

О. В. Шаблыкина*, О. В. Шаблыкин, В. В. Ищенко,
А. В. Вороная, В. П. Хиля

СИНТЕЗ 3-ГЕТАРИЛ-1*H*-ИЗОХРОМЕН-1-ОНОВ
НА ОСНОВЕ 3-(2-БРОМАЦЕТИЛ)-1*H*-ИЗОХРОМЕН-1-ОНА

Разработан препаративный метод синтеза 3-(2-бромацетил)-1*H*-изохромен-1-она и изучены его гетероциклизации в 3-(2-*R*-тиазол-4-ил)-, 3-(хиноксалин-2-ил)-, 3-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1*H*-изохромен-1-оны.

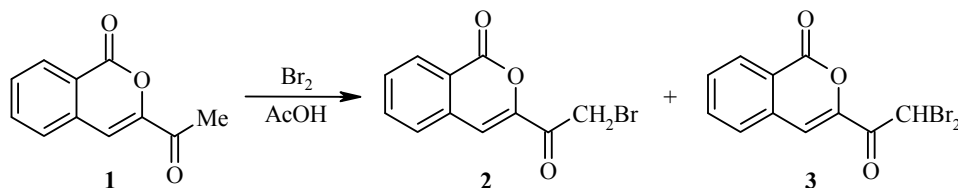
Ключевые слова: 3-ацетил-1*H*-изохромен-1-он, 3-(2-бромацетил)-1*H*-изохромен-1-он, 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-оны, гетероциклизация.

Исследования 1*H*-изохромен-1-онов были начаты еще в XIX веке [1]. Неиссякающий интерес к химии гетарилзамещённых соединений этого класса обусловлен не только широким спектром их биологической активности, но и многочисленными вариантами модификации 1*H*-изохромен-1-онового цикла [1–4]. Но несмотря на это среди массива синтезированных и выделенных из природных объектов производных 1*H*-изохромен-1-онов известно лишь несколько примеров соединений, в которых изохроменное ядро соединено с другим гетероциклом [5].

Возможны два методологических подхода к построению системы 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-она. Один из них заключается в образовании изохроменовой системы из соединений, содержащих другой гетероциклический фрагмент. Так, например, нами был синтезирован ряд 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-онов конденсацией производных гомофталевой кислоты с хлорангидами карбоновых кислот гетероциклического ряда [6].

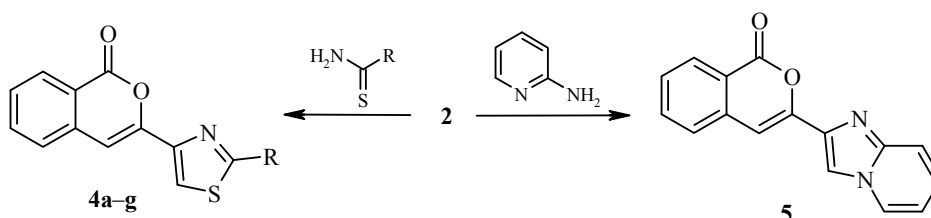
По второму методу 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-оны синтезируются достройкой гетероцикла к уже имеющемуся 1*H*-изохромен-1-оновому циклу. В настоящей работе мы использовали этот способ для синтеза 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-онов на основе 3-(2-бромацетил)-1*H*-изохромен-1-она.

3-(2-Бромацетил)-1*H*-изохромен-1-он (**2**) нами впервые получен взаимодействием 3-ацетил-1*H*-изохромен-1-она (**1**) с бромом в растворе уксусной кислоты.



Реакционная смесь, образовавшаяся в результате взаимодействия эквимольных количеств реагентов, как следует из спектров ЯМР ^1H , содержит целевой продукт **2**, дибромпроизводное **3** и исходное соединение **1**. Оптимизация условий проведения реакции позволила достичь 70% выхода монобромпроизводного **2**. Результатом обработки 3-ацетил-1*H*-изохромен-1-она (**1**) более чем двумя эквивалентами Br_2 было образование исключительно 3-(2,2-дибромацетил)-1*H*-изохромен-1-он (**3**) (выход практически количественный).

