ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1997. — № 10. — С. 1345—1355

Я. В. Белоконь, С. Н. Коваленко, А. В. Силин, В. М. Никитченко

АНСАМБЛИ ЦИКЛОВ С КУМАРИНОВЫМ ЗВЕНОМ

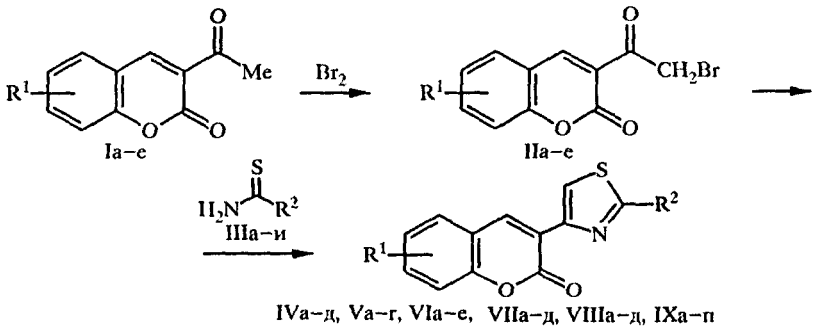
1. СИНТЕЗ 3-(2-R-ТИАЗОЛИЛ-4)- И 3-(4-R-ТИАЗОЛИЛ-2)КУМАРИНОВ

Конденсацией 3-(α-бромацетил)кумаринов с тиоамидами синтезированы 3-(2-R-тиазолил-4)кумарины (R = H, CH_3, CH_2CN, Ar). 3-(4-R-Тиазолил-2)кумарины (R = H, Ar) получены несколькими способами. Взаимодействием 2-цианометил-4-фенилтиазола с 2-гидроксибензальдегидами синтезированы 2-имино-3-(4-фенилтиазолил-2)кумарины, которые кислотным гидролизом были переведены в соответствующие кумарины. Для 3-(2-R-тиазолил-4)кумаринов (R = CH_2CN) проведены реакции с ароматическими альдегидами. Предложены альтернативные методы синтеза 2-[2-арил(гетарил)-1-цианоэтенил]-4-(кумаринил-3)тиазолов.

Ансамбли циклов, содержащие кумариновые звенья, вызывают повышенный интерес исследователей. Среди этих соединений найдены активные среды для лазеров с эффективным внутримолекулярным переносом энергии [1—3], перспективные лекарственные субстанции [4—8]. В настоящей работе мы приводим результаты исследования путей синтеза 3-(2-R-тиазолил-4)- и 3-(4-R-тиазолил-2)кумаринов.

Наиболее подходящим способом конструирования ансамблей циклов, содержащих кумариновое и тиазольное звенья, является сочетание диэлектрофильного $[C_2]_2^{2+}$-синтона с динуклеофильным $[SN]_3^{2-}$-синтоном. В качестве синтетических эквивалентов $[C_2]_2^{2+}$-синтона были выбраны 3-(α-бромацетил)кумарины IIа—е [9], а $[SN]_3^{2-}$-синтона — тиоформамид, тиоацетамид, тиоцианацетамид, ароматические тиоамиды IIIг—и.

