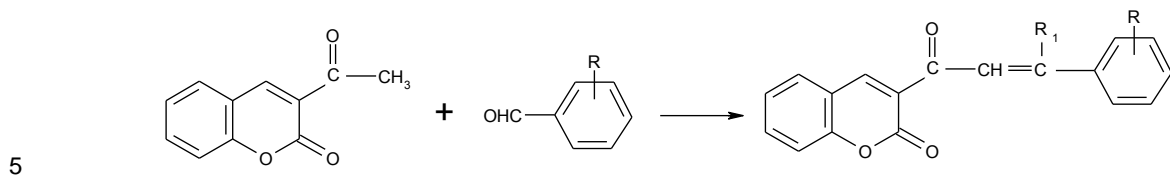
де R=H, 2-OH, 4-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 3-OCH₃, 4-OH, R₁=CH₃.

Розшифровка замісників R' та приклади сполук, одержаних за цим способом наведено у таблиці, де виходи вказано після перекристалізації. Дані записані мас-спектрометром API 150 EX та ІЧ-спектри на "Specord M80" в таблетках КВг підтверджують склад і будову цих сполук.

1-(3-кумарил)-3-(R¹)-фенілпропенони

					
№ сполуки	R	R ₁	Вихід, %	Т.пл., °С*	Формула
1.	H	H	75	158	C ₁₈ H ₁₁ O ₃
2.	2-OH	H	51	152	C ₁₈ H ₁₂ O ₄
3.	4-NH ₂	H	35.6	162	C ₁₉ H ₁₅ O ₃ N
4.	4-NO ₂	H	13	152	C ₁₈ H ₁₁ O ₃ NO ₂
5.	4-OH-3-OCH ₃	H	55	148	C ₁₉ H ₁₅ O ₅
6.	4-N(CH ₃) ₂	CH ₃	79	142	C ₁₈ H ₁₁ O ₃ N(CH ₃) ₂

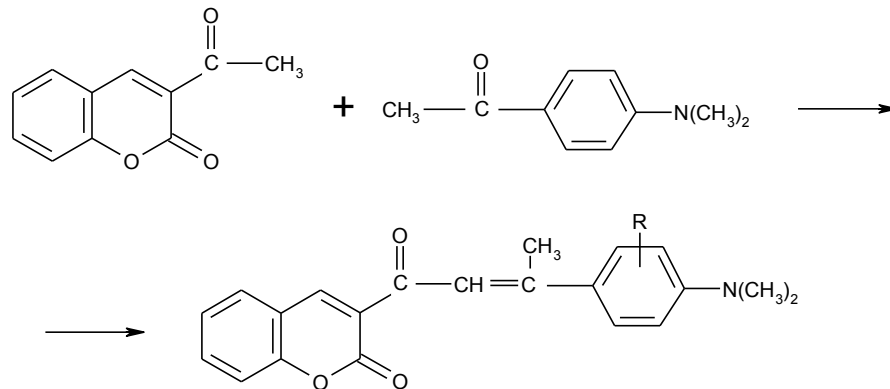
Одержання сполук (1-5) можна проілюструвати наступним прикладом:



де R=H, 2-OH, 4-NH₂, 4-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 4-OH-3-OCH₃.

Одержання 1-(3-кумарил)-3-метил-3-(4-диметиламіно)-фенілпропенону (6) можна проілюструвати наступним прикладом:

10



15

20

Приклад. У колбі Ерленмейера місткістю 250 мл розчиняють, при нагріванні до 60 °С, 0,01 моль 3-ацетилкумарину, 0,01 моль відповідного альдегіду у мінімальній кількості етилового спирту. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні та охолодженні поступово додають 0,5 моль 10 % спиртового розчину натрій гідроксиду. Реакційну суміш нагрівають протягом 13 годин. У процесі реакції випадає осад. Отриманий розчин фільтрують, промивають етиловим спиртом і перекристалізують. 1-(3-кумарил)-3-(R¹)-фенілпропенони (2-6) синтезують аналогічно. Запропонований спосіб дозволяє за одну стадію одержувати заміщені 1-(3-кумарил)-3-(R¹)-фенілпропенони з комерційно доступних вихідних речовин, щоб здешевити кінцевий продукт, що вигідно відрізняє його від відомих способів та підтверджує одержання передбачуваного результату.