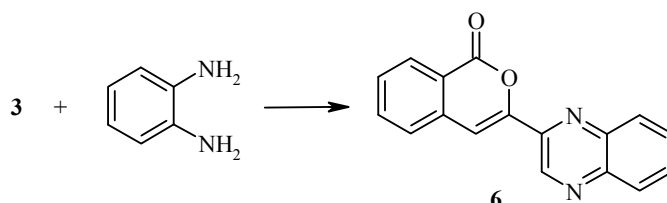
Бромкетон **2** легко реагирует с тиамидами при кипячении в этиловом или изопропиловом спирте и с высоким выходом приводит к 3-(2-*R*-тиазол-4-ил)-1*H*-изохромен-1-онам **4a–g**. Спектры ЯМР ^1H подтверждают образование тиазольного цикла: наряду с характерным для 3-замещённой изохроменовой системы синглетом протона Н-4 в области 7.37–7.51 м. д. появляется синглетный сигнал протона тиазольного цикла (таблица). В аналогичных условиях изохромен **2** реагирует с 2-аминопиридином, приводя к 3-(имидазо[1,2-*a*]-пиридин-2-ил)-1*H*-изохромен-1-ону (**5**).



4 a R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 3-FC₆H₄, **d** R = 4-FC₆H₄, **e** R = 4-ClC₆H₄, **f** R = NH₂, **g** R = CH₂CN

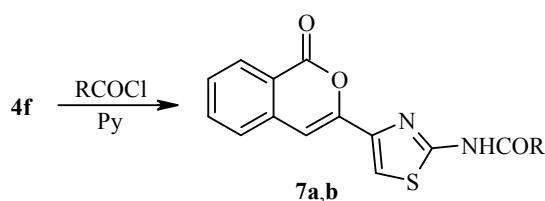
Образование именно такого изомера соединения **5** (а не 3-(имидазо[1,2-*a*]-пиридин-3-ил)-1*H*-изохромен-1-она) подтверждено ядерным эффектом Оверхаузера (ЯЭО) сигнала протона имидазольного цикла (синглета в слабом поле – 8.35 м. д.) с дублетом пиридинового цикла (8.47 м. д.). А наличие ЯЭО между сигналом протона Н-4 изохроменового цикла – синглетом, находящимся в сильном поле (7.35 м. д.), и одним из компонентов мультиплета при 7.47–7.51 м. д. (дублет, соответствует протону Н-5 изохроменовой системы) подтверждает правильность отнесения сигналов в спектре ЯМР ^1H соединения **5**.

Конденсация соединения **2** с *o*-фенилендиамином, сопровождающаяся окислением кислородом воздуха промежуточного продукта, позволила получить 3-(хиноксалин-2-ил)-1*H*-изохромен-1-он **6**, но лучшие выходы продукта достигались в реакции с дибромкетоном **3**.



Следует отметить, что *N*-нуклеофилы, использованные в синтезе соединений **5**, **6** не вызывают раскрытия изохроменового цикла.

Ацилированием хлорангидридами карбоновых кислот аминогруппы тиазольного цикла в соединении **4f** получены амиды **7a,b**.