Схема 1

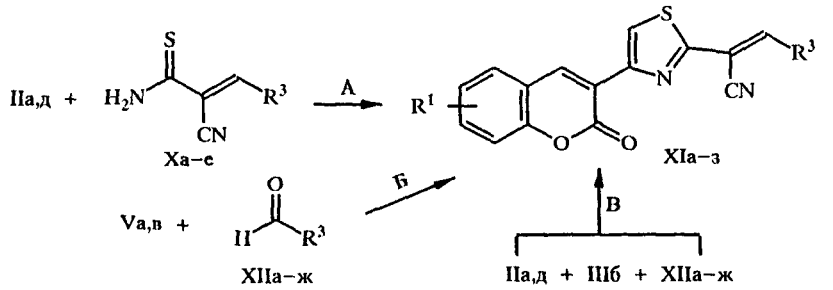


I, II а R^1 = H; б R^1 = 6-OMe; в R^1 = 7-OH; г R^1 = 7-NEt_2; д R^1 = 5,6-бензо; е R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; III а R^2 = H; б R^2 = CH_2CN; в R^2 = Me; г R^2 = Ph; д R^2 = *p*-$MeOC_6H_4$; е R^2 = *p*-$Me_2NC_6H_4$; ж R^2 = *p*-ClC_6H_4; з R^2 = *p*-PhC_6H_4; и R^2 = *p*-(*p*-PhC_6H_4)C_6H_4; IV R^2 = H; VII R^2 = *p*-PhC_6H_4; VIII R^2 = *p*-(*p*-PhC_6H_4)C_6H_4; IV, VII, VIII а R^1 = H; б R^1 = 7-OH; в R^1 = 7-NEt_2; г R^1 = 5,6-бензо; д R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; V R^2 = CH_2CN; V а R^1 = H; б R^1 = 7-OH; в R^1 = 5,6-бензо; г R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; VI R^2 = Me; VI а R^1 = H; б R^1 = 6-OMe; в R^1 = 7-OH; г R^1 = 7-NEt_2; д R^1 = 5,6-бензо; е R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; IXа—е R^2 = Ph; а R^1 = H; б R^1 = 6-OMe; в R^1 = 7-OH; г R^1 = 7-NEt_2; д R^1 = 5,6-бензо; е R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; ж—л R^2 = *p*-$MeOC_6H_4$; ж R^1 = H; з R^1 = 7-OH; и R^1 = 7-NEt_2; к R^1 = 5,6-бензо; л R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; м,н R^2 = *p*-$Me_2NC_6H_4$; м R^1 = 7-NEt_2; н R^1 = 5,6-бензо; о, п R^2 = *p*-ClC_6H_4; о R^1 = H; п R^1 = 5,6-бензо

Конденсацию кумаринов IIа—е с тиоамидами IIIб—и проводили с эквимолекулярными количествами реагентов. Образующиеся при этом гидрогалогениды обработкой водным раствором аммиака были переведены в свободные основания Va—г, VIa—е, VIIa—д, VIIIa—д, IXa—п. Синтез 3-(тиазолил-4)кумаринов IVa—д осуществляли как взаимодействием IIа,в—е с тиоформамидом IIIа [11] (способ А), так и при помощи модифицированной реакции Ганча — на кумарин IIа,в—е действовали формамидом и пентасульфидом фосфора (способ Б) (схема 1). Мы нашли, что в большинстве случаев использование тиоформамида, несмотря на его малую устойчивость, является предпочтительным ввиду исключения побочных взаимодействий пентасульфида с 3-(α-бромацетил)кумаринами. 4-Замещенные тиобензамиды IIIд—ж получены из соответствующих альдегидов по методу, предложенному в работе [12], а тиоамиды IIIг,з,и — обработкой пентасульфидом фосфора соответствующих амидов [13].

Использование в качестве тиоамидной компоненты 4-R-бензилиденциантиоацетамидов Xa—е [14] позволило получить 2-[2-арил(гетарил)-1-цианоэтенил]-4-(кумаринил-3)тиазолы XIa—з (метод А). С целью подтверждения строения осуществляли встречные синтезы соединений XIa—з конденсацией 3-(2-цианометилтиазолил-4)кумаринов Va,в и альдегидов XIIa—ж (метод Б) и трехкомпонентной конденсацией производных IIа,д, IIIб и альдегидов XIIa—ж (метод В) (схема 2).

Схема 2



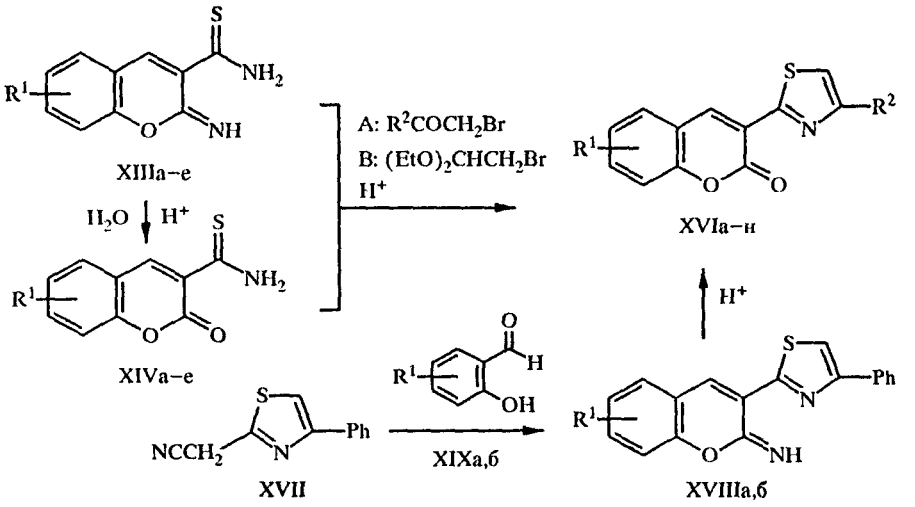
XIa—ж R^1 = H; X, XI, XII а R^3 = 4-ClC_6H_4; б R^3 = 4-BrC_6H_4; в R^3 = 4-FC_6H_4; г R^3 = 4-$MeOC_6H_4$; д R^3 = 4-$O_2NC_6H_4$; е R^3 = 4-$Me_2NC_6H_4$; ж R^3 = фурфурил-2; XI з R^1 = 5,6-бензо; R^3 = 4-ClC_6H_4

