

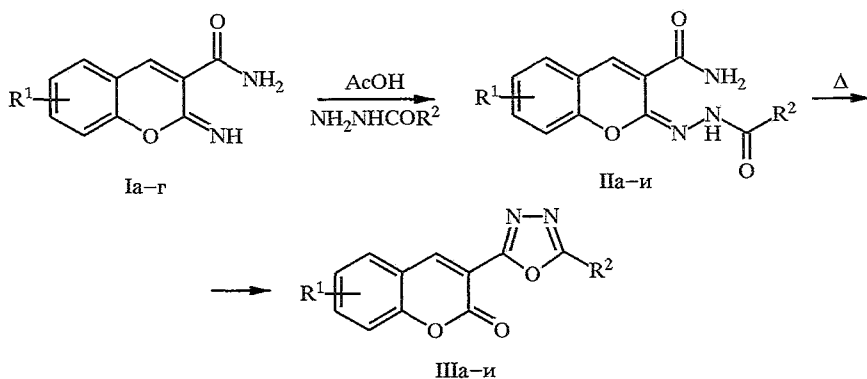
С. Н. Коваленко, К. М. Сытник, В. М. Никитченко,
С. В. Русанова, В. П. Черных, А. О. Порохняк

**РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 2-ИМИНО-2Н-1-БЕНЗОПИРАНОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ**

**4*. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
2-(N-АРОИЛГИДРАЗОНО)КУМАРИН-3-КАРБОКСАМИДОВ
ДЛЯ СИНТЕЗА 3-(1,3,4-ОКСАДИАЗОЛИЛ-2)КУМАРИНОВ**

Предложен новый метод синтеза 3-(1,3,4-оксадиазолил-2)кумаринов, основанный на рециклизации 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамидов, легко получаемых взаимодействием 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с гидразидами аренкарбоновых кислот в кислой среде. Показаны преимущества данного метода над альтернативными схемами синтеза. Высказаны предположения о механизме реакции.

Ранее нами было показано [2], что под действием гидразидов карбоновых кислот 2-иминокумарин-3-карбоксамиды при нагревании в бутаноле-1 легко рециклизуются в N(1)-ациламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот. Если эту реакцию проводить в ледяной уксусной кислоте, то раскрытия иминолактонного цикла 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (Ia—г) не происходит, также как и в случае первичных аминов [3], а образуются продукты замещения по положению 2 кумарина — 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамиды IIa—и.



I a R¹ = H; б R¹ = 6-н-C₆H₁₃, 7-OH; в R¹ = 7-N(C₂H₅)₂; г R¹ = 5,6-бензо; II, III a R¹ = H, R² = Ph;
б R¹ = H, R² = 4-FC₆H₄; в R¹ = 6-н-C₆H₁₃, 7-OH, R² = Ph; г R¹ = 7-N(C₂H₅)₂, R² = Ph;
д R¹ = 7-N(C₂H₅)₂, R² = 4-CH₃C₆H₄; е R¹ = 7-N(C₂H₅)₂, R² = 2-ClC₆H₄; ж R¹ = 7-N(C₂H₅)₂,
R² = γ-Py; з R¹ = 5,6-бензо, R² = Ph; и R¹ = 5,6-бензо, R² = 4-CH₃OC₆H₄

Нами было обнаружено, что при нагревании соединений IIa—и в высококипящих растворителях (о-дихлорбензол, нитробензол, хинолин) или при проведении реакции в плаве в течение 10...30 мин они легко и с хорошими выходами превращаются в 3-(1,3,4-оксадиазолил-2)кумарины (IIIa—и) (табл. 1, 2).

По-видимому, 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамиды IIa—и за счет амидо-иминольной таутомерии способны к внутримолекулярной атаке гидроксильной группы иминольной формы по электронодефицитному атому углерода в положении 2 кумарина. При этом происходит раскрытие

* Сообщение 3 см. [1].

