ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1996. — № 2. — С. 186—192

С. Н. Коваленко, В. А. Зубков, В. П. Черных,
А. В. Туров, С. М. Ивков

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

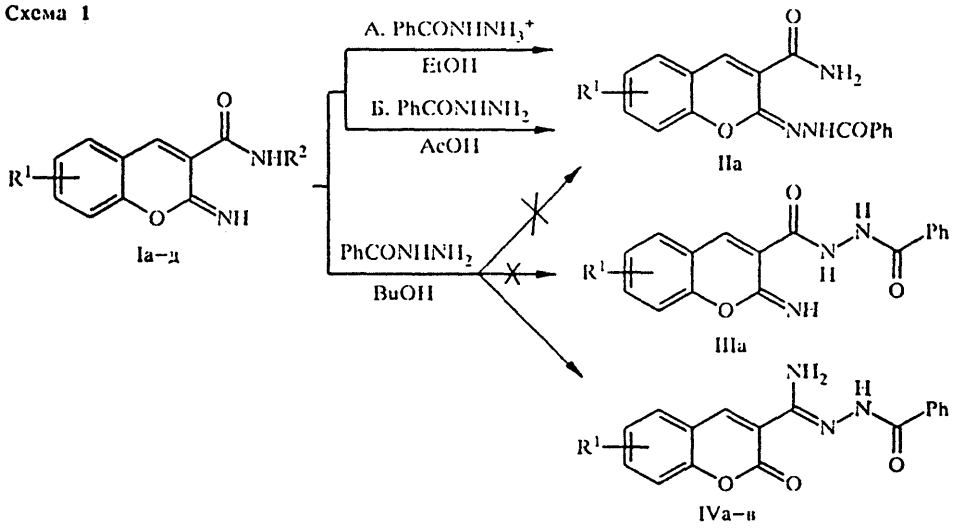
1. НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 3-(1,3,4-ОКСАДИ-, ТИАДИ- И ТРИАЗОЛИЛ-2)КУМАРИНОВ

Обнаружено, что при действии гидразидов карбоновых кислот 2-иминокумарин-3-карбоксамиды рециклизуются в $N^{(1)}$-ациламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот. Предложено использовать $N^{(1)}$-ациламидразоны для простого и эффективного синтеза 3-(1,3,4-оксади-, тиади- и триазолил-2)кумаринов. Обсуждены возможности альтернативных схем синтеза, высказаны предположения о механизме рециклизации.

В предыдущей работе [1] мы показали, что взаимодействие 2-имино-2Н-1-бензопиранов (2-иминокумаринов) с первичными аминами приводит к образованию 2-N-R-замещенных иминокумаринов. Продолжая эти исследования, мы изучили химическое поведение 2-иминокумарин-3-карбоксамидов в реакциях с гидразидами кислот.

Мы обнаружили, что при взаимодействии 2-иминокумарин-3-карбоксамида (Iа) с гидрохлоридом бензгидразида образуется 2-(N-бензоилгидразоно)кумарин-3-карбоксамид (IIа) (схема 1, способ А). Соединение IIа также было получено с высоким выходом при взаимодействии соединения Iа с бензгидразидом в ледяной уксусной кислоте (способ Б). При этом образование высокореакционноспособной соли 2-иминокумарина вызвано не обменным кислотно-основным взаимодействием реагентов, как это имеет место в первом случае, а происходит непосредственно в реакционной среде. По своему характеру эти реакции аналогичны реакциям 2-иминокумаринов с первичными аминами [1].

Схема 1



а $R^1 = R^2 = H$; б R^1 = 6-OMe, $R^2 = H$; в R^1 = 7-NH_2, $R^2 = H$; г $R^1 = H$, R^2 = Me; д $R^1 = H$, R^2 = Ph