При взаимодействии 2-иминокумарин-3-тиокарбоксамидов XIIIa—е [15] с α-галогенкарбонильными соединениями XVa—в образуются соединения XVIIIa—н. Однако данная реакция может осложняться гидролизом иминогруппы за счет выделяющегося бромистого водорода и воды. Поэтому в конце реакции осуществляли полное превращение смеси образующихся соединений XVIa—н и XVIIIa—н в кумарины XVIa—н посредством кислотного гидролиза. Получение соединений XVIa—д, где α-галогенкарбонильной компонентой был бромацетальдегид, вызвало определенные трудности по очистке полученных соединений ввиду высокой реакционной способности и неустойчивости бромацетальдегида. Было установлено, что использование диэтилацеталя бромацетальдегида XVг также способно приводить к искомым веществам; кроме того, при использовании ацеталя упрощается синтез и увеличиваются выходы. Если на первой стадии гидролизовать иминокумарины XIIIa—е в соответствующие кумарины XIVa—е, то конечным продуктом взаимодействия с галогенкетонами XVa—в будут соединения XVIa—н.

Для получения 3-гетарилзамешенных 2-имино-2H-1-бензопиранов наиболее простым и изящным методом является конденсация Кневенагеля [16, 17] с использованием салициловых альдегидов и гетарилацетонитрилов.

Для синтеза 2-имино-3-(4-фенилтиазолил-2)кумаринов XVIIIа,б на первой стадии была осуществлена реакция Ганча и получен 2-цианометил-4-фенилтиазол (XVII) [18], а далее, по Кневенагелю, получали 2-иминокумарины XVIIIа,б. Этот путь синтеза наиболее предпочтителен, так как процесс замыкания иминокумаринового цикла не осложняется гидролизом иминогруппы. При кипячении соединений XVIIIа,б в системе спирт—вода—соляная кислота с высокими выходами образуются соединения XVIе,ж (схема 3).

Схема 3



XIII, XIV, XIX а R^1 = H; б R^1 = 6-OMe; в R^1 = 7-OH; г R^1 = 7-NEt_2; д R^1 = 5,6-бензо; е R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; XV а R^2 = H; б R^2 = Ph; в R^2 = 4-PhC_6H_4; XVIа—д R^2 = H; а R^1 = H; б R^1 = 7-OH; в R^1 = 7-NEt_2; г R^1 = 5,6-бензо; д R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; е—з R^2 = Ph; е R^1 = H; ж R^1 = 6-OMe; з R^1 = 5,6-бензо; и—н R^2 = 4-PhC_6H_4; и R^1 = H; к R^1 = 7-OH; л R^1 = 7-NEt_2; м R^1 = 5,6-бензо; н R^1 = 6-*n*-C_6H_{13}, 7-OH; XVIII а R^1 = H; б R^1 = 6-OMe

В ИК спектрах среди характеристических полос, подтверждающих структуру 2- и 4-(кумаринил-3)тиазолов IVа—д, Vа—г, VIа—е, VIIа—д, VIIIа—д, IXа—п, XIа—з, XVIа—н, следует выделить колебания группы C=O лактона, проявляющиеся при 1684...1743 $см^{-1}$ [19—21], и отсутствие данной полосы поглощения у соединений XVIIIа,б; колебания связи C—H тиазольного кольца найдены в интервале 3036...3156 $см^{-1}$ [22, 23] (табл. 1, 3). Электронные спектры поглощения и флуоресценции тиазолилкумаринов IVа—д, Vа—г, VIа—е, VIIа—д, VIIIа—д, IXа—п, XVIа—н, XVIIIа,б имеют характерные для 3-замещенных кумаринов полосы с выраженной электронно-колебательной структурой (табл. 1). Анализ спектров ПМР соединений Vа, VIб,г,е, IXа,б,м,о, XIа—з, XVIб, XVIIIб показал (табл. 2, 3), что сигналы протонов этих соединений находятся в обычной для кумаринов и тиазолов области [24]. В масс-спектрах соединений VIа—д, VIIа,в,д, IXв,г,д пик большинства молекулярных ионов имеет максимальную интенсивность (табл. 4), что характерно для многих бисгетероароматических соединений. Фрагментация молекулярного иона протекает по схеме, типичной для 2,4-дизамещенных тиазолов — наиболее характерен разрыв связей 1—2 и 3—4 тиазольного цикла с элиминированием молекулы соответствующего нитрила и локализацией заряда на серусодержащем фрагменте.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений IVа—д, Vа—г, VIа—е, VIIа—д, VIIIа—д, IXа—п, XVIа—н, XVIIIа,б

