

О. В. Хиля, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров,  
В. П. Хиля

## ХИМИЯ 3-ГЕТАРИЛКУМАРИНОВ

### 1. 3-(2-БЕНЗАЗОЛИЛ)КУМАРИНЫ

Взаимодействием замещенных салициловых альдегидов с 2-бензимидазолил- и 2-бензтиазолилацетонитрилами получены соответствующие 3-гетарилкумарины. Изучены реакции алкилирования, ацилирования и аминотетирования полученных 7-гидроксизамещенных гетероаналогов изофлавоноидов.

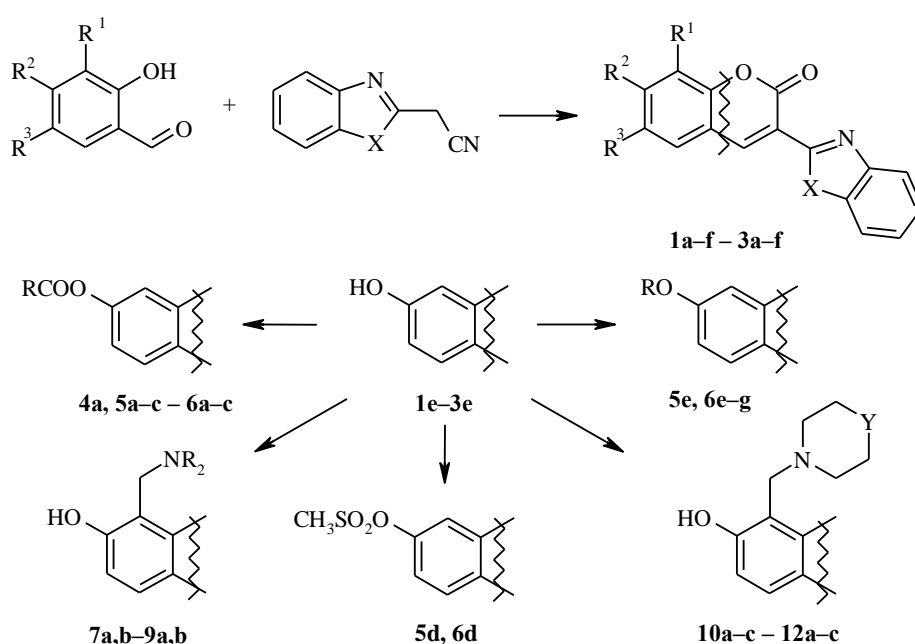
**Ключевые слова:** алкоксикумарины, 8-аминометил-7-гидроксикумарины, ацилоксикумарины, 3-(2-бензимидазолил)кумарин, 3-(2-бензтиазолил)кумарин.

В последнее время широко развиваются исследования, посвященные синтезу и изучению химических свойств кумаринов, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Так, производные 4-гидроксикумарина являются антикоагулянтами (препараты синкумар и неодикумарин), ряд кумаринов нашел применение в лазерной спектроскопии [1, 2]. Среди соединений, обладающих ценными оптическими свойствами, 3-гетарилкумарины, содержащие остатки бензимидазола-2, бензтиазола-2, бензоксазола-2, тиазола-2, тиазола-4, причем последние представляют наибольший интерес.

Разработаны пути синтеза 3-бензазолилкумаринов: взаимодействием замещенных салициловых альдегидов с 2-бензазолилацетонитрилами или эфирами бензазолилуксусных кислот в присутствии оснований [3–11], а также с перхлоратами 2-бензазолилацетонитрилов [12] с последующим кислотным гидролизом образующихся 2-иминокумаринов; реакцией 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с *o*-аминотиофенолом, *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиаминами [13]; конденсацией метилового эфира кумарин-3-карбоновой кислоты с *o*-фенилендиаминами в полифосфорной кислоте [14]; циклодегидрированием кумарин-3-тиокарбоксамидов [15]; взаимодействием 4-гидрокси-3-формилкумарина и *o*-аминотиофенола с образованием 3-(2-бензтиазолил)-4-гидроксикумарина [16]; фотохимической реакцией 3-йод-4-метил-7-диэтиламинокумарина с бензимидазолом [17].

Однако, несмотря на многочисленные публикации по синтезу и исследованию спектральных свойств 3-бензазолилкумаринов, описано лишь их окислительное цианирование [18], ацилирование 7-гидрокси-3-(2-бензазолил)кумаринов ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот в диметилформамиде, а также взаимодействие с хлорсульфоновой кислотой и хлорокисью фосфора в пиридине [19].