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл.}$, °C	ИК спектры (KBr), ν, см$^{-1}$ (отнесение)	ЭСП (этанол), λ_{max}, нм	Выход, % (метод)
IIa	$C_{17}H_{13}N_3O_3$	226...227	3305, 3238, 3110 (NH), 1698, 1678 (C=O), 1650 (C=N)	219, 267, 325, 361	70 (А), 92 (Б)
IIIa	$C_{17}H_{13}N_3O_3$	214...216	3419, 3338, 3170 (NH), 1703, 1682 (C=O), 1659 (C=N)	219, 292, 303, 344	62
IVa	$C_{17}H_{13}N_3O_3$	187...189	3418, 3181 (NH), 1704, 1682 (C=O), 1658 (C=N)	215, 283, 377	87
IVб	$C_{18}H_{15}N_3O_4$	210...212	3403, 3195 (NH), 1702 (C=O)	225, 291, 380	91
IVв	$C_{21}H_{22}N_4O_3$	235...238	3358, 3232 (NH), 1705, 1690 (C=O), 1643 (C=N)	256, 444	84
Va	$C_{17}H_{11}N_3O_2$	232...234	3254 (NH), 1735 (C=O)	233, 339	91 (А), 70 (Б), 38 (В)
Vб	$C_{18}H_{13}N_3O_3$	243...245	3254 (NH), 1720, 1704 (C=O)	233, 344	86
Vв	$C_{21}H_{20}N_4O_2$	198...199	3301 (NH), 1702 (C=O)	258, 429	78
VIa	$C_{17}H_{10}N_2O_3$	216...218	1744 (C=O)	256, 323, 342	78
VIб	$C_{18}H_{12}N_2O_4$	207...209	1738 (C=O)	234, 346	73
VIв	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	186...189	1712 (C=O)	249, 420	69
VIIa	$C_{17}H_{10}N_2O_2S$	231...232	1720 (C=O)	234, 279, 358	75

В спектре ПМР соединения IIa наблюдаются сигналы магнитно-неэквивалентных амидных протонов (7,98 и 9,16), расположение которых характерно для 2-(R-имино)кумарин-3-карбоксамидов [1], и уширенный сигнал протона группы NH N-бензоилгидразонового фрагмента (11,25 м. д.). Сигнал протона 4-H проявляется при 8,23, а сигналы ароматических протонов наблюдаются в виде сложного мультиплета при 7,22...7,90 м. д. (табл. 2).

Однако при проведении реакции Ia с бензгидразидом в бутаноле-1, в отличие от взаимодействия с первичными аминами, которое приводит к осмолению реакционной среды, было выделено кристаллическое вещество, отличающееся по своим характеристикам от соединения IIa. Кроме того, это соединение отличалось и от соединения IIIa, которое было получено по Кневенагелю из салицилового альдегида и N-бензоилгидразида циануксусной кислоты IX (табл. 1, схема 3). В спектрах ПМР указанного соединения при 6,87 наблюдается уширенный сигнал протонов группы NH_2, а при 10,09 м. д. — сигнал протона группы NH.

Схема 2

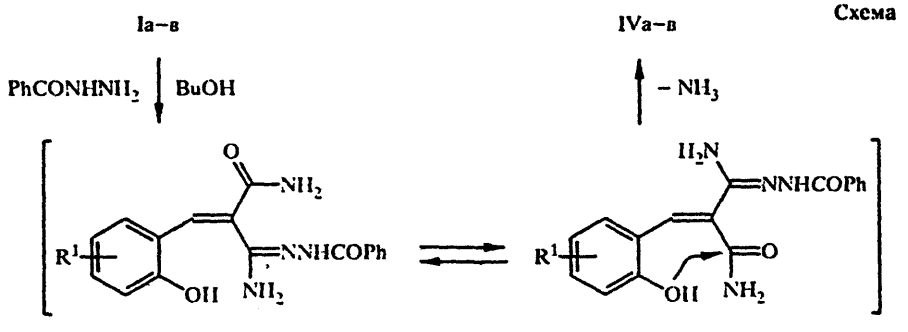


Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений (ДМСО-D_6)

