

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

АНСАМБЛИ ЦИКЛОВ С КУМАРИНОВЫМ ЗВЕНОМ

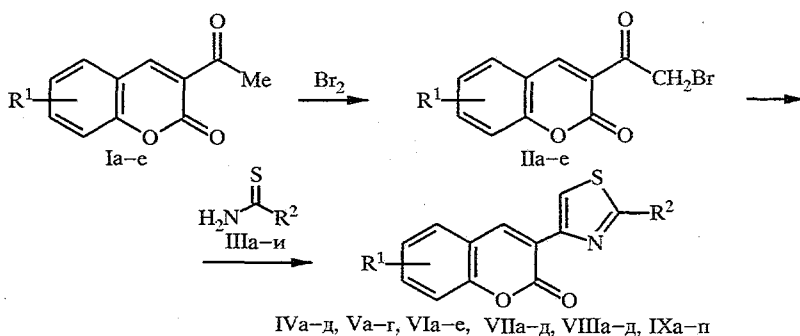
1. СИНТЕЗ 3-(2-R-ТИАЗОЛИЛ-4)- И 3-(4-R-ТИАЗОЛИЛ-2)КУМАРИНОВ

Конденсацией 3-(α -бромацетил)кумаринов с тиаамидами 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-цианоэтилен]-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 IIa—e [9], а $[SN]_3^{2-}$ -синтона — тиоформамид, тиоацетамид, тиоцианацетамид, ароматические тиаамиды IIIг—и.

Схема 1

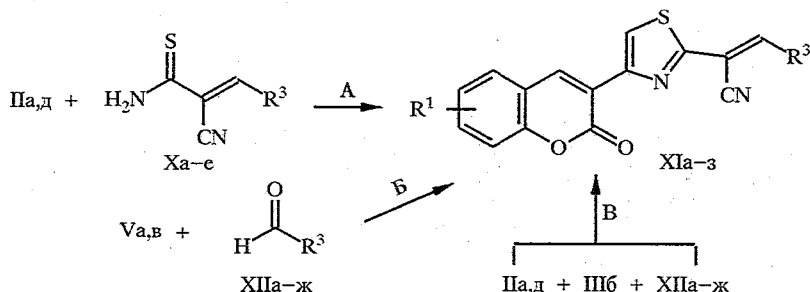


I, II a $R^1 = H$; б $R^1 = 6-OH$; в $R^1 = 7-OH$; г $R^1 = 7-NEt_2$; д $R^1 = 5,6-бензо$; е $R^1 = 6-n-C_6H_{13}$, 7-OH; III a $R^2 = H$; б $R^2 = CH_2CN$; в $R^2 = Me$; г $R^2 = Ph$; д $R^2 = p-MeOC_6H_4$; е $R^2 = p-Me_2NC_6H_4$; ж $R^2 = p-ClC_6H_4$; з $R^2 = p-PhC_6H_4$; и $R^2 = p-(p-PhC_6H_4)C_6H_4$; 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 a $R^1 = H$; 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 a $R^1 = H$; 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 a $R^1 = H$; б $R^1 = 6-OH$; 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; IXa—e $R^2 = Ph$; а $R^1 = H$; б $R^1 = 6-OH$; 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 IIa—e с тиаамидами IIIб—и проводили с эквимолекулярными количествами реагентов. Образующиеся при этом гидрогалогениды обработкой водным раствором аммиака были переведены в свободные основания Va—г, VIa—e, VIIa—д, VIIIa—д, IXa—п. Синтез 3-(тиазолил-4)кумаринов IVa—д осуществляли как взаимодействием IIa,в—e с тиоформамидом IIIa [11] (способ А), так и при помощи модифицированной реакции Ганча — на кумарин IIa,в—e 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 тиаамиды IIIг,з,и — обработкой пентасульфидом фосфора соответствующих амидов [13].

Использование в качестве тиаамидной компоненты 4-R-бензилиденциан-тиоацетамидов Xa—e [14] позволило получить 2-[2-арил(гетарил)-1-циано-этилен]-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 IIa,д, IIIб и альдегидов XIIa—ж (метод В) (схема 2).

Схема 2



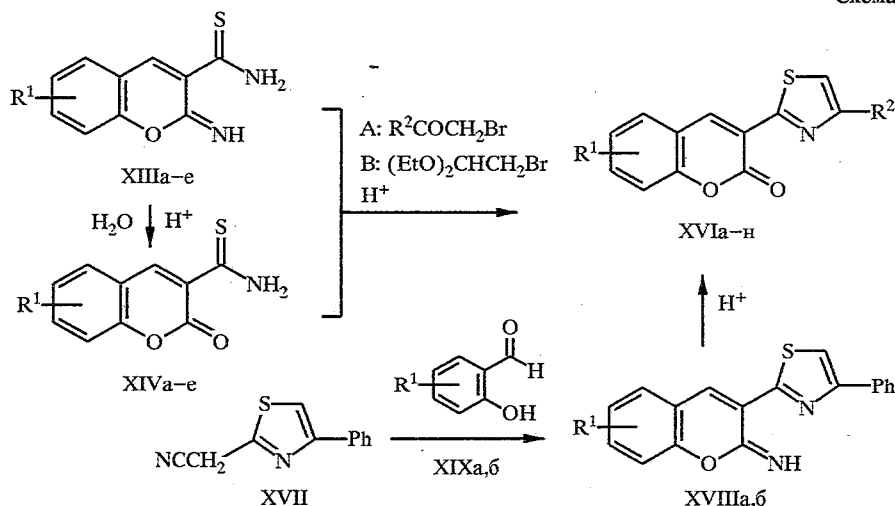
XIa—ж $R^1 = H$; X, XI, XII а $R^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; б $R^3 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; в $R^3 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;
 г $R^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; д $R^3 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; е $R^3 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$;
 ж $R^3 = \text{фурфурил-2}$; XI з $R^1 = 5,6\text{-бензо}$; $R^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