В развитие исследований химии 3-бензазолилбензопиранов и в дополнение к полученным ранее бензимидазольным [20] и бензтиазольным [21] аналогам изофлавонов мы осуществили синтез изомерных им 3-(2-бензимидазолил)- и 3-(2-бензтиазолил)кумаринов **1**, **2** и **3** соответственно. В отличие от оксадиазольных производных кумарина [22] конденсация 5-хлор-, 5-бром-, 5-нитро-, 3,5-дихлор-, 4-гидрокси- и 3-метоксисалицилового альдегидов с 2-бензимидазолил(бензтиазолил)ацетонитрилами позволяет получать замещенные 3-гетарилкумарины **1a-f** – **3a-f** с выходами, иногда близкими к количественным. В качестве основания мы применили пиперидин, в то время как авторы работы [3] использовали ацетат аммония. Полученные продукты представляют собой высокоплавкие, окрашенные, трудно растворимые в органических растворителях вещества, не растворимые в воде, плохо растворяющиеся при нагревании в минеральных кислотах (табл. 1).



**1**, **4**, **7**, **10** X = NH; **2**, **5**, **8**, **11** X = NCH<sub>3</sub>; **3**, **6**, **9**, **12** X = S. **1-3** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, **a** R<sup>3</sup> = Cl; **b** R<sup>3</sup> = Br, **c** R<sup>3</sup> = NO<sub>2</sub>, **d** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = H, **e** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH, **f** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H. **4-6** **a,e** R = CH<sub>3</sub>, **b** R = фурил-2, **c** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, **f** R = CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **g** R = CH<sub>2</sub>COOH; **7-9** **a** R = CH<sub>3</sub>, **b** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **10-12** **a** Y = O, **b** Y = CH<sub>2</sub>, **c** Y = NCH<sub>3</sub>

Подтверждением образования α-пиранового цикла могут служить спектры ЯМР <sup>1</sup>H этих соединений, измеренные в ДМСО-d<sub>6</sub>. Так, в наиболее слабом поле (8.4–9.3 м. д.) проявляется синглетный сигнал протона в положении 4 кумариновой системы, сигналы протонов бензозольного фрагмента имеют вид мультиплетов в области 7.2–8.1 м. д. Сигналы протонов кольца А кумаринового цикла соединений **1a-c,e** – **3a-c,e** представляют собой типичную картину 1,2,4-тризамещенной ароматической системы (табл. 2).

## Характеристики 3-(2-бензозолил)кумаринов 1–12

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		N	Cl или Br	S		
1	2	3	4	5	6	7
<b>1a</b>	$C_{16}H_9ClN_2O_2$	$\frac{10.17}{9.44}$	$\frac{12.86^*}{11.95^*}$		271–272	44
<b>1b</b>	$C_{16}H_9BrN_2O_2$	$\frac{8.51}{8.21}$	$\frac{23.32^{*2}}{23.46^{*2}}$		279–281	46
<b>1c</b>	$C_{16}H_9N_3O_4$	$\frac{13.88}{13.68}$			330–331	81
<b>1d</b>	$C_{16}H_8Cl_2N_2O_2$	$\frac{8.65}{8.46}$	$\frac{21.04^*}{21.41^*}$		318–319	79
<b>1e</b>	$C_{16}H_{10}N_2O_3$	$\frac{10.40}{10.07}$			>360	97
<b>1f</b>	$C_{17}H_{12}N_2O_3$	$\frac{9.72}{9.58}$			280–282	92
<b>2a</b>	$C_{17}H_{11}ClN_2O_2$	$\frac{8.80}{9.01}$	$\frac{11.22^*}{11.41^*}$		272–273	99
<b>2b</b>	$C_{17}H_{11}BrN_2O_2$	$\frac{8.08}{7.89}$	$\frac{22.94^{*2}}{22.54^{*2}}$		262–264	82
<b>2c</b>	$C_{17}H_{11}N_3O_4$	$\frac{12.67}{13.08}$			282–284	73
<b>2d</b>	$C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_2$	$\frac{8.37}{8.12}$	$\frac{20.18^*}{20.54^*}$		266–267	69
<b>2e</b>	$C_{17}H_{12}N_2O_3$	$\frac{9.50}{9.58}$			331–333 <sup>*5</sup>	97
<b>2f</b>	$C_{18}H_{14}N_2O_3$	$\frac{9.33}{9.15}$			282–284	65
<b>3a</b>	$C_{16}H_8ClNO_2S$	$\frac{4.32}{4.46}$	$\frac{11.342^*}{11.30^*}$	$\frac{10.10}{10.22}$	239–241	96
<b>3b</b>	$C_{16}H_8BrNO_2S$	$\frac{4.11}{3.91}$	$\frac{22.15}{22.31^*}$	$\frac{9.10}{8.95}$	266–269 <sup>*3</sup>	95
<b>3c</b>	$C_{16}H_8N_2O_4S$	$\frac{8.55}{8.64}$		$\frac{10.12}{9.89}$	303–304 <sup>*4</sup>	94
<b>3d</b>	$C_{16}H_7Cl_2NO_2S$	$\frac{4.29}{4.02}$	$\frac{20.34^*}{20.36^*}$	$\frac{9.38}{9.21}$	250–252	97
<b>3e</b>	$C_{16}H_9NO_3S$	$\frac{4.50}{4.74}$		$\frac{10.83}{10.86}$	295	98
<b>3f</b>	$C_{17}H_{11}NO_3S$	$\frac{4.55}{4.53}$		$\frac{10.50}{10.57}$	250–251	95
<b>4a</b>	$C_{18}H_{12}N_2O_4$	$\frac{8.50}{8.75}$			268–270 <sup>*6</sup>	65
<b>5a</b>	$C_{19}H_{14}N_2O_4$	$\frac{8.12}{8.38}$			238–240	70
<b>5b</b>	$C_{22}H_{14}N_2O_5$	$\frac{7.14}{7.25}$			252–255	80
<b>5c</b>	$C_{25}H_{18}N_2O_5$	$\frac{6.80}{6.57}$			275–277	65

## Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
<b>5d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	<u>7.45</u> 7.56		<u>8.70</u> 8.66	217–218	63
<b>5e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>9.23</u> 9.15			236–237	55
<b>6a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S	<u>4.12</u> 4.15		<u>9.35</u> 9.50	282–284	80
<b>6b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S	<u>3.44</u> 3.60		<u>8.30</u> 8.23	253–255	76
<b>6c</b>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> S	<u>3.04</u> 3.26		<u>7.78</u> 7.47	255–256	70
<b>6d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	<u>3.62</u> 3.75		<u>17.31</u> 17.17	249–251	85
<b>6e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S	<u>4.58</u> 4.53		<u>10.55</u> 10.37	242–244	76
<b>6f</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> S	<u>3.55</u> 3.67		<u>8.50</u> 8.41	206–208	78
<b>6g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S	<u>3.80</u> 3.96		<u>8.92</u> 9.07	>300	74
<b>7a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>13.07</u> 12.53			284–286	80
<b>7b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>11.43</u> 11.56			238–240	45
<b>8a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>11.96</u> 12.03			227–228	90
<b>8b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>11.25</u> 11.13			186–188	55
<b>9a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>7.90</u> 7.95		<u>8.97</u> 9.10	260	95
<b>9b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>7.52</u> 7.36		<u>8.28</u> 8.43	175–177	70
<b>10a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>10.95</u> 11.13			272–274	88
<b>10b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>11.37</u> 11.19			269–270	75
<b>10c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>14.21</u> 14.35			254–257	72
<b>11a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>10.68</u> 10.74			257–259	78
<b>11b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>10.92</u> 10.79			228–229	70
<b>11c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>13.93</u> 13.85			184–186	58
<b>12a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>7.25</u> 7.10		<u>8.32</u> 8.13	258–260	90
<b>12b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>7.28</u> 7.14		<u>8.07</u> 8.17	250–251	82
<b>12c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>10.36</u> 10.31		<u>7.76</u> 7.87	228–230	81

\* Cl, %.

\*<sup>2</sup> Br, %.\*<sup>3</sup> 267–269 °C [10].\*<sup>4</sup> 260 °C [3]; 305–306 °C [10].\*<sup>5</sup> 295 °C [3].\*<sup>6</sup> 270–272 °C [19].

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  3-(2-бензазолил) кумаринов **1a–e** – **3a–e**, **5e**, **6e–g**, **δ**, м. д.