Соединение	Химический сдвиг δ, м. д., КССВ (J), Гц			
	NH	1H, с, 4-H	$H_{аром}$	другие протоны
IIa	11,25 (1H, с, CONH), 9,16 (1H, с, $CONH_2$), 7,98 (1H, с, $CONH_2$)	8,23	7,22...7,90 (9H, м)	—
IIIa*	12,30 (1H, с, C=NH), 10,95 (1H, с, CONH), 9,18 (1H, с, CONH)	8,60	6,90...8,10 (9H, м)	—
IVa	10,09 (1H, с, CONH), 6,87 (2H, с, NH_2)	8,57	7,40...7,90 (9H, м)	—
IVб	10,03 (1H, с, CONH), 6,84 (2H, с, NH_2)	8,58	7,20...7,95 (8H, м)	3,84 (3H, с, CH_3)
Va	14,20 (1H, с, NH)	8,95	7,41...8,12 (9H, м)	—
Vб	14,20 (1H, с, NH)	8,92	7,20...8,15 (8H, м)	3,83 (3H, с, CH_3)
Vв	13,81 (1H, с, NH)	8,70	6,63 (1H, д, [1,9], 8-H), 6,78 (1H, д. д, [8,8;1,9], 6-H), 7,40...7,50 (3H, м, (3′,4′,5′)-H), 7,70 (1H, д, [8,8], 5-H), 8,00...8,20 (2H, м, (2′,6′)-H)	1,14 (6H, т, $N(CH_2\underline{CH_3})_2$), 3,46 (4H, к, $N(\underline{CH_2}CH_3)_2$)
VIa	—	9,02	7,45...8,13 (9H, м)	—
VIIa	—	9,22	7,45...8,08 (9H, м)	—

* При нагревании происходит взаимодействие с ДМСО-D_6.

Учитывая приведенные факты, а также данные инструментальных исследований (табл. 1—3) и результаты изучения химических превращений полученного вещества и его замещенных (схема 3), можно утверждать, что при взаимодействии 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Iа—в с гидразидом бензойной кислоты в бутаноле-1 происходит рециклизационный процесс

Схема 3

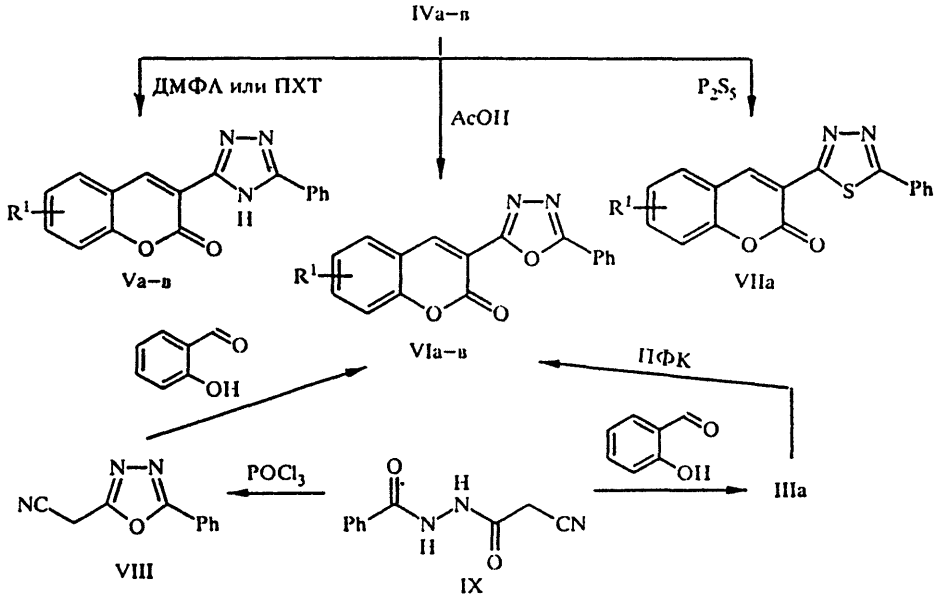


Таблица 3

Масс-спектры некоторых синтезированных соединений

Соединение	m/z ($I_{отн.}$, %)
Ia	188(84), 172(13), 171(100), 146(7), 145(70), 144(13), 143(47), 118(46), 116(10), 115(14)
IIIa	307(37), 290(6), 230(7), 190(8), 174(26), 172(35), 145(32), 146(7), 118(25), 116(7), 106(7), 105(100)
Va	289(100), 261(12), 232(5), 205(7), 130(45), 118(81)
VIa	290(26), 262(5), 206(14), 189(12), 173(32), 105(100)
VIII	185(85), 145(71), 129(8), 118(7), 105(100), 103(19), 89(25), 77(93)

(схема 2), в результате которого образуются $N^{(1)}$-бензоиламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот IVa—в.

