

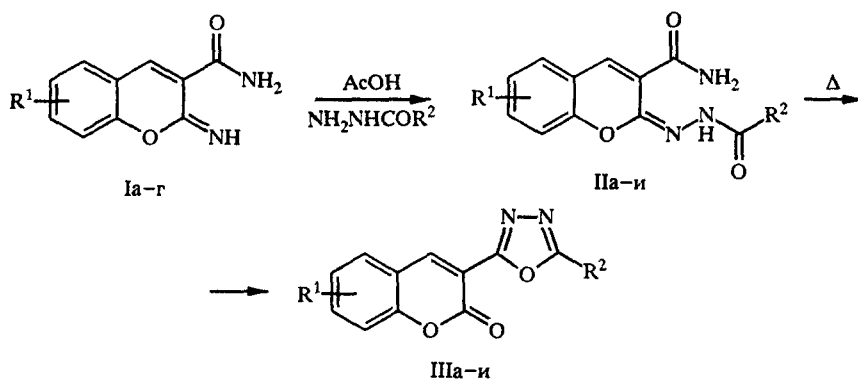
С. Н. Коваленко, К. М. Сытник, В. М. Никитченко,  
С. В. Русанова, В. П. Черных, А. О. Порожняк

## 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-ароилгидразон)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 иминокластного 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-ароилгидразон)кумарин-3-карбоксамиды IIa—и.



I a R<sup>1</sup> = H; б R<sup>1</sup> = 6-н-С<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 7-OH; в R<sup>1</sup> = 7-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; г R<sup>1</sup> = 5,6-бензо; II, III а R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph;  
б R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; в R<sup>1</sup> = 6-н-С<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 7-OH, R<sup>2</sup> = Ph; г R<sup>1</sup> = 7-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph;  
д R<sup>1</sup> = 7-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; е R<sup>1</sup> = 7-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ж R<sup>1</sup> = 7-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
R<sup>2</sup> = γ-Рy; з R<sup>1</sup> = 5,6-бензо, R<sup>2</sup> = Ph; и R<sup>1</sup> = 5,6-бензо, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

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-ароилгидразон)кумарин-3-карбоксамиды IIa—и за счет амидо-имидольной таутомерии способны к внутримолекулярной атаке гидроксильной группы имидольной формы по электронодефицитному атому углерода в положении 2 кумарина. При этом происходит раскрытие

\* Сообщение 3 см. [1].