Соединение	Остаток кумарина					3-Het <sup>*2</sup>	
	4-Н, с	5-Н	6-Н	7-Н / R	8-Н	4-и 7-Н, м	5- и 6- Н, м
<b>1a</b>	9.08	8.09 <sup>*3</sup>	–	7.70 <sup>*4</sup>	7.57 <sup>*5</sup>	7.65	7.21
<b>1b</b>	9.08	8.24 <sup>*3</sup>	–	8.85 <sup>*4</sup>	7.47 <sup>*5</sup>	7.71	7.25
<b>1c</b>	9.19	8.88 <sup>*3</sup>	–	8.38 <sup>*4</sup>	7.46 <sup>*5</sup>	7.64	7.19
<b>1d</b>	9.07	8.08, с	–	7.97, с	–	7.67	7.21
<b>1e</b>	9.02	7.83 <sup>*5</sup>	6.90 <sup>*4</sup>	12.36 (уш. с, ОН)	6.85 <sup>*3</sup>	7.65	7.20
<b>2a</b>	8.58	8.04 <sup>*3</sup>	–	7.80 <sup>*4</sup>	7.58 <sup>*5</sup>	7.75	7.37
<b>2b</b>	8.51	8.14 <sup>*3</sup>	–	7.88 <sup>*4</sup>	7.48 <sup>*5</sup>	7.67	7.32
<b>2c</b>	8.72	8.90 <sup>*3</sup>	–	8.50 <sup>*4</sup>	7.74 <sup>*5</sup>	7.68	7.34
<b>2d</b>	8.54	8.06, с	–	7.98, с	–	7.66	7.32
<b>2e</b>	8.40	7.65 <sup>*5</sup>	6.87 <sup>*4</sup>	10.74 (уш. с, ОН)	6.84 <sup>*3</sup>	7.65	7.30
<b>3a</b>	9.07	8.08 <sup>*3</sup>	–	7.67 <sup>*4</sup>	7.50 <sup>*5</sup>	8.08	7.53
<b>3b</b>	9.14	8.28 <sup>*3</sup>	–	7.86 <sup>*4</sup>	7.46 <sup>*5</sup>	8.12	7.51
<b>3c</b>	9.33	9.00 <sup>*3</sup>	–	8.46 <sup>*4</sup>	7.75 <sup>*5</sup>	8.14	7.53
<b>3d</b>	8.98	8.0, с	–	7.82, с	–	8.0	7.46
<b>3e</b>	9.12	8.06 <sup>*5</sup>	6.90 <sup>*4</sup>	11.07 (уш. с, ОН)	6.85 <sup>*3</sup>	7.88	7.48
<b>5e</b>	8.68	7.89 <sup>*5</sup>	7.10 <sup>*4</sup>	3.94 (3Н, с, OCH <sub>3</sub> )	7.17 <sup>*3</sup>	7.80	7.49
<b>6e</b>	9.06	7.90 <sup>*5</sup>	6.98 <sup>*4</sup>	3.87 (3Н, с, OCH <sub>3</sub> )	7.05 <sup>*3</sup>	8.05	7.50
<b>6f</b>	9.18	8.01 <sup>*5</sup>	7.11 <sup>*4</sup>	1.26 (3Н, т, CH <sub>3</sub> <sup>*6</sup> ); 4.29 (2Н, к, CH <sub>2</sub> O <sup>*6</sup> ); 4.99 (2Н, с, OCH <sub>2</sub> ).	7.15 <sup>*3</sup>	8.06	7.52
<b>6g</b>	9.10	7.92 <sup>*5</sup>	6.92 <sup>*4</sup>	4.43 (2Н, с, OCH <sub>2</sub> )	7.97 <sup>*3</sup>	7.47	8.08

\* Точное положение сигналов протонов группы 7-ОН кумаринового цикла и группы NH установить не удается из-за их сильного уширения.

<sup>\*2</sup> Для соединений **2a–e**, **5e** сигнал протонов группы NCH<sub>3</sub> имеет вид трехпротонного синглета в области 3.76–3.92 м. д.

<sup>\*3</sup> д, <sup>4</sup>J = 2.5–3.0 Гц.

<sup>\*4</sup> д, д, <sup>4</sup>J = <sup>3</sup>J = 8.5–9.1, 2.5–3.0 Гц.

<sup>\*5</sup> д, <sup>3</sup>J = 8.5–9.1 Гц.

<sup>\*6</sup> <sup>3</sup>J = 7.2 Гц.

Сигналы протонов в положениях 5, 6 и 7, 8 метоксикумаринов **1f–3f** в большинстве случаев представляют собой мультиплеты, расположенные в области сигналов бензазольного фрагмента, в связи с чем их точное отнесение невозможно (спектры этих соединений приведены в экспериментальной части).

Полученные 7-гидроксизамещенные 3-бензазолилкумарины **1e–3e** легко ацилируются под действием уксусного ангидрида, а также хлорангидридов 2-фуранкарбоновой, 4-метоксибензойной и метансульфоновой кислот. Реакция протекает гладко в пиридине с образованием 7-ацилоксипроизводных **4a**, **5a–c**, **6a–c** и 7-мезилоксикумаринов **5d**, **6d**. В отличие от приведенных в работе [3] результатов из кумарина **1e** и уксусного ангидрида мы получили только O-ацетильное производное **4a**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ацильных производных **4a**, **5a–d**, **6a–d** отсутствует сигнал группы 7-OH – вместо него появляются сигналы ацильных заместителей или мезильной группы. Сигналы протонов в положениях 6 и 8 кумаринового фрагмента в результате парамагнитного сдвига смещаются в область сигналов бензазола, что в некоторых случаях значительно усложняет интерпретацию спектров этих соединений (см. экспериментальную часть).