Первоначально, по-видимому, происходит нуклеофильная атака группой NH_2 бензгидразида по атому углерода иминогруппы карбоксамидов Ia—в с раскрытием «иминолактонного» кольца, а далее, вследствие *цис-транс*-изомеризации интермедиата, идет внутримолекулярное взаимодействие фенольного гидроксила с карбамидной группой, сопровождающееся выделением аммиака, в результате чего замыкается кумариновый цикл и образуются $N^{(1)}$-бензоиламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот IVa—в.

N-Замещенные амиды 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты (N-метил- Iг и N-фенил- Iд) взаимодействуют с бензгидразидом в бутаноле-1 аналогично. В случае N-метиламида Iг реакция протекает с такой же скоростью, как и в случае 2-иминокумарин-3-карбоксамида Ia. При использовании в качестве исходного реагента 3-N-фениламида Iд выход $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVa составил всего лишь 30% при кипячении реакционной среды в течение 3 ч. Эти факты свидетельствуют о том, что рециклизация амидов 2-иминокумарин-3-карбоновых кислот под действием бензгидразида существенно зависит от характера «уходящей группы» и стерических факторов на стадии замыкания кумаринового цикла.

Традиционные методы получения $N^{(1)}$-ациламидразонов [2] для соединений кумаринового ряда не дают приемлемых результатов. Поэтому образование $N^{(1)}$-ациламидразонов кумарин-3-карбоновых кислот в результате рециклизации 2-иминокумарин-3-карбоксамидов под действием гидразидов кислот позволяет предложить новый подход к синтезу 3-(1,3,4-оксади-, тиади- и триазолил-2)кумаринов (схема 3).

К настоящему моменту опубликовано только несколько работ, посвященных синтезу 3-(1,3,4-оксади-, тиади- и триазолил-2)кумаринов [3—7], который осуществлялся по стандартным схемам получения диазолов и был сопряжен с трудностями выделения и очистки промежуточных или конечных продуктов. Предложенная схема синтеза 3-(1,3,4-оксади-, тиади- и триазолил-2)кумаринов позволяет достаточно легко обойти указанные синтетические трудности, а также получать структуры, которые общепринятыми методами практически невозможно синтезировать.

3-(5-Фенил-1,3,4-триазолил-2)кумарины Va—в были получены кипячением N^{1}-бензоиламидразонов IVa—в в высококипящих растворителях: *п*-хлортолуоле в течение 5...6 ч или в ДМФА в течение 30...40 мин. Несмотря на то, что для проведения внутримолекулярной циклодегидратации в *п*-хлортолуоле требуется значительно больше времени, чем в ДМФА, в *п*-хлортолуоле выходы приближаются к количественным и образуются более чистые вещества.

3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазолил-2)кумарины VIa—в были синтезированы непродолжительным кипячением $N^{(1)}$-бензоиламидразонов IVa—в в ледяной уксусной кислоте с или без каталитических добавок концентрированной

серной кислоты. В этих условиях происходит протонирование иминогруппы амидразона и внутримолекулярная циклодегидратация происходит с отщеплением не молекулы воды, как это имеет место в первом случае, а иона аммония с образованием 1,3,4-оксадиазольного цикла.

Кроме того, 1,3,4-оксадиазол VIa был получен альтернативными синтезами: конденсацией салицилового альдегида с 2-фенил-5-(цианометил)-1,3,4-оксадиазолом VIII по Кневенагелю и циклодегидратацией N-бензоилгидразида 2-иминокумарин-3-карбоксамида IIIa в полифосфорной кислоте (схема 3). Однако выход в этих случаях был значительно ниже.

$N^{(1)}$-Ациламидразонная группа открывает и другие возможности для гетероциклизации. Так, при кипячении $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVa с пентасульфидом фосфора был получен 3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)кумарин (VIIa).