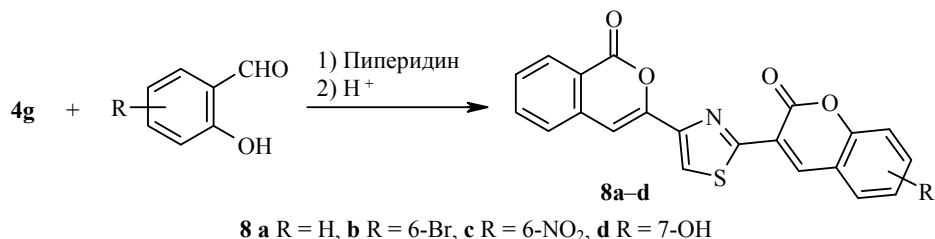
7 a R = Me, **b** R = Ph

Спектральные характеристики соединений 2–10

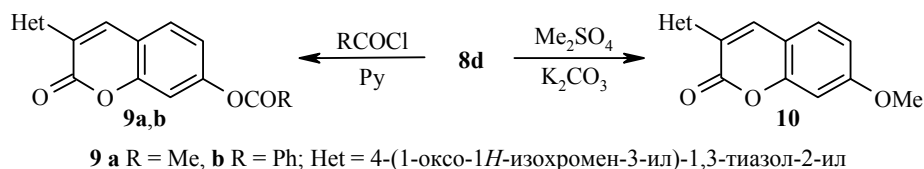
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
2	1720, 1705 (C=O)	4.66 (2H, c, CH ₂ Br); 7.75 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.81 (1H, c, H-4); 7.88 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.91 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 8.25 (1H, д, $J = 8.0$, H-8)
3	1720, 1700 (C=O)	7.38 (1H, c, CHBr ₂); 7.78 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.89 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.93 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.98 (1H, c, H-4); 8.26 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)
4a	1723 (C=O)	2.77 (3H, c, CH ₃); 7.37 (1H, c, H-4); 7.56 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.68 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.79 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.86 (1H, c, H-5'); 8.18 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)
4b	1745 (C=O)	7.46–7.51 (4H, м, H-4,3",4",5"); 7.55 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.69 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.79 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.98–8.03 (3H, м, H-5',2",6"); 8.20 (1H, д, $J = 8.0$, H-8)
4c	1745 (C=O)	7.27 (1H, уш. т, $J = 8.4$, H-5"); 7.51 (1H, c, H-4); 7.52–7.59 (2H, м, H-7,6"); 7.71 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.78–7.84 (3H, м, H-6,2",4"); 8.11 (1H, c, H-5'); 8.18 (1H, д, $J = 8.0$, H-8)
4d	1745 (C=O)	7.28 (2H, уш. т, $J = 8.4$, H-2",6"); 7.47 (1H, c, H-4); 7.57 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.69 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.81 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.03–8.08 (3H, м, H-5',3",5"); 8.20 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)
4e	1755, 1745(C=O)	7.47 (1H, c, H-4); 7.51 (2H, д, $J = 8.4$, H-2",6"); 7.56 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.69 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.80 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.01 (2H, д, $J = 8.4$, H-3",5"); 8.06 (1H, c, H-5'); 8.18 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)
4f	3420, 3300 (N–H); 1723 (C=O)	7.02 (1H, c, H-5'); 7.07–7.10 (3H, м, H-4, NH ₂); 7.51 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.64 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.76 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)
4g	2265 (C≡N); 1720 (C=O)	4.54 (2H, c, CH ₂ CN); 7.41 (1H, c, H-4); 7.57 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.74 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.80 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.06 (1H, c, H-5'); 8.18 (1H, д, $J = 7.6$, H-8)
5	1742 (C=O)	6.83 (1H, т, $J = 6.8$, H-6'); 7.23 (1H, уш. т, $J = 7.6$, H-7); 7.35 (1H, c, H-4); 7.47–7.51 (2H, м, H-7,8"); 7.63 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.74 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.17 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 8.35 (1H, c, H-3'); 8.47 (1H, д, $J = 7.6$, H-5')
6	1730 (C=O)	7.71 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.85–7.92 (4H, м, H-5,6,6',7); 8.00 (1H, c, H-4); 8.12–8.17 (2H, м, H-5',8"); 8.28 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 9.49 (1H, c, H-3')
7a	3125 (N–H); 1767 (C=O)	2.17 (3H, c, CH ₃); 7.16 (1H, c, H-5'); 7.51–7.56 (2H, м, H-4,7); 7.68 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.78 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 8.15 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 12.31 (1H, c, NHCO)
7b	3055 (N–H); 1728 (C=O)	7.25 (1H, c, H-5'); 7.48–7.54 (3H, м, H-3",4",5"); 7.61 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.62 (1H, c, H-4); 7.69 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.77 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.12–8.17 (3H, м, H-8,2",6"); 12.76 (1H, c, NHCO)
8a*	1720 (C=O)	7.68–7.74 (2H, м, H-7,5); 7.75 (1H, c, H-4); 7.84–7.91 (2H, м, H-6",8"); 8.04–8.10 (3H, м, H-6,5",7"); 8.56 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.65 (1H, c, H-5'); 9.62 (1H, c, H-4")
8b	1720 (C=O)	7.59 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.79 (1H, c, H-4); 7.87–7.93 (2H, м, H-7,8"); 8.08–8.16 (2H, м, H-6,7"); 8.20 (1H, c, H-5"); 8.59 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.72 (1H, c, H-5'); 9.56 (1H, c, H-4")
8c	1720 (C=O)	7.82 (1H, c, H-4); 7.85–7.94 (3H, м, H-7,5,8"); 8.11 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 8.60 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.79 (1H, c, H-5'); 8.86 (1H, д, д, $^3J = 9.2$, $^4J = 2.4$, H-7"); 9.02 (1H, д, $J = 2.4$, H-5"); 9.71 (1H, c, H-4")
8d	3240 (O–H); 1733, 1695 (C=O)	6.81 (1H, уш. c, H-8"); 6.88 (1H, уш. д, $J = 8.8$, H-6"); 7.53 (1H, c, H-4); 7.57 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.70 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.76 (1H, д, $J = 8.8$, H-5"); 7.84 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.08 (1H, c, H-5'); 8.19 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.99 (1H, c, H-4"); 10.84 (1H, уш. c, OH)
9a	1734 (C=O)	2.56 (3H, c, OCOCH ₃); 7.50 (1H, д, д, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.6$, H-6"); 7.58 (1H, д, $J = 1.6$, H-8"); 7.75 (1H, c, H-4); 7.84–7.90 (2H, м, H-5,7); 8.05–8.11 (2H, м, H-6,5"); 8.56 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 8.66 (1H, c, H-5'); 9.60 (1H, c, H-4")
9b	1755, 1715 (C=O)	7.62–7.67 (3H, м, H-6",3",5"); 7.70 (1H, уш. c, H-8"); 7.76 (1H, c, H-4); 7.80–7.96 (3H, м, H-5,7,4"); 8.08 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.16 (1H, д, $J = 8.8$, H-5"); 8.33 (2H, д, $J = 7.6$, H-2",6"); 8.57 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 8.67 (1H, c, H-5'); 9.65 (1H, c, H-4")
10	1760, 1727 (C=O)	2.77 (3H, c, OCH ₃); 7.18 (1H, уш. c, H-8"); 7.30 (1H, уш. д, $J = 8.8$, H-6"); 7.71 (1H, c, H-4); 7.83–7.89 (2H, м, H-5,7); 7.97 (1H, д, $J = 8.8$, H-5"); 8.06 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 8.51 (1H, c, H-5'); 8.55 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 9.50 (1H, c, H-4")