Нами также изучена возможность проведения реакций алкилирования 7-гидроксикумаринов **2e**, **3e**. При продолжительном кипячении последних с диметилсульфатом в ацетоне в присутствии избытка поташа мы получили 7-метоксикумарины **5e**, **6e**, а в аналогичных условиях из кумарина **3e** и этилбромацетата – 7-этоксикарбонилметилзамещенное **6f**. Гидролиз последнего в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты привел к 7-кумарилоксиуксусной кислоте **6g**.

В продолжение исследования реакции аминотилирования в ряду 3-бензазолилбензопиранов мы осуществили синтез оснований Манниха **7a,b–9a,b** и **10a–c – 12a–c**, изомерных полученным ранее производным хромонового ряда [23]. Как и в случае 3-бензазолилхромонов аминотилирование кумаринового ядра под действием формалина и вторичного амина в органических растворителях или в воде не наблюдалось. Пониженную реакционную способность к электрофильному замещению кумариновой системы можно объяснить влиянием электроноакцепторного бензазольного заместителя в положении 3 пиранового цикла. При проведении реакции Манниха с гидрхлоридами аминов в спирте или уксусной кислоте образование аминотильных производных также не наблюдалось – под действием кислот происходило протонирование атома азота бензазольного заместителя, что еще больше препятствовало электрофильной атаке по кумариновому ядру. В связи с этим для осуществления аминотилирования мы попытались использовать аминали. С последними реакция протекает в нейтральной или слабощелочной среде и поэтому влияние бензазольного ядра на активность кумариновой системы не столь значительно. В большинстве случаев аминали можно применять как эффективные средства для проведения аминотилирования бензопирановой системы. Так, 3-(2-бензазолил)-7-гидроксикумарины **1e–3e** имеют два реакционноспособных центра для электрофильного замещения – это положения 6 и 8 кумаринового ядра. На примере соединения **3e** (по данным ТСХ и ЯМР  $^1\text{H}$ ) показано, что при проведении аминотилирования со значительным избытком (10–15-кратным) бис(диметиламино)метана происходит образование как 8-диметиламиноетильного, так и 6,8-бисдиметиламиноетильного производных. Попытка получить только последний продукт не увенчалась успехом как при избытке аминотилирующего

средства, так и более продолжительном проведении реакции (20–30 ч). Напротив, использование незначительного избытка (10–15%) аминала приводит к образованию исключительно 8-аминометильного производного. Подтверждением этому служат спектры ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **7a–b** – **12a–b**: в них имеются оба сигнала протонов в положениях 5 и 6, представляющие собой дублеты с  $^3J = 8.5–9.0$  Гц (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  оснований Манниха **7a,b** – **9a,b**, **10a–c** – **12a–c**,  $\delta$ , м. д. \*

Соединение	Остаток кумарина					Нет $^{*2}$	
	4-Н, с	5-Н, д, $^3J = 8.5–9.1$ Гц	6-Н, д, $^3J = 8.5–9.1$ Гц	8-CH <sub>2</sub> , с	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	4-и 7-Н, м	5- и 6-Н, м
<b>7a</b>	8.96	7.70	6.70	4.08	2.49 (6H, с, 2NCH <sub>3</sub> )	7.63	7.17
<b>7b</b>	8.93	7.67	6.70	4.15	2.80 (4H, к, 2NCH <sub>2</sub> $^{*3}$ ), 1.15 (6H, т, 2CH <sub>3</sub> $^{*3}$ )	7.65	7.17
<b>8a</b>	8.36	7.62	6.72	4.07	2.45 (6H, с, 2NCH <sub>3</sub> )	7.65	7.27
<b>8b</b>	8.35	7.62	6.70	4.15	2.75 (4H, к, 2NCH <sub>2</sub> $^{*3}$ ), 1.10 (6H, т, 2CH <sub>3</sub> $^{*3}$ )	7.65	7.30
<b>9a</b>	8.95	7.67	6.57	4.13	2.59 (6H, с, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	8.00	7.45
<b>9b</b>	8.94	7.64	6.55	4.17	2.92 (4H, к, 2NCH <sub>2</sub> $^{*3}$ ), 1.19 (6H, т, 2CH <sub>3</sub> $^{*3}$ )	8.11	7.44
<b>10a</b>	8.99	7.78	6.88	3.90	2.62 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 3.65 (4H, м, 2OCH <sub>2</sub> )	7.65	7.20
<b>10b</b>	9.00	7.73	6.87	4.08	2.73 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 1.56 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> )	7.65	7.20
<b>10c</b>	9.01	7.73	6.88	4.0	2.41 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 2.65 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 2.18 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )	7.64	7.16
<b>11a</b>	8.44	7.68	6.88	3.99	2.56 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 3.64 (4H, м, 2OCH <sub>2</sub> )	7.64	7.28
<b>11b</b>	8.36	7.62	6.87	4.05	2.66 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 1.55 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> )	7.65	7.30
<b>11c</b>	8.46	7.63	6.82	4.0	2.40 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 2.64 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 2.18 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )	7.60	7.25
<b>12a</b>	9.12	7.86	6.90	3.93	2.60 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 3.65 (4H, м, 2OCH <sub>2</sub> )	8.09	7.49
<b>12b</b>	8.99	7.72	6.69	4.09	2.79 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 1.58 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> )	8.07	7.46
<b>12c</b>	9.02	7.77	6.80	3.98	2.42 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 2.68 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ), 2.20 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )	8.06	7.46