Как следует из физико-химических данных (табл. 1—3), в ИК спектрах $N^{(1)}$-бензоиламидразонов IVa—в наблюдаются две полосы νNH (3418...3358 и 3232...3181 $см^{-1}$), причем происходит сближение полос при усилении электронодонорности заместителя R^1 в кумариновом кольце. Высокочастотное колебание неассоциированной связи N—H в области 3418...3358 $см^{-1}$ является характерным для $N^{(1)}$-бензоиламидразонов и позволяет отличить их от исходных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Ia—в, которые имеют две полосы и перегиб на высокочастотной полосе в области 3290...3280 и 3141...3127 $см^{-1}$, а также от изомерного N-замещенного 2-иминокумарина IIa (три полосы при 3305, 3238 и 3110 $см^{-1}$). Для другого изомера IIIa наблюдаются две полосы ν NH практически при тех же частотах, что и для $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVa (3418 и 3168), однако при 3338 $см^{-1}$ наблюдается еще одна полоса νNH иминогруппы. Полосы валентных колебаний C=O лактонной, амидной и гидразидной групп соединений IIa, IIIa и IVa—в являются малоинформативными для структурного анализа, так как расположены в довольно узком интервале частот (1705...1678 $см^{-1}$) и в большинстве случаев сильно перекрываются. При образовании гетероцикла в положении 3 кумарина эти полосы исчезают и появляется сильная смещенная в высокочастотную область полоса νC=O лактонной группы кумарина (1744...1702 $см^{-1}$). Для 1,3,4-триазолов Va—в, кроме того, отмечается полоса νNH в области 3301...3254 $см^{-1}$.

В ЭСП $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVa—в наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы в отличие от спектров 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Ia—д. Изомерный N-бензоилгидразид IIIa имеет спектр, подобный спектру 2-иминокумарин-3-карбоксамида Ia (λ_{max} 345, 296 нм), с той разницей, что наблюдается размывание тонкой структуры спектра. Для N-замещенного 2-иминокумарина IIa также характерен батохромный сдвиг длинноволновой полосы, но он выражен в меньшей степени, чем $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVa. По-видимому, смещение в длинноволновую область первой полосы ЭСП $N^{(1)}$-бензоиламидразонов обусловлено образованием в этих структурах сильной ВМВС. При превращении $N^{(1)}$-бензоиламидразонов в 3-гетерилкумарины для длинноволновой полосы спектра наблюдается гипсохромное смещение и гиперхромный эффект.

В спектрах ПМР $N^{(1)}$-бензоиламидразонов IVa—в присутствует уширенный сигнал протонов группы NH_2 (6,84...6,87 м. д.), что свидетельствует о том, что $N^{(1)}$-бензоиламидразоны находятся в аминной таутомерной форме, причем протоны группы NH_2 магнитно-эквивалентны, в отличие от протонов группы NH_2 карбоксамидов Ia—в и IIa. Сигнал протона группы NH $N^{(1)}$-бензоиламидразонов наблюдается в области 10,03...10,09 м. д. При образовании 1,3,4-оксади- и тиадиазолов VIa и VIIa эти сигналы исчезают, а в случае 1,3,4-триазолов Va—в появляется сигнал протона NH в области 13,81...14,20 м. д. Сигналы ароматических протонов для всех соединений имеют вид сложных мультиплетов в области 6,63...8,20, а синглет протона в положении 4 кумарина — в области 8,23...9,22 м. д.

Таким образом, под действием гидразидов карбоновых кислот 2-иминокумарин-3-карбоксамиды рециклизуются в $N^{(1)}$-ациламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот, которые достаточно легко могут быть превращены в 3-(1,3,4-оксади-, тиади- и триазолил-2)кумарины.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. ЭСП измерены на спектрофотометре Specord M-40 в этаноле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-D_6, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615B при баллистическом нагреве образца, энергия ионизации 70 эВ.

Данные элементного анализа на C, H, N соответствуют вычисленным.

Общая методика получения 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Iа—д. Эквимолекулярные количества (0,01 моль) соответствующих салицилового альдегида и амида циануксусной кислоты растворяют в минимальном количестве этанола и добавляют несколько капель пиперидина. Раствор интенсивно перемешивают. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя.