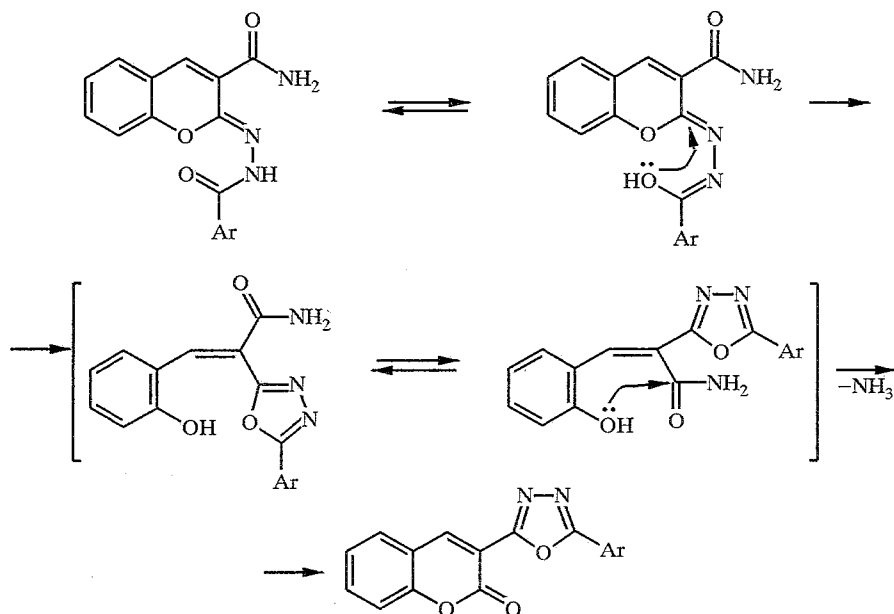
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл.} , °C	Вычислено, % Найдено, % N	ИК спектры (KBr), см ⁻¹ (отношение)	ЭСП(этанол), λ _{max} , нм (ε)
Ша	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₃	78	216...218	<u>9,65</u> 9,73	1744 (ν _{C=O})	342(20000)
Шб	C ₁₇ H ₉ N ₂ O ₃ F	55	241...243	<u>9,09</u> 9,01	1494, 1610 (ν _{C=C}) 1745 (ν _{C=O})	257(11000) 339(17500)
Шв	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₄	68	241...242	<u>7,17</u> 7,22	1570, 1618 (ν _{C=C}) 1744 (ν _{C=O}) 2922, 2851 (ν _{C-H}) 3088 (ν _{O-H})	265(14800) 382(32000)
Шг	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	69	199...201	<u>11,63</u> 11,55	1526, 1582 (ν _{C=C}) 1726 (ν _{C=O}) 2972, 2931 (ν _{C-H})	241(16500) 283(11400) 441(51000)
Шд	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	72	231...232	<u>11,19</u> 11,12	1529, 1621 (ν _{C=C}) 1730 (ν _{C=O}) 2963, 2923, 2870 (ν _{C-H})	247(20400) 287(13800) 441(55000)
Ше	C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₃ Cl	56	195...197	<u>10,62</u> 10,71	1582, 1618 (ν _{C=C}) 1735 (ν _{C=O}) 2968, 2928 (ν _{C-H})	250(16000) 440(54200)
Шж	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	74	220...222	<u>15,46</u> 15,57	1524, 1580 (ν _{C=C}) 1724 (ν _{C=O}) 2978, 2934 (ν _{C-H})	251(13700) 446(48600)
Шз	C ₂₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	76	223...225	<u>8,23</u> 8,36	1564, 1603 (ν _{C=C}) 1751 (ν _{C=O})	231(49300) 261(37400) 393(21100)
Ши	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	82	234...236	<u>7,56</u> 7,49	1566, 1611 (ν _{C=C}) 1739 (ν _{C=O})	265(27000) 394(27300)

иминолактонного и замыкание 1,3,4-оксадиазольного цикла. Далее интермедиат претерпевает *цис-транс*-изомеризацию и происходит повторная нуклеофильная атака по карбамидной группе, ведущая к образованию лактонного цикла.

Характеристики 3-(1,3,4-оксадиазолил-2)кумаринов, полученных предложенным способом и циклизацией N₍₁₎-ациламидразонов кумарин-3-карбоновых кислот, идентичны. Однако продукты, образующиеся при рециклизации 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамидов Ша—и, получают чище и, как правило, с большими выходами, так как циклизация N₍₁₎-ациламидразонов в 1,3,4-оксадиазолы может сопровождаться образованием 1,3,4-триазольных производных.

Было установлено, что введение в молекулу Ша—и заместителей электронодонорной природы (как в ядро кумаринового фрагмента, так и в арильный фрагмент) заметно облегчает протекание процесса рециклизации. И, напротив, электроноакцепторные группы заметно снижают скорость протекания реакции. Это связано, по-видимому, со стабилизацией имидольной формы соединения Ша—и за счет сопряжения арильного и кумаринового фрагментов. В случае электроноакцепторных заместителей реакцию необходимо проводить в более жестких условиях, например увеличить время нагревания или использовать в качестве реакционной среды хинолин.