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % / Вычислено N, %	$T_{пл}$, °С*	ИК спектры, см$^{-1}$	УФ спектры, λ_{max}, нм	Спектры флуоресценции, λ_{max}, нм	Выход, % (способ)
1	2	3	4	5	6	7	8
IVа	$C_{12}H_7NO_2S$	6,10 / 6,11	160...161	3100, 1720	330,3	406,7	50 (А), 41 (Б)
IVб	$C_{12}H_7NO_3S$	5,65 / 5,71	276...277	3250, 3090, 1715	363,9	420,4	30 (А), 17 (Б)
IVв	$C_{16}H_{16}N_2O_2S$	9,28 / 9,33	134...136	3080, 1717	407,2	470,0	40 (А), 29 (Б)
IVг	$C_{16}H_9NO_2S$	5,12 / 5,01	225...227	3095, 1722	374,5	430,4	35 (А), 31 (Б)
IVд	$C_{18}H_{19}NO_3S$	4,37 / 4,25	192...194	3300, 3085, 1715	366,0	426,8	40 (А), 27 (Б)
Vа	$C_{14}H_8N_2O_2S$	–	157...159	3144, 2268, 1691	336,7	410,2	68
Vб	$C_{14}H_8N_2O_3S$	9,89 / 9,85	268...269	3336, 3143, 2264, 1696	358,2, 417,4	437,4, 474,8	37
Vв	$C_{18}H_{10}N_2O_2S$	8,93, / 8,80	213...214	3133, 2262, 1708	375,4	431,4	55
Vг	$C_{20}H_{20}N_2O_3S$	7,64 / 7,60	192...193	3366, 3120, 2251, 1684	366,8, 435,9	432,5, 481,2	49
VIа	$C_{13}H_9NO_2S$	5,87, / 5,76	178...180	3137, 1717	337,2	413,2	82
VIб	$C_{14}H_{11}NO_3S$	5,04 / 5,12	180...183	3135, 1711	355,9	417,7	67

1	2	3	4	5	6	7	8
VIв	$C_{13}H_9NO_3S$	5,45 / 5,40	237...238	3270, 3138, 1718	360,2, 418,8	424,8, 469,0	41
VIг	$C_{17}H_{18}N_2O_2S$	8,87 / 8,91	163...165	3140, 1700	407,5	466,4	39
VIд	$C_{17}H_{11}NO_2S$	4,79 / 4,77	194...195	3134, 1715	375,4	433,3	81
VIе	$C_{19}H_{21}NO_3S$	4,00 / 4,08	199...200	3422, 3144, 1712	366,0, 432,2	431,0, 481,2	59
VIIа	$C_{24}H_{15}NO_2S$	3,71 / 3,67	206...207	3036, 1716	344,6	436,0	75
VIIб	$C_{24}H_{15}NO_3S$	3,50 / 3,52	318...320	3250, 3060, 1713	369,6	435,4	70
VIIв	$C_{28}H_{24}N_2O_2S$	6,25 / 6,19	170...171	3042, 1714	411,2	475,4	65
VIIг	$C_{28}H_{17}NO_2S$	3,30 / 3,25	293...295	3044, 1720	382,6	444,8	85
VIIд	$C_{30}H_{27}NO_3S$	3,02 / 2,9	253...255	3290, 3965, 1715	372,0	438,4	72
VIIIа	$C_{30}H_{19}NO_2S$	3,01 / 3,06	277...280	3050, 1715	345,8	433,7	50
VIIIб	$C_{30}H_{19}NO_3S$	3,01 / 2,96	329...330	3240, 3075, 1710	368,2	437,5	65
VIIIг	$C_{34}H_{21}NO_2S$	3,00 / 2,76	338...340	3050, 1720	409,5	542,1	75
VIIIд	$C_{36}H_{31}NO_3S$	2,70 / 2,51	267...269	3280, 3080, 1715	369,5	440,0	45
IXа	$C_{18}H_{11}NO_2S$	—	156...158	3144, 1740	344,4	421,6	77
IXб	$C_{19}H_{13}NO_3S$	4,20 / 4,18	181...183	3144, 1736	367,2	431,0	75

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
IXв	$C_{18}H_{11}NO_3S$	4,45 / 4,36	264...267	3254, 3130, 1700	366,6, 423,7	434,0, 478,0	44
IXг	$C_{22}H_{20}N_2O_2S$	—	153...155	3156, 1704	410,85	473,9	51
IXд	$C_{22}H_{13}NO_2S$	—	235...237	3131, 1719	380,5	442,1	83
IXе	$C_{24}H_{23}NO_3S$	3,51 / 3,45	230...232	3345, 3142, 1700	369,8, 440,9	436,7, 481,7	71
IXж	$C_{19}H_{13}NO_3S$	4,23 / 4,18	213...215	3152, 1736	352,9	470,4	82
IXз	$C_{19}H_{13}NO_4S$	4,01 / 3,99	283...286	3283, 3139, 1700	365,2, 424,1	456,2, 479,8	36
IXи	$C_{23}H_{22}N_2O_3S$	6,83 / 6,89	130...133	3151, 1710	497,5	469,5	43
IXк	$C_{23}H_{15}NO_3S$	3,57 / 3,63	216...217	3129, 1743	383,4	474,4	79
IXл	$C_{25}H_{25}NO_4S$	3,20 / 3,22	222...223	3295, 3147, 1704	373,1, 438,2	442,5, 482,2	67
IXм	$C_{24}H_{25}N_3O_2S$	10,07 / 10,02	180...183	3148, 1711	412,2	489,7	58
IXн	$C_{24}H_{18}N_2O_2S$	—	286...288	3133, 1736	—	—	70
IXо	$C_{18}H_{10}ClNO_2S$	—	197...198	3138, 1728	350,9	420,9	87
IXп	$C_{22}H_{12}ClNO_2S$	—	240...242	3119, 1712	381,1	440,5	89
XVIа	$C_{12}H_7NO_2S$	6,07 / 6,11	172...174	3120, 1715	352,4	423,4	35 (А), 51 (Б)
XVIб	$C_{12}H_7NO_3S$	5,75 / 5,71	297...300	3325, 3115, 1720	381,1	449,8	45 (А), 49 (Б)
XVIв	$C_{16}H_{16}N_2O_2S$	9,29 / 9,33	126...127	3100, 1717	435,9	490,8	30 (А), 47 (Б)
XVIг	$C_{16}H_9NO_2S$	5,03 / 5,01	263...265	3118, 1715	396,8	460,4	38 (А), 54 (Б)