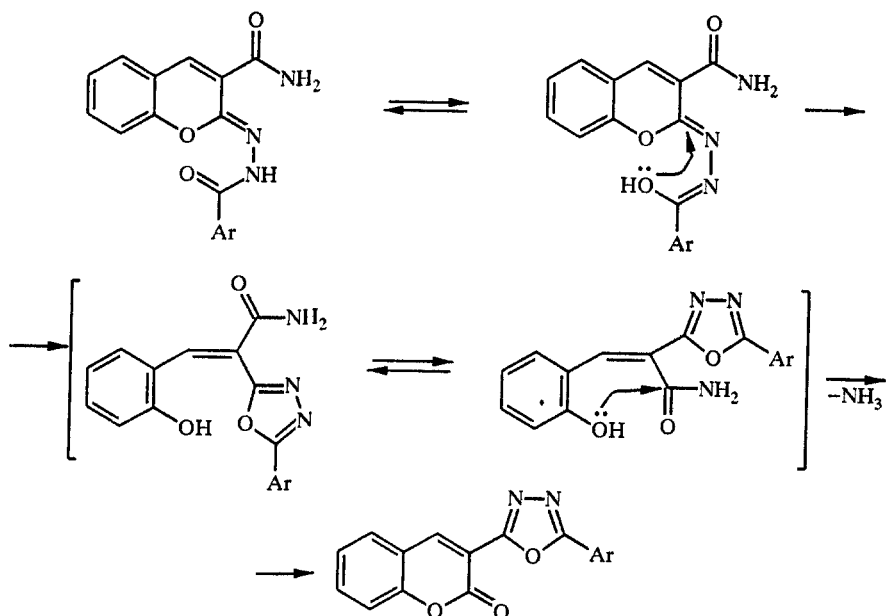
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Тпл, °С	Вычислено, % Найдено, % N	ИК спектры (КВт), см <sup>-1</sup> (отнесение)	ЭСП(этанол), λ <sub>max</sub> , нм (ε)
IIIa	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	78	216...218	<u>9,65</u> 9,73	1744 (ν <sub>C=O</sub> )	342(20000)
IIIб	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F	55	241...243	<u>9,09</u> 9,01	1494, 1610 (ν <sub>C=C</sub> ) 1745 (ν <sub>C=O</sub> )	257(11000) 339(17500)
IIIв	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	68	241...242	<u>7,17</u> 7,22	1570, 1618 (ν <sub>C=C</sub> ) 1744 (ν <sub>C=O</sub> ) 2922, 2851 (ν <sub>C-H</sub> ) 3088 (ν <sub>O-H</sub> )	265(14800) 382(32000)
IIIг	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	69	199...201	<u>11,63</u> 11,55	1526, 1582 (ν <sub>C=C</sub> ) 1726 (ν <sub>C=O</sub> ) 2972, 2931 (ν <sub>C-H</sub> )	241(16500) 283(11400) 441(51000)
IIIд	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	72	231...232	<u>11,19</u> 11,12	1529, 1621 (ν <sub>C=C</sub> ) 1730 (ν <sub>C=O</sub> ) 2963, 2923, 2870 (ν <sub>C-H</sub> )	247(20400) 287(13800) 441(55000)
IIIе	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl	56	195...197	<u>10,62</u> 10,71	1582, 1618 (ν <sub>C=C</sub> ) 1735 (ν <sub>C=O</sub> ) 2968, 2928 (ν <sub>C-H</sub> )	250(16000) 440(54200)
IIIж	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	74	220...222	<u>15,46</u> 15,57	1524, 1580 (ν <sub>C=C</sub> ) 1724 (ν <sub>C=O</sub> ) 2978, 2934 (ν <sub>C-H</sub> )	251(13700) 446(48600)
IIIз	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	76	223...225	<u>8,23</u> 8,36	1564, 1603 (ν <sub>C=C</sub> ) 1751 (ν <sub>C=O</sub> )	231(49300) 261(37400) 393(21100)
IIIи	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	82	234...236	<u>7,56</u> 7,49	1566, 1611 (ν <sub>C=C</sub> ) 1739 (ν <sub>C=O</sub> )	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<sub>(1)</sub>-ациламидразонов кумарин-3-карбоновых кислот, идентичны. Однако продукты, образующиеся при рециклизации 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамидов IIa—и, получают чище и, как правило, с большими выходами, так как циклизация N<sub>(1)</sub>-ациламидразонов в 1,3,4-оксадиазолы может сопровождаться образованием 1,3,4-триазольных производных.

Было установлено, что введение в молекулу IIa—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 IIa—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 см<sup>-1</sup>. В области 1580...1630 см<sup>-1</sup> 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<sub>6</sub>)

Соединение	Химический сдвиг, δ, м д		
	1H, с, 4-H	Наром	другие протоны
IIIa	9,02	7,45...8,13 (9H, м)	—
IIIб	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)	—
IIIв	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, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,30 (8H, м, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,56 (2H, м, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ) 11,09 (1H, с, OH)
IIIг	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, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 3,50 (4H, к, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
IIIд	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, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 2,42 (3H, с, CH <sub>3</sub> ) 3,50 (4H, к, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
IIIе	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, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 3,49 (4H, к, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
IIIж	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, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 3,48 (4H, к, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
IIIз	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)	—
IIIи	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 <sub>3</sub> )

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-триазазол-2)кумаринов удобно использовать циклизацию N<sub>(1)</sub>-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 Specord M-80 в таблетках КВг. ЭСП измерены на спектрофотометре Specord M-40 в этаноле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WM-360 в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт TMS.

Общая методика синтеза 2-(N-ароилгидразоно)кумарин-3-карбоксамидов IIa—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. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 IIIa—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

---