\* Точное положение групп 7-OH и NH установить не удалось из-за их сильного уширения.

$^{*2}$  Для соединений **8a,b**, **11a–c** сигнал протонов группы NCH<sub>3</sub> имеет вид трехпротонного синглета в области 3.76–3.92 м. д.

$^{*3}$   $^3J = 7.0–7.2$  Гц.

В отличие от 3-(2-бензазолил)хромонов для получения аминотильных производных 3-(2-бензазолил)кумаринов необходимо более длительное кипячение реакционной смеси. Так, взаимодействие с бис(диметиламино/диэтиламино)метаном завершается через 4–5 ч, в случае реакции с 4,4'-метиленисморфолином, 1,1'-метилениспиперидином или -бис(4-метилпиперазил)метаном требуется до 12 ч.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных оснований Манниха **7–12**, в отличие от исходных соединений **1e–3e**, отсутствуют сигналы 8-Н кумаринового цикла, вместо них появляются сигналы протонов аминотильных заместителей. Аналогично 3-(2-бензимидазолил)хромоном [23] получены только моноаминотильные производные по положению 8 кумаринового ядра, аминотилирование группы NH бензимидазола не наблюдалось.

Аминотильные производные 3-(2-бензазолил)кумаринов **7–12**, в отличие от исходных соединений **1–3**, представляют собой легко растворимые в органических растворителях высокоплавкие кристаллические вещества. Они растворяются также в разбавленных растворах минеральных кислот, а некоторые – в воде. Растворы полученных соединений флуоресцируют при возбуждении видимым светом.

Таким образом, конденсация салициловых альдегидов с 2-бензазолил-ацетонитрилами может быть использована для получения 3-бензазолил-кумаринов. Нами показано, что аминали вторичных аминов являются эффективными реагентами для селективного аминотилирования кумаринов, содержащих азольные заместители.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента использовали смеси хлороформ–метанол (9:1, 95:5) или этилацетат. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на приборах Bruker WP 100SY и Varian VXR 300 с рабочей частотой 100 и 300 МГц соответственно для растворов в  $\text{DMSO-d}_6$  (в случае соединения **5a** – в ацетоне- $\text{d}_6$ ), внутренний стандарт ТМС. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, спектров ЯМР  $^1\text{H}$  – в табл. 2 и 3.

**3-Гетарил-7-гидроксикумарины 1a–f – 3a–f.** В минимальном объеме этанола или пропанола-2 при 40–50 °С растворяют 0.1 моль соответствующего замещенного 2-гидроксибензальдегида и 0.1 моль 2-гетарилацетонитрила. К раствору добавляют 3–5 капель пиперидина и реакционную смесь выдерживают сутки при комнатной температуре. Далее отфильтровывают выпавший осадок 2-иминокумарина, промывают спиртом и кипятят 2–3 ч в 500 мл воды, содержащей 5–10 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  для гидролиза 2-иминокумарина. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ДМФА или из смеси ДМФА–пропанол-2.

**3-(2-Бензимидазолил)-8-метоксикумарин (1f).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.04 (1H, с, 4-Н); 7.17–7.77 (7H, м, 3H остатка кумарина (кум) и 4H бензимидазола (бзи); 3.91 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ).

**3-(1-Метил-2-бензимидазолил)-8-метоксикумарин (2f).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.75 (1H, с, 4-Н); 7.42–7.90 (7H, м, 3H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзи</sub>); 3.98 (6H, с,  $\text{OCH}_3$  и  $\text{NCH}_3$ ).