* В записи спектров ЯМР ^1H соединений **8–10** протоны 1*H*-изохромен-1-оной системы обозначены как H-3,4 и т. д., протон тиазольного цикла – H-5', протоны 2*H*-хромен-2-оной системы – H-3",4" и т. д.

Конденсацией тиазолилацетонитрила **4g** по активной метиленовой группе с салициловыми альдегидами [7] были получены соединения **8a–d**, в которых 2*H*-хромен-2-оновый и 1*H*-изохромен-1-оновый циклы соединены посредством тиазольного ядра [8].



Как и в случае амина **4f**, на основе содержащего гидроксигруппу соединения **8d** были синтезированы ацетат **9a** и бензоат **9b**. Обработкой соединения **8d** диметилсульфатом в присутствии поташа было также получено метоксипроизводное **10**.



Таким образом, наши исследования показали возможность синтеза различных 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-онов, в том числе и содержащих активные, способные к дальнейшей функционализации группы, на основе 3-(2-бром-ацетил)-1*H*-изохромен-1-она. Примечательно, что, несмотря на то что 1*H*-изохромен-1-он является лактоном, в исследованных нами реакциях гетероциклизации раскрытия цикла под действием достаточно сильных нуклеофилов не происходило.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury 400 (400 MHz) в CF₃COOH (соединения **8a–c**, **9b**) и ДМСО-d₆ (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Vario MICRO Cube. Температуры плавления определены (в "равновесии" по Кофлеру) на малогабаритном нагревательном столе Voetius с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEBAnalytik. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент CHCl₃–MeOH, 19:1.