1	2	3	4	5	6	7	8
XVIд	$C_{18}H_{19}NO_3S$	4,28 / 4,25	220...221	3315, 3105, 1720	390,3	458,6	40 (А), 51 (Б)
XVIе	$C_{18}H_{11}NO_2S$	–	149...150	3100, 1727	374,5	489,7	69 (А), 85 (В), 97 (Г)
XVIж	$C_{19}H_{13}NO_3S$	4,07 / 4,18	245...246	3116, 1708	388,2	490,2	66 (А), 73 (В), 98 (Г)
XVIз	$C_{22}H_{13}NO_2S$	4,01 / 3,94	255...256	3062, 1709	406,2	500	87 (А), 92 (В)
XVIи	$C_{24}H_{15}NO_2S$	3,65 / 3,67	240...242	3100, 1714	384,3	506,6	70 (А), 69 (В)
XVIк	$C_{24}H_{15}NO_3S$	3,48 / 3,52	309...310	3300, 3105, 1713	395,3	480,8	74 (А), 77 (В)
XVIл	$C_{28}H_{24}N_2O_2S$	6,11 / 6,19	205...207	3120, 1712	440,1	497,8	65 (А), 71 (В)
XVIм	$C_{28}H_{17}NO_2S$	3,24 / 3,25	297...298	3105, 1711	406,8	505,8	79 (А), 70 (В)
XVIн	$C_{30}H_{27}NO_2S$	2,94 / 2,91	267...270	3310, 3100, 1718	401,6	480,8	68 (А), 77 (В)
XVIIIа	$C_{18}H_{12}N_2OS$	9,17 / 9,20	184...185	3253, 3099, 1657	376,2	463,4	89
XVIIIб	$C_{19}H_{14}N_2O_2S$	8,35 / 8,38	153...154	3312, 3124, 1657	390,3	480,8	77

* Соединения IVа—д, Vа,в,г, VIд, IXб, XVIа—д, XVIж,з, XVIIIа,б перекристаллизованы из *н*-BuOH; IXа,в,д,е — MeCN; IXи—л — водного ДМФА; Vб, VIа—г,е, IXг,ж,з,м, XVIе — *i*-PrOH; VIIа—д, VIIIа—д, IXн—п, XVIи—н — ДМФА.

Таблица 2

Спектры ПМР соединений Va, VIб,г,е, IXа,б,м,о, XVIб, XVIIIб

Соединение	Химический сдвиг, м. д., КССВ (J, Гц)			
	5'-H с (1H)	4-H с (1H)	Ar	другие протоны
Va	8,41	8,74	7,39...7,94 (4H, м)	4,64 (2H, с, CH_2)
VIб	8,25	8,77	7,50 (1H, д, 5-H; 2,5); 7,22 (1H, д. д, 7-H; 8,5; 2,5); 7,38 (1H, д, 8-H; 8,5)	2,73 (3H, с, CH_3); 3,82 (3H, с, 6-OCH_3)
VIг	8,03	8,63	7,65 (1H, д, 5-H; 8,5); 6,76 (1H, д. д, 6-H; 8,5; 2,0); 6,60 (1H, д, 8-H; 2,0)	3,48 (4H, к, 7-N($\underline{CH_2}CH_3)_2$); 1,16 (6H, т, 7-N($CH_2\underline{CH_3})_2$); 2,73 (3H, с, CH_3)
VIе	8,07	8,63	7,50 (1H, с, 5-H); 6,78 (1H, с, 8-H)	1,57 (2H, к, $CH_3(CH_2)_4\underline{CH_2}$); 1,29 (8H, с, $CH_3(\underline{CH_2})_4$); 0,87 (3H, т, $\underline{CH_3}(CH_2)_4CH_2$)
IXа	8,40	8,90	7,34...8,03 (9H, м)	—
IXб	8,44	8,92	7,20...8,06 (8H, м)	3,84 (3H, с, 6-OCH_3)
IXм	8,04	8,72	7,84 (2H, д; 8,5); 7,61 (1H, д, 5-H; 8,5); 6,80 (2H, д; 8,5); 6,70 (1H, д. д, 6-H; 8,5; 2,0); 6,57 (1H, д, 8-H; 2,0)	3,46 (4H, к, 7-N($\underline{CH_2}CH_3)_2$); 1,17 (6H, т, 7-N($CH_2\underline{CH_3})_2$); 3,00 (6H, с, 4-$N(CH_3)_2$)
IXо	8,42	8,88	7,62...8,05 (8H, м)	—
XVIб	8,27	9,05	7,27...8,09 (8H, м)	3,82 (3H, с, 6-OCH_3)
XVIIIб*	7,91	8,90	7,52...7,71 (8H, м)	4,07 (3H, с, 6-OCH_3)