При взаимодействии 2-иминокумарин-3-тиокарбоксамидов XIIIa—e [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 диэтилацетала бромацетальдегида XVг также способно приводить к искомым веществам; кроме того, при использовании ацетала упрощается синтез и увеличиваются выходы. Если на первой стадии гидролизовать иминокумарины XIIIa—e в соответствующие кумарины XIVa—e, то конечным продуктом взаимодействия с галогенкетонами XVa—в будут соединения XVIa—н.

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

Схема 3



XIII, XIV, XIX a R¹ = H; б R¹ = 6-OMe; в R¹ = 7-OH; г R¹ = 7-NEt₂; д R¹ = 5,6-бензо;
 е R¹ = 6-*n*-C₆H₁₃, 7-OH; XV a R² = H; б R² = Ph; в R² = 4-PhC₆H₄; XVIa—д R² = H; а R¹ = H;
 б R¹ = 7-OH; в R¹ = 7-NEt₂; г R¹ = 5,6-бензо; д R¹ = 6-*n*-C₆H₁₃, 7-OH; е—з R² = Ph; е R¹ = H;
 ж R¹ = 6-OMe; з R¹ = 5,6-бензо; и—н R² = 4-PhC₆H₄; и R¹ = H; к R¹ = 7-OH; л R¹ = 7-NEt₂;
 м R¹ = 5,6-бензо; н R¹ = 6-*n*-C₆H₁₃, 7-OH; XVIII a R¹ = H; б R¹ = 6-OMe

В ИК спектрах среди характеристических полос, подтверждающих структуру 2- и 4-(кумаринил-3)тиазолов IVa—д, Va—г, VIa—е, VIIa—д, VIIIa—д, IXa—п, XIa—з, XVIa—н, следует выделить колебания группы C=O лактона, проявляющиеся при 1684...1743 см⁻¹ [19—21], и отсутствие данной полосы поглощения у соединений XVIIIa,б; колебания связи C—N тиазольного кольца найдены в интервале 3036...3156 см⁻¹ [22, 23] (табл. 1, 3). Электронные спектры поглощения и флуоресценции тиазолилкумаринов IVa—д, Va—г, VIa—е, VIIa—д, VIIIa—д, IXa—п, XVIa—н, XVIIIa,б имеют характерные для 3-замещенных кумаринов полосы с выраженной электронно-колебательной структурой (табл. 1). Анализ спектров ПМР соединений Va, VIб,г,е, IXa,б,м,о, XIa—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 VIa—д, VIIa,в,д, IXв,г,д пик большинства молекулярных ионов имеет максимальную интенсивность (табл. 4), что характерно для многих бисетероароматических 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.

Характеристики синтезированных соединений IVa—д, Va—г, VIa—е, VIIa—д, VIIIa—д, IXa—п, XVIa—н, XVIIIa,б

Соединение	Брутто-формула	$\frac{\text{Найдено N, \%}}{\text{Вычислено N, \%}}$	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}^*$	ИК спектры, см^{-1}	УФ спектры, $\lambda_{\text{max}}, \text{нм}$	Спектры флуоресценции, $\lambda_{\text{max}}, \text{нм}$	Выход, % (способ)
1	2	3	4	5	6	7	8
IVa	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$	$\frac{6,10}{6,11}$	160...161	3100, 1720	330,3	406,7	50 (А), 41 (Б)
IVб	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$	$\frac{5,65}{5,71}$	276...277	3250, 3090, 1715	363,9	420,4	30 (А), 17 (Б)
IVв	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	$\frac{9,28}{9,33}$	134...136	3080, 1717	407,2	470,0	40 (А), 29 (Б)
IVг	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$	$\frac{5,12}{5,01}$	225...227	3095, 1722	374,5	430,4	35 (А), 31 (Б)
IVд	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$	$\frac{4,37}{4,25}$	192...194	3300, 3085, 1715	366,0	426,8	40 (А), 27 (Б)
Va	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	—	157...159	3144, 2268, 1691	336,7	410,2	68
Vб	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{9,89}{9,85}$	268...269	3336, 3143, 2264, 1696	358,2, 417,4	437,4, 474,8	37
Vв	$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	$\frac{8,93}{8,80}$	213...214	3133, 2262, 1708	375,4	431,4	55
Vг	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{7,64}{7,60}$	192...193	3366, 3120, 2251, 1684	366,8, 435,9	432,5, 481,2	49
VIa	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$	$\frac{5,87}{5,76}$	178...180	3137, 1717	337,2	413,2	82
VIб	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$	$\frac{5,04}{5,12}$	180...183	3135, 1711	355,9	417,7	67

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

1	2	3	4	5	6	7	8
IXв	$C_{18}H_{11}NO_3S$	<u>4,45</u> 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	$C_{24}H_{23}NO_3S$	<u>3,51</u> 3,45	230...232	3345, 3142, 1700	369,8, 440,9	436,7, 481,7	71