Список використаних джерел

1. Warfarin. Centers for Disease Control and Preventio /United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA) Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (EDLHs). - 1996, P. 178-188 / (last access: 05.05.2019).

2. Borges F Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity [Electronic resource] /Roleira F, Milhazes N, Santana L, Uriarte E //Unidade de Quimica-Fisica Molecular/Laboratorio de Quimica Organica: Curr Med Chem., Porto, Portugal, 2005; 12(8):887-916. - Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15853704> (date of the application: 08.05.2019). - Title from the screen.

3. Borges M.F.M. Simple Coumarin: Priviled Scaffolds in Medicinal Chemistry [Electronic resource] /Roleira F.M.F., Milhazes N.J. da S.P., Villares E. U., Penin L. S. //Bentham Science Ltd. Frontiers in Medicinal Chemistry, Sharjah, United Arab Emirates, 2008. Vol. 4. P. 23-85 Mode of access: https://books.google.co.in/books?h1=en&1r=&id-N_luK703FKEC&oi=fhd&pg=PA23&dq=Simple+Coumarins:+Privileged+Scaffolds+in+Medicinal+Chemistrv&ots=b9shFN4NHZ&sig=1_HX69SViqS0VI_iiKxAjORals4#v=onepage&q=Simple%20Coumarins%20Privileged%20Scaffolds%20in%20Medicinal%20Chemistrv&f=false (date of the application: 25.04.2019).

4. Caxy NK Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review [Electronic resource] / Balbhadra SS, Choudhary J, Kohli DV //Dr. Hari Singh Gour Central University: Curr Med Chem, Sagar, India, 2012 19(2):209-25-Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22320299> (date of the application: 01.05.2019).

5. Sugino Teizo Coumarin Synthesis [Electronic resource] /Tanaka Koichi, Solvent-Free// Chemistry letters, CSJ Journals-2001, Vol. 30, N. 2, P.110-111. Mode of access: <https://doi.org/10.1246/cl.2001.110> (date of the application: 20.04.2019).

6. Гинзбург О.Ф. Лабораторные работы по органической химии /учебное пособие для хим.-техн. спец. вузов /О.Ф. Гинзбург, А.А. Петров. - М.: "Высшая школа", 1987, 87 с.

7. Химическая энциклопедия: Том 5-М., 1990. -145 с.

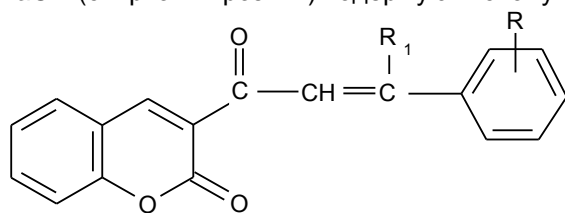
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. Справочник - М., Новая Волна, 15 изд., 2005. -27 с.

9. Vazquez-Rodriguez S. Coumarin-chalcone derivatives as potential antitrypanosomal and antioxidant compounds [Electronic resource] /Matos M.J., Guinez A.F., Maya J.D., Lapier M., Oleazar C., Perez-Cruz F., Uriarte E., Santana L. //Department of Chemistry and Biochemistry, Med chem 5, Santiago de Compostela, Spain-2015, P. 160-172-Mode of access: <https://sciforum.net/manuscripts/1037/original.pdf> (date of the application: 20.05.2019).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35

Спосіб одержання 1-(3-кумарил)-3-(R'-)-фенілпропенонів, за яким конденсують 3-ацетилкумарин із ароматичними альдегідами або кетонами, що мають активовану метиленову групу при наявності каталізатора, який **відрізняється** тим, що як конденсуючий реагент використовують NaOH (спиртовий розчин) і одержують сполуки загальної формули:



40

де R=H, 2-OH, 4-NH₂, 4-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 4-OH-3-OCH₃, R₁=CH₃.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601