* Спектр ПМР в CF_3COOD.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках KBr, электронные спектры — на приборе Specord M-40 в пропаноле-2. Спектры флуоресценции записаны на Hitachi F-4010. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615 B, энергия ионизации 70 эВ, при баллистическом нагреве образца. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-200 в ДМСО-D_6, а соединений XIа—з — в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС.

Индивидуальность веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—этиловый спирт, 9 : 1.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений IVа—д, Va—г, VIа—е, VIIа—д, VIIIа—д, IXа—п, XIа—з, XVIа—н, XVIIIа,б приведены в табл. 1—4.

Общая методика получения 3-(2-R-тиазолил-4)-2H-1-бензопиран-2-онов IVа—д, Va—г, VIа—е, VIIа—д, VIIIа—д, IXа—п (табл. 1). А. Эквимолекулярные количества 3-(α-бромацетил)кумаринов IIа—е и соответствующего соединения, содержащего тиоамидную группу IIIа—и (0,01 моль) в 20...49 мл пропанола-2 или этанола кипятят 10...20 мин (до выпадения осадка), охлаждают, разбавляют водой и подщелачивают водным раствором аммиака или ацетата аммония до pH ~7. Осадок отделяют, на фильтре промывают водой и этанолом, высушивают и кристаллизуют из подходящего растворителя.

Б. Выдерживают 0,013 моль формамида и 0,003 моль пентасульфида фосфора в 50 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре 1 ч. К смеси добавляют 0,01 моль кумарина IIа—д, нагревают на водяной бане 1 ч. Выпавший осадок соединений IVа—д отфильтровывают, промывают водой и этанолом, высушивают и кристаллизуют из подходящего растворителя.

Общая методика получения 2-(арил-1-цианоэтенил)-4-(кумаринил-3)тиазолов XIа—з (табл. 3). А. Эквимолекулярные количества кумаринов IIа—е и соответствующих 4-R-бензилиденциантиоацетамидов Xа—е (0,01 моль) в 20 мл ДМФА нагревают 10...20 мин при 80...90 °С, охлаждают, разбавляют водой и подщелачивают водным раствором аммиака или ацетата аммония до pH ~7. Осадок отделяют, на фильтре промывают водой и этанолом, высушивают и кристаллизуют из смеси бутанол-1 — ДМФА.

Б. Эквимолекулярные количества 3-(2-цианометилтиазолил-4)кумаринов Va,в и альдегидов XIIа—ж (0,01 моль) растворяют в 30...40 мл пропанола-2 или этанола, добавляют 1...2 капли пиперидина. Реакционную смесь нагревают 5 мин при температуре 40...50 °С, затем перемешивают при комнатной температуре до выпадения осадка. Выпавший осадок отделяют, на фильтре промывают пропанолом-2 или этанолом, высушивают и кристаллизуют.