Как следует из физико-химических данных (табл. 1, 2), в ИК спектрах синтезированных соединений проявляется сильная полоса валентных колебаний $C=O$ лактонной группы кумаринового цикла в области $1724...1751\text{ см}^{-1}$. В области $1580...1630\text{ см}^{-1}$ проявляются полосы $C=C$ ароматических колебаний. Колебания связей $C=N$ 1,3,4-оксадиазольного цикла практически не проявляются.

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений (ДМСО- D_6)

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.		
	1H, с, 4-H	Наром	другие протоны
Ша	9,02	7,45...8,13 (9H, м)	—
Шб	9,01	7,48 (4H, м, (8,6,3',5')-H); 7,75 (1H, т, 7-H); 7,96 (1H, д, 5-H); 8,17 (2H, м, (2',6')-H)	—
Шв	8,85	6,82 (1H, с, 8-H); 7,64 (4H, м, (3',4',5',5)-H); 8,09 (2H, м, (2',6')-H)	0,86 (3H, т, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$) 1,30 (8H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$) 1,56 (2H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$) 11,09 (1H, с, OH)
Шг	8,62	6,55 (1H, д, 8-H); 6,70 (1H, д, д, 6-H); 7,52...7,60 (4H, м, (3',4',5',5)-H); 8,05...8,12 (2H, м, (2',6')-H)	1,21 (6H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 3,50 (4H, к, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
Шд	8,66	6,61 (1H, д, 8-H); 6,82 (1H, д, д, 6-H); 7,45 (2H, д, (3',5')-H); 7,65 (1H, д, 5-H); 7,96 (2H, д, (2',6')-H)	1,17 (6H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 2,42 (3H, с, CH_3) 3,50 (4H, к, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
Ше	8,63	6,56 (1H, д, 8-H); 6,75 (1H, д, д, 6-H); 7,52...7,68 (4H, м, (3',4',5',5)-H); 8,04 (1H, д, д, (2')-H)	1,20 (6H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 3,49 (4H, к, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
Шж	8,75	6,61 (1H, д, 8-H); 6,80 (1H, д, д, 6-H); 7,63 (1H, д, 5-H); 7,97 (2H, д, β -H); 8,84 (2H, д, α -H)	1,15 (6H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 3,48 (4H, к, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
Шз	9,61	7,56...7,67 (5H, м, (3',5',4,7,10)-H); 7,79 (1H, т, 6-H); 8,05 (1H, д, 5-H); 8,20 (2H, м, (2',6')-H); 8,29 (1H, д, д, 8-H); 8,71 (1H, д, 9-H)	—
Ши	9,59	7,13 (2H, д, д, (2',6')-H); 7,60 (1H, д, 10-H); 7,66 (1H, д, 7-H); 7,80 (1H, т, 6-H); 8,03...8,16 (3H, м, (5,2',6')-H); 8,28 (1H, д, 8-H); 8,73 (1H, д, 9-H)	2,76 (3H, с, OCH_3)

В спектрах ПМР полученных соединений наблюдаются сигналы ароматических протонов в области 6,55...8,84 м. д., а синглет протона в положении 4 кумарина — в области 8,62...9,61 м. д. (табл. 2).

Таким образом, из приведенных фактов следует, что для синтеза 3-(1,3,4-триазаолил-2)кумаринов удобно использовать циклизацию N₍₁₎-ацил-амидразонов кумарин-3-карбоновых кислот [2], тогда как для синтеза 3-(1,3,4-оксадиазолил-2)кумаринов значительные преимущества дает метод, основанный на рециклизации 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Spесord M-80 в таблетках КВг. ЭСП измерены на спектрофотометре Spесord M-40 в этаноле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WM-360 в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Общая методика синтеза 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамидов Па—и. Растворяют 0,01 моль соответствующего 2-иминокумарин-3-карбоксамид в 20...25 мл ледяной уксусной кислоты. К полученному раствору добавляют эквимолекулярные количества гидразида ароматической кислоты. Смесь подкисляют 1...2 каплями конц. H₂SO₄, тщательно перемешивают, нагревают до температуры 40...50 °С и оставляют на 2...3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат.

Общая методика синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазолил-2)кумаринов Ша—и. Нагревают 0,005 моль соответствующего 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамид в минимальном количестве нитробензола или другого высококипящего растворителя в течение 10...40 мин. Смесь охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают эфиром и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваленко С. Н., Васильев М. В., Сорокина И. В., Черных В. П., Туров А. В., Руднев С. А. // ХГС. — 1998. — № 12. — С. 1664.
2. Коваленко С. Н., Зубков В. А., Черных В. П., Туров А. В., Ивков С. М. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 186.
3. Зубков В. А., Коваленко С. Н., Черных В. П., Ивков С. М. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 760.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002
e-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Поступило в редакцию 11.02.98

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077, Украина