**3-(2-Бензтиазолил)-8-метоксикумарин (3f).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.15 (1H, с, 4-Н); 8.00–8.22 (2H, м, 5- и 8-Н бензтиазола (бзт)); 7.32–7.65 (5H, м, 5-, 6-, 7-Н<sub>кум</sub> и 6-, 7-Н<sub>бзт</sub>); 3.94 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ).

**7-Ацилокси-3-(2-бензазолил)кумарины (4a, 5a–с, 6a–с).** К раствору 5 ммоль соответствующего кумарина **1e–3e** в пиридине добавляют 10 ммоль ангидрида или хлорангидрида кислоты и смесь выдерживают сутки при комнатной температуре. Осадок продуктов **4a, 5a–с, 6a–с** отфильтровывают, промывают пропанолом-2, сушат и кристаллизуют из ДМФА.



**7-Ацетокси-3-(2-бензимидазолил)кумарин (4a).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 9.08 (1H, с, 4-H); 8.05 (1H, д,  $^3J = 8.8$ , 5-H); 7.17–7.72 (6H, м, 4H<sub>бзт</sub> и 6-, 8-H<sub>кум</sub>); 2.35 (3H, с, 7-ОСОСН<sub>3</sub>).

**7-Ацетокси-3-(1-метил-2-бензимидазолил)кумарин (5a).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.44 (1H, с, 4-H); 7.17–8.00 (7H, м, 3H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзи</sub>); 3.87 (3H, с, NСН<sub>3</sub>); 2.35 (3H, с, 7-ОСОСН<sub>3</sub>).

**3-(1-Метил-2-бензимидазолил)-7-(4-метоксибензоил)оксикумарин (5b).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 8.60 (1H, с, 4-H); 8.0 (1H, д,  $^3J = 9.0$ , 5-H); 7.20–7.60 (6H, м, 2H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзи</sub>); 7.16 и 8.15 (2H, 2H два д,  $^3J = 8.4$ , H<sub>R</sub>); 3.89 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, NСН<sub>3</sub>).

**3-(1-Метил-2-бензимидазолил)-7-фуриллоксикумарин (5c).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 8.62 (1H, с, 4-H); 8.16 (1H, м, 5-H<sub>R</sub>); 8.00 (1H, д,  $^3J = 8.8$ , 5-H); 7.20–7.75 (7H, м, 2H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзи</sub> и 3-H<sub>R</sub>); 6.86 (1H, м, 4-H<sub>R</sub>); 3.81 (3H, с, NСН<sub>3</sub>).

**7-Ацетокси-3-(2-бензимидазолил)кумарин (6a).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 9.16 (1H, с, 4-H); 8.07 (1H, д,  $^3J = 9.0$ , 5-H); 7.18–8.20 (6H, м, 2H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзт</sub>); 2.33 (3H, с, 7-ОСОСН<sub>3</sub>).

**3-(2-Бензимидазолил)-7-(4-метоксибензоил)оксикумарин (6b).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 9.23 (1H, с, 4-H); 8.00–8.20 и 7.30–7.65 (5H и 4H, два м, 3H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзт</sub> и 2H<sub>R</sub>); 7.13 (2H, д,  $^3J = 8.4$ , H<sub>R</sub>); 3.87 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>).

**3-(2-Бензимидазолил)-7-фуриллоксикумарин (6c).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.26 (1H, с, 4-H); 8.00–8.23 и 7.35–7.70 (4H и 5H, два м, 3H<sub>кум</sub>, 4H<sub>бзт</sub> и 2H<sub>R</sub>); 6.85 (1H, м, 4-H<sub>R</sub>).

**3-(2-Бензазолил)-7-мезилоксикумарины 5d, 6d** получают аналогично соединениям **4a**, **5a–с**, **6a–с** из 5 ммоль кумарина **2e**, **3e** и 10 ммоль (0.8 мл) метансульфохлаорида. Кристаллизуют из смеси ДМФА–пропанол-2.

**3-(1-Метил-2-бензимидазолил)-7-метилсульфониллоксикумарин (5d).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 8.61 (1H, с, 4-H); 8.03 (1H, д,  $^3J = 8.7$ , 5-H); 7.25–7.80 (6H, м, 2H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзи</sub>); 3.79 (3H, с, NСН<sub>3</sub>); 3.52 (3H, с, 7-ОСО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>).

**3-(2-Бензимидазолил)-7-метилсульфониллоксикумарин (6d).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 9.22 (1H, с, 4-H); 8.18 (1H, д,  $^3J = 9.0$ , 5-H); 8.00–8.15 и 7.40–7.65 (4H и 2H, два м, 2H<sub>кум</sub> и 4H<sub>бзт</sub>); 3.53 (3H, с, 7-ОСО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>).