3-Ацетил-1*H*-изохромен-1-он (1) синтезирован по методикам [9] и [10].

3-(2-Бромацетил)-1*H*-изохромен-1-он (2). Растворяют при комнатной температуре и перемешивании 5 г (0.027 моль) 3-ацетил-1*H*-изохромен-1-она (**1**) в 60 мл АсОН и в течение 1 ч добавляют по каплям 1.5 мл (0.029 моль) Br₂ (экзотермическая реакция). Реакционную смесь перемешивают ещё 15 мин, после чего оставляют на 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно 5 мл уксусной кислоты и большим количеством гексана. Выход 5.05 г (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 164–165 °С. Найдено, %: С 49.67; Н 2.59; Br 29.78. С₁₁Н₇BrO₃. Вычислено, %: С 49.47; Н 2.64; Br 29.92.

3-(2,2-Дибромацетил)-1*H*-изохромен-1-он (3). Растворяют при 60 °С и перемешивании 2 г (0.011 моль) 3-ацетил-1*H*-изохромен-1-она (**1**) в 20 мл АсОН и в течение 1 ч добавляют по каплям 1.4 мл (0.027 моль) Br₂ (реакция экзотермическая, реакционная смесь кипит). После охлаждения добавляют 100 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 3.62 г (95%). Светло-бежевые

мелкие кристаллы, темнеющие при длительном хранении на воздухе. Т. пл. 127–128 °С (с разл.). Найдено, %: С 38.05; Н 1.82; Вг 45.98. $C_{11}H_6Br_2O_3$. Вычислено, %: С 38.19; Н 1.75; Вг 46.19.

3-Гетарил-1*H*-изохромен-1-оны 4а–е,г, 5, 6 (общая методика). Кипятят при перемешивании в течение 2 ч в 30 мл 2-PrOH (15 мл для соединения **4а**) 1.34 г (5.0 ммоль) 3-(2-бромацетил)-1*H*-изохромен-1-она (**2**) и 5.5 ммоль соответствующего тиоамида (для получения соединений **4а–е,г**) или 1.34 г (5.0 ммоль) бромкетона **2** и 0.52 г (5.5 ммоль) 2-аминопиридина (для соединения **5**) или 1.73 г (5.0 ммоль) дибромкетона **3** и 0.60 г (5.5 ммоль) фенилендиамин (для соединения **6**). После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают EtOH. Перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 1:1.

3-(2-Метил-1,3-тиазол-4-ил)-1*H*-изохромен-1-он (4а). Выход 0.77 г (63%). Светло-бежевые игольчатые кристаллы. Т. пл. 119–120 °С. Найдено, %: С 63.93; Н 3.59; N 5.87; S 13.07. $C_{13}H_9NO_2S$. Вычислено, %: С 64.18; Н 3.73; N 5.76; S 13.18.

3-(2-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)-1*H*-изохромен-1-он (4б). Выход 1.28 г (84%). Светло-бежевые мелкие кристаллы. Т. пл. 204–205 °С. Найдено, %: С 71.06; Н 3.52; N 4.75; S 10.68. $C_{18}H_{11}NO_2S$. Вычислено, %: С 70.80; Н 3.63; N 4.59; S 10.50.

3-[2-(3-Фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-изохромен-1-он (4с). Выход 1.23 г (76%). Бесцветные игольчатые кристаллы. Т. пл. 216–218 °С. Найдено, %: С 67.05; Н 3.09; N 4.52; S 10.16. $C_{18}H_{10}FNO_2S$. Вычислено, %: С 66.86; Н 3.12; N 4.33; S 9.92.

3-[2-(4-Фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-изохромен-1-он (4д). Выход 1.41 г (87%). Бесцветные игольчатые кристаллы. Т. пл. 236–237 °С. Найдено, %: С 67.13; Н 3.25; N 4.17; S 9.74. $C_{18}H_{10}FNO_2S$. Вычислено, %: С 66.86; Н 3.12; N 4.33; S 9.92.