Таблица 3

Физико-химические характеристики синтезированных соединений XIа—з

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % / Вычислено N, %	$T_{пл}$, °С	ИК спектры, $см^{-1}$	Химический сдвиг, м. д., КССВ (J, Гц)	Выход, % (способ)
XIа	$C_{21}H_{11}ClN_2O_2S$	7,23 / 7,17	223...224	3127, 2231, 1712	8,56 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,31...8,10 (8$H_{аром}$ + 1H, м, CH=)	81 (А), 77 (Б), 70 (В)
XIб	$C_{21}H_{11}BrN_2O_2S$	6,40 / 6,44	225...227	3117, 2231, 1713	8,58 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,32...8,08 (8$H_{аром}$ + 1H, м, CH=)	79 (А), 77 (Б). 69 (В)
XIв	$C_{21}H_{11}FN_2O_2S$	7,43 / 7,48	199...200	3143, 2216, 1721	8,54 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,31...8.10 (8$H_{аром}$ + 1H, м, CH=)	85 (А), 87 (Б), 71 (В)
XIг	$C_{22}H_{14}N_2O_3S$	7,19 / 7,25	207...208	3146, 2223, 1712	8,56 (1H, с, 5'-H); 8,88 (1H, с, 4-H); 7,04...8,36 (8$H_{аром}$ + 1H, м, CH=); 3,89 (3H, с, OCH_3)	81 (А), 73 (Б), 71 (В)
XIд	$C_{21}H_{11}N_3O_4S$	10,39 / 10,47	260...261	3126, 2229, 1718	8,64 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,31...8,37 (8$H_{аром}$ + 1H, м, CH=)	70 (А), 59 (Б), 47 (В)
XIе	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	10,49 / 10,52	248...250	3136, 2215, 1719	8,41 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 6,72...7,96 (8$H_{аром}$ + 1H, м, CH=); 3,10 (6H, с, 4-$N(CH_3)_2$)	69 (А), 67 (Б), 41 (В)
XIж	$C_{19}H_{10}N_2O_3S$	8,08 / 8,09	214...216	3141, 2214, 1720	8,52 (1H, с, 5'-H); 8,82 (1H, с, 4-H); 7,29...7,98 (7$H_{аром}$ + 1H, м, CH=)	71 (А), 72 (Б), 39 (В)
XIз	$C_{25}H_{13}ClN_2O_2S$	6,29 / 6,36	240...242	3127, 2213, 1719	8,60 (1H, с, 5'-H); 9,37 (1H, с, 4-H); 7,43...8,10 (10$H_{аром}$ + 1H, м, CH=)	77 (А), 71 (Б), 52 (В)

Таблица 4

Масс-спектры соединений VIа—д, VIIа,в,д, IXв,г,д

Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)*
VIа	243 (M^+, 100), 215 (15), 202 (28), 174 (32), 174 (32), 146 (18), 145 (21), 130 (7), 101 (6), 102 (34)
VIб	273 (M^+, 100), 245 (13), 232 (9), 230 (7), 204 (10), 202 (12), 161 (11)
VIв	259 (M^+, 38), 231 (7), 218 (6), 205 (6), 204 (44), 190 (20), 189 (100), 162 (6), 161 (11), 134 (8), 105 (20)
VIг	314 (M^+, 11), 299 (17), 260 (6), 259 (41), 245 (15), 244 (100), 216 (18)
VIд	293 (M^+, 100), 266 (6), 265 (35), 252 (6), 224 (29), 196 (5), 195 (26), 163 (7), 152 (24), 151 (14), 150 (8), 147 (6)
VIIа	381 (M^+, 100), 174 (20), 145 (14), 101 (15)
VIIв	452 (M^+, 65), 437 (45), 259 (70), 244 (100), 216 (50), 116 (95), 77 (80)
VIIд	481 (M^+, 40), 410 (70), 290 (55), 275 (100), 219 (95)
IXв	321 (M^+, 100), 293 (13), 259 (8), 244 (17), 218 (18)
IXг	376 (M^+, 85), 361 (100), 332 (34), 304 (13), 247 (10), 229 (41)
IXд	355 (M^+, 100), 328 (31), 244 (17), 224 (22), 219 (8)

* Приведены пики с $I_{отн} \geqslant 5\%$.

В. Эквимолекулярные количества кумаринов IIа—е, альдегидов XIIа—ж и 1 г тиоцианацетамида IIIб (0,01 моль) в 20...30 мл пропанола-2 или этанола кипятят 10 мин, добавляют 1...2 мл пиперидина. Реакционную смесь нагревают 5 мин при температуре 50...60 °С, затем перемешивают при комнатной температуре. Выпавший осадок отделяют, на фильтре промывают пропанолом-2 или этанолом, высушивают и кристаллизуют из смеси бутанол-1 — ДМФА.

Общая методика получения 3-(4-R-тиазолил-2)-2Н-1-бензопиран-2-онов XVIа—н (табл. 1). А. Эквимолекулярные количества 2-имино-2Н-1-бензопиран-3-тиокарбоксамидов XIIIа—е и соответствующего α-галогенкарбонильного соединения XVа—в (0,01 моль) в 20...40 мл пропанола-2 или этанола кипятят 10...20 мин (до выпадения осадка), добавляют по 10 мл концентрированной соляной кислоты и воды, кипятят еще 10...20 мин, охлаждают, разбавляют водой и подщелачивают водным раствором аммиака или ацетата аммония до pH ~7. Осадок отделяют, на фильтре промывают водой и этанолом, высушивают и кристаллизуют из подходящего растворителя.

Б. Эквимолекулярные количества 2-имино-2Н-1-бензопиран-3-тиокарбоксамидов XIIIа,в—е и диэтилацеталя бромацетальдегида XVг (0,01 моль) в 20...40 мл пропанола-2 или этанола кипятят 15...25 мин (до выпадения осадка), добавляют по 10 мл концентрированной соляной кислоты и воды, кипятят еще 15...20 мин, охлаждают, разбавляют водой и подщелачивают водным раствором аммиака или ацетата аммония до pH ~7. Осадок отделяют, на фильтре промывают водой и этанолом, высушивают и кристаллизуют из подходящего растворителя.