2-(N-Бензоилгидразоно)кумарин-3-карбоксамид (IIа, $C_{17}H_{13}N_3O_3$). А. Раствор 1,88 г (0,01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамида Iа и 1,73 г (0,01 моль) гидрохлорида бензгидразида в 30 мл абсолютного этанола кипятят в течение 20...30 мин. Наблюдается выпадение осадка NH_4Cl. Реакционную смесь разбавляют 100...150 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,15 г (70%).

Б. Раствор 1,88 г (0,01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамида Iа и 1,36 г (0,01 моль) бензгидразида растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты и прогревают 5...10 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,82 г (92%) (из пропанола-2).

N-Бензоилгидразид 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты (IIIа, $C_{17}H_{13}N_3O_3$). К раствору, содержащему 1,3 мл (0,011 моль) салицилового альдегида и 2,03 г (0,01 моль) N-бензоилгидразида циануксусной кислоты (IX) в 30 мл этанола добавляют несколько капель пиперидина. Смесь интенсивно перемешивают 20...30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 1,90 г (62%) (из бутанола-1).

Общая методика получения $N^{(1)}$-бензоиламидразонов кумарин-3-карбоновых кислот IVа—в. Эквимолекулярные количества (0,01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамида Iа—д и бензгидразида в 30...50 мл бутанола-1 кипятят 15...30 мин. Наблюдается выделение аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим этанолом и сушат.

Общая методика получения 3-(5-фенил-1,3,4-триазолил-2)кумаринов Vа—в. Кипятят раствор 0,01 моль соответствующего $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVа—в в 20...30 мл ДМФА (30 мин) или *п-хлортолуола* (5...6 ч). Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя.

Общая методика получения 3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазолил-2)кумаринов VIа—в. А. К раствору 0,01 моль соответствующего $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVа—в в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют конц. H_2SO_4 и нагревают смесь 15...20 мин. Реакционную массу разбавляют водой. Выпавший осадок обрабатывают раствором аммиака, отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя.

Б. К раствору 0,46 г (0,0025 моль) 2-фенил-5-(цианометил)-1,3,4-оксадиазола (VIII) в 5 мл 70% этанола добавляют 0,26 мл (0,0025 моль) салицилового альдегида и 1...2 капли пиперидина. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 0,51 г (70%) (из пропанола-2).

В. Смесь 1,54 г (0,005 моль) N-бензоилгидразида 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты (IIIа) и 2 г полифосфорной кислоты нагревают при 100 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 0,28 г (38%) (из пропанола-2).

3-(5-Фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)кумарин (VIIа, $C_{17}H_{10}N_2O_2S$). Смесь 1,54 г (0,005 моль) $N^{(1)}$-бензоиламидразона IVа, 1 г P_2S_5 кипятят в 40 мл этилацетата 2,5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 1,15 г (75%) (из бутанола-1).

2-Фенил-5-(цианометил)-1,3,4-оксадиазол (VIII, $C_{10}H_7N_3O$). Раствор 2,0 г (0,01 моль) N-бензоилгидразида циануксусной кислоты (IX) кипятят в 10 мл $POCl_3$ в течение 10...15 мин.

Реакционную смесь охлаждают и выливают на лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают насыщенным раствором ацетата натрия и сушат. Выход 1,30 г (70%). $T_{пл}$ 119...120 °С (из бутанола-1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Зубков В. А., Коваленко С. Н., Черных В. П., Ивков С. М.* // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 760.
2. *Neilson D. G., Roger R., Heatlie J. W. M., Newlands L. R.* // Chem. Rev. — 1970. — Vol. 70. — P. 151.
3. Ger. Offen 2344834 / *Davidson H., Johnson K. T., Leggeter B. E., Moore A. J.* // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 38958.
4. Ger. Offen 2319230 / *Schwander H.* // C. A — 1974. — Vol. 80. — 134931.
5. *Badran M. M., El-Gendy A. A., Soliman L. N., El-Assi H. R.* // Bull. Fac. Pharm. (Cairo Univ.). — 1990. — Vol. 28. — P. 39.
6. Ger. Offen 2529434 / *Patsch M., Vamrakaris C.* // C. A. — 1977. — Vol. 86. — 122953.
7. *Kuzmierkiewicz W.* // Ann. — 1987. — N 6. — P. 541.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 27.11.95