3-[2-(4-Хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-изохромен-1-он (4е). Выход 1.51 г (89%). Бесцветные игольчатые кристаллы. Т. пл. 202–203 °С. Найдено, %: С 63.81; Н 2.99; Cl 10.27; N 4.32; S 9.27. $C_{18}H_{10}ClNO_2S$. Вычислено, %: С 63.62; Н 2.97; Cl 10.43; N 4.12; S 9.44.

2-[4-(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрил (4г). Выход 0.91 г (68%). Светло-коричневые крупные кристаллы. Т. пл. 180–182 °С. Найдено, %: С 62.56; Н 3.06; N 10.64; S 12.12. $C_{14}H_8N_2O_2S$. Вычислено, %: С 62.67; Н 3.01; N 10.44; S 11.95.

3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-1*H*-изохромен-1-он (5). Выход 0.81 г (62%). Светло-бежевые мелкие кристаллы. Т. пл. 218–219 °С. Найдено, %: С 73.08; Н 4.07; N 10.44. $C_{16}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.28; Н 3.84; N 10.68.

3-(Хиноксалин-2-ил)-1*H*-изохромен-1-он (6). Выход 1.17 г (85%). Светло-коричневые крупные кристаллы. Т. пл. 186–187 °С. Найдено, %: С 74.63; Н 3.66; N 10.45. $C_{17}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 74.45; Н 3.67; N 10.21.

3-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-1*H*-изохромен-1-он (4ф). Кипятят при перемешивании в течение 2 ч 2.68 г (10 ммоль) бромкетона **2** и 0.84 г (12 ммоль) тиомочевин в 30 мл 2-PrOH, после чего добавляют 50 мл 2% раствора $NaHCO_3$ и кипятят еще 0.5 ч. После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 1:1. Выход 2.03 г (83%). Бесцветные мелкие кристаллы, желтеющие при длительном хранении на воздухе. Т. пл. 241–242 °С. Найдено, %: С 59.22; Н 3.30; N 11.25; S 13.16. $C_{12}H_8N_2O_2S$. Вычислено, %: С 59.00; Н 3.30; N 11.47; S 13.13.

Получение ацилпроизводных 7, 9 а,б (общая методика). К суспензии 2.5 ммоль амина **4f** или фенола **8d** в 5 мл пиридина добавляют 3 ммоль соответствующего хлорангидрида. Смесь нагревают при перемешивании при 80–90 °С до образования прозрачного раствора и оставляют на ночь при комнатной температуре. Добавляют 50 мл H_2O , осадок отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 1:1 (соединения **7а,б**) или из ДМФА (соединения **9а,б**).

N-[4-(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид (7а). Выход 0.62 г (86%). Светло-бежевые мелкие кристаллы. Т. пл. 317–319 °С (с разл.). Найдено, %: С 58.93; Н 3.53; N 9.86; S 11.33. $C_{14}H_{10}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 58.73; Н 3.52; N 9.78; S 11.20.

N-[4-(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бензамид (7б). Выход 0.79 г (91%). Бесцветные мелкие кристаллы. Т. пл. 202–203 °С. Найдено, %: С 65.78; Н 3.62; N 8.27; S 9.06. $C_{19}H_{12}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 65.50; Н 3.47; N 8.04; S 9.20.

2-Оксо-3-[4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-7-илацетат (9a). Выход 0.96 г (89%). Жёлтые игольчатые кристаллы. Т. пл. 252–253 °С. Найдено, %: С 64.27; Н 3.15; N 3.12; S 7.28. C₂₃H₁₃NO₆S. Вычислено, %: С 64.03; Н 3.04; N 3.25; S 7.43.

2-Оксо-3-[4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-7-илбензоат (9b). Выход 1.14 г (92%). Ярко-жёлтые игольчатые кристаллы. Т. пл. 295–297 °С. Найдено, %: С 68.41; Н 3.17; N 2.77; S 6.73. C₂₈H₁₅NO₆S. Вычислено, %: С 68.15; Н 3.06; N 2.84; S 6.50.