В. Эквимолекулярные количества 2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-тиокарбоксамидов XIVа—е и соответствующего α-галогенкарбонильного соединения XVа—в (0,01 моль) в 20...40 мл пропанола-2 или этанола кипятят 10...20 мин (до выпадения осадка), охлаждают, разбавляют водой и подщелачивают водным раствором аммиака или ацетата аммония до pH ~7. Осадок отделяют, на фильтре промывают водой и этанолом, высушивают и кристаллизуют.

Г. Растворяют 0,01 моль соответствующего 2-иминокумарина XVIIIа,б в 20 мл 1,4-диоксана, добавляют 5...7 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор нагревают 5 мин, разбавляют 60 мл воды, подщелачивают водным раствором аммиака до pH ~7...8. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутилового спирта.

Общая методика получения 2-имино-3-(4-R-тиазолил-2)-2Н-1-бензопиранов XVIIIа,б (табл. 1). Эквимолекулярные количества соответствующего салицилового альдегида XIXа,б и 2-цианометил-4-фенилтиазола XVII (0,01 моль) растворяют в 20...40 мл пропанола-2 или этанола, добавляют 1...2 капли пиперидинов. Реакционную смесь нагревают 5 мин при температуре

40...50 °С, затем перемешивают при комнатной температуре до выпадения осадка. Выпавший осадок отделяют, на фильтре промывают пропанолом-2 или этанолом, высушивают и кристаллизуют из бутанола-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bourson J., Mugnier J., Valeur B.* // Chem. Phys. Lett. — 1982. — Vol 92. — P. 430.
2. *Asimov M. M., Nikitchenko V. M., Novikov A. I., Rubinov A. N., Bor Zs., Gaty L.* // Chem. Phys. Lett. — 1988. — Vol. 149. — P. 140.
3. *Shafer F. P., Bor Zs., Luttke W.* //Chem. Phys. Lett. — 1978. — Vol. 56. — P. 455.
4. *Ebeid M. Y., Amin K. M., Hussein M. M.* // Egypt. J. Pharm. Sci. — 1987. — Vol. 28, N 1—4. — P. 183.
5. *Rao V. R., Rao T. V. P.* // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. 25B. — P. 413.
6. *El-Morsy S. S., Fadda A. A., El-Hossini M. S.* // J. Indian Chem. Soc. — 1988. — Vol. 65. — P. 699.
7. *Журавель И. А., Коваленко С. Н., Черных В. П., Порохняк А. О., Рядных Е. К., Маркова В. М.* // Фармац. журн. — 1991. — № 4. — С. 72.
8. *Коваленко С. Н., Черных В. П., Белоконь Я. В., Орленко И. В., Журавель И. А., Никитченко В. М., Силин А. В.* // Казанский мед. журн. — 1995. — Т. 76. — С. 189.
9. *Koelsch C. F.* //J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 2993.
10. *Schmidt U., Kibitzek H.* // Chem. Ber. — 1960. — Bd 93. — S. 1559.
11. *Маркова Ю. В., Пожарская А. М., Майминд В. И., Жукова Т. Ф., Косолапова Н. А., Щукина М. Н.* // ДАН. — 1953. — Т. 91. — С. 1129.
12. *Taylor E. C., Zoltewicz J. A.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1960. — Vol. 82. — P. 2656.
13. *Kindler K.* // Ann. Chem. — 1923. — Bd 431. — S. 209.
14. *Гринштейн И. Я., Шеринь Л. А.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1963. — № 4. — С. 469.
15. *Brunskill J. S. A., De A., Elagbar Z., Jeffery H., Ewing D. F.* // Synth. Commun. — 1978. — Vol. 8. — P. 533.
16. *Profft E., Stuhmer K.* // Arch. Pharm. — 1967. — Vol. 1. — P. 1.
17. *Czerney P., Hartmann H.* // J. prakt. Chem. — 1981. — Bd 323. — S. 691.
18. *Schafer H., Gewald K.* // J. prakt. Chem. — 1974. — Bd 316. — S. 684.
19. *Bohlmann F.* // Chem. Ber. — 1957. — Bd 90. — S. 1519.
20. *Prey V., Kerres B., Berbalk H.* // Monatsh. Chem. — 1960. — Bd 91. — S. 774.
21. *Tripathi S. R., Sanyal N. K.* // Indian J. Phys. — 1989. — Vol. 63B, N 4. — P. 474.
22. *Mijovic M. P. V., Walker J.* // J. Chem. Soc. — 1961. —N 8. — P. 3381.
23. *Taurins A., Fenyes J. G. E., Jones R. N.* // Can. J. Chem. — 1957. — Vol. 35. — P. 423.
24. *Кирпиченко М. А., Грандберг И. И., Денисов Л. К., Мельникова Л. М.* // Изв. ТСХА. — 1985. — № 3. — С. 172.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 26.03.97