**7-Алкокси-3-(2-бензазолил)кумарины (5e, 6e,f).** Смесь 5 ммоль кумарина **2e** или **3e**, 2.5 г (18 ммоль) свежепрокаленного поташа и 0.7 мл (7 ммоль) диметилсульфата или 0.75 мл (6.7 ммоль) этилбромацетата в 30 мл ацетона кипятят при перемешивании 8–10 ч. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, переносят в 300 мл воды и нейтрализуют разбавленной соляной кислотой. Выпавший продукт отфильтровывают и кристаллизуют из диметилформамида.

**3-(2-Бензимидазолил)-2-оксо-2H-хромен-7-илоксиуксусная кислота (6g).** Раствор 1.9 г (5 ммоль) этилового эфира **6f** в 20 мл уксусной кислоты и 1 мл серной кислоты кипятят 4–5 ч. Раствор выливают на лед, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диметилформамида.

**Аминотетилирование кумаринов 1e–3e.** Кипятят смесь 5 ммоль кумарина и 6 ммоль бис(диметиламино)метана, бис(диэтиламино)метана, бис(морфолино)метана, бис(пиперидино)метана или бис(4-метилпиперазил)метана в 25 мл абсолютного диоксана до образования прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Получают соединения **7a–b** – **9a–b** и **10a–с** – **12a–с**. Диэтиламинотетильные производные **7–9** получают после упаривания реакционной среды и кристаллизации остатка из толуола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. В. Зиньковская, Н. А. Кузнецова, О. Л. Калия, *Журн. прикл. спектроскопии*, **41**, 626 (1984).
2. U. Toshiyuki, N. Hideki, T. Masaaki, S. Shigeki, K. Katsurou, S. Makoto, Y. Tsuguo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1661 (1995).
3. M. H. Elnagdi, S. O. Abdallah, K. M. Ghoneim, E. M. Ebied, K. N. Kassab, *J. Chem. Res. (M)*, 375 (1997).
4. C. Vamvakaris, M. Patsch, W. Mach, Ger. Offen. 2807761; *Chem. Abstr.*, **92**, 41931 (1980).
5. P. Czerney, H. Hartmann, *J. prakt. Chem.*, **324**, 21 (1982).

6. O. S. Wolfbeis, J. H. Baustert, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1215 (1985).
7. P. Moeskli, Ger. Offen. 2844299; *Chem. Abstr.*, **91**, 40902 (1979).
8. H. Scheuermann, D. Augart, Ger. Offen. 2126811; *Chem. Abstr.*, **78**, 85929 (1973).
9. H. Hauesermann, J. Voltz, Ger. Offen. 1098125; *Chem. Abstr.*, **56**, 10158 (1962).
10. V. Dryanska, *Synth. Commun.*, **17**, 203 (1987).
11. M. E. Langmuir, J.-R. Yang, A. M. Moussa, R. Laura, K. A. LeCompte, *Tetrah. Lett.*, **36**, 3989 (1995).
12. С. Н. Коваленко, В. М. Никитченко, А. А. Карасев, В. Ф. Лаврушин, *Укр. хим. журн.*, **52**, 866 (1986).
13. С. Н. Коваленко, М. В. Васильев, И. В. Сорокина, В. П. Черных, А. В. Туров, С. А. Руднев, *ХГС*, 1664 (1996).
14. M. Sargeshkar, S. Rajagopal, *Indian J. Chem.*, **13**, 1368 (1975).
15. I. Tabakovic, M. Trkovnik, K. Batusik, K. Tabakovic, *Synthesis*, 590 (1979).
16. R. Djudjic, M. Trkovnik, *Monatsh. Chem.*, **122**, 77 (1991).
17. Н. А. Гордеева, М. А. Кирпиченок, И. И. Грандберг, *ХГС*, 1469 (1990).
18. O. S. Wolfbeis, E. Koller, P. Hochmuth, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 731 (1985).
19. E. Koller, O. S. Wolfbeis, *Monatsh. Chem.*, **116**, 65 (1985).
20. М. С. Фрасинюк, Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1237 (1997).
21. Н. В. Горбуленко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 464 (1994).
22. С. Н. Коваленко, В. А. Зубков, В. П. Черных, А. В. Туров, С. М. Ивков, *ХГС*, 186 (1996).
23. М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 862 (1998).

Киевский университет  
им. Тараса Шевченко,  
Киев 252033, Украина  
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило в редакцию 22.07.99  
После переработки 20.09.2000