Получение соединений 8a–d (общая методика). Растворяют при нагревании в минимальном объёме 2-PrOH 1.34 г (5.0 ммоль) нитрила **4g** и 5.5 ммоль соответствующего альдегида, добавляют 0.1 мл пиперидина и оставляют на ночь. Затем к реакционной смеси добавляют 50 мл 3% H₂SO₄ и кипятят в течение 6 ч, осадок отфильтровывают, промывают H₂O. Перекристаллизовывают из ДМФА.

3-[4-(1-Оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-2-он (8a). Выход 1.53 г (82%). Светло-жёлтые игольчатые кристаллы. Т. пл. 284–285 °С. Найдено, %: С 67.33; Н 3.18; N 3.98; S 8.37. C₂₁H₁₁NO₄S. Вычислено, %: С 67.55; Н 2.97; N 3.75; S 8.59.

6-Бром-3-[4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-2-он (8b). Выход 1.99 г (88%). Светло-жёлтые игольчатые кристаллы. Т. пл. >330 °С. Найдено, %: С 55.97; Н 2.22; Br 17.46; N 2.93; S 7.21. C₂₁H₁₀BrNO₄S. Вычислено, %: С 55.77; Н 2.23; Br 17.67; N 3.10; S 7.09.

6-Нитро-3-[4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-2-он (8c). Выход 1.78 г (85%). Жёлтые игольчатые кристаллы. Т. пл. >330 °С. Найдено, %: С 60.37; Н 2.42; N 6.68; S 7.63. C₂₁H₁₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 60.29; Н 2.41; N 6.70; S 7.66.

7-Гидрокси-3-[4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-2-он (8d). Выход 1.40 г (72%). Тёмно-жёлтые мелкие кристаллы. Т. пл. >330 °С. Найдено, %: С 64.51; Н 2.94; N 3.52; S 8.35. C₂₁H₁₁NO₅S. Вычислено, %: С 64.78; Н 2.85; N 3.60; S 8.23.

7-Метокси-3-[4-(1-оксо-1*H*-изохромен-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2*H*-хромен-2-он (10). Суспензию 0.97 г (2.5 ммоль) соединения **8d**, 0.35 мл (3.5 ммоль) Me₂SO₄ и 0.70 г (5.0 ммоль) K₂CO₃ кипятят при перемешивании в 20 мл ацетона в течение 2–2.5 ч. Добавляют 50 мл H₂O, осадок отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.87 г (86%). Жёлтые мелкие кристаллы. Т. пл. >330 °С (с разл.). Найдено, %: С 65.34; Н 3.38; N 3.32; S 7.86. C₂₂H₁₃NO₅S. Вычислено, %: С 65.50; Н 3.25; N 3.47; S 7.95.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Gabriel, A. Neumann, *Chem. Ber.*, **25**, 3563 (1892).
2. R. D. Barry, *Chem. Rev.*, **64**, 229 (1964).
3. J. W. Harper, J. C. Powers, *Biochemistry*, **24**, 7200 (1985).
4. G. Deltour, F. Binon, F. Henaux, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **131**, 84 (1961).
5. L. Wang, W. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7625 (1998).
6. В. В. Ищенко, О. В. Шабликин, О. В. Туров, О. В. Шабликина, В. П. Хиля, *Доп. НАН України*, № 4, 133 (2006).
7. О. В. Хиля, О. В. Шабликина, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. В. Ищенко, В. П. Хиля, *XTC*, 1632 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1408 (2004).]
8. В. В. Ищенко, О. В. Шабликина, Г. В. Ворона, В. П. Хиля, *Доп. НАН України*, № 3, 141 (2009).
9. С. И. Каневская, И. Н. Ковшарова, Л. И. Линевиц, в кн. *Сборник статей по общей химии*, Изд-во АН СССР, Москва–Ленинград, 1953, т. 2, с. 1493.
10. В. В. Ищенко, К. С. Кулик, О. В. Шабликина, В. П. Хиля, *Доп. НАН України*, № 3, 132 (2008).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: shablykina@ukr.net

Поступило 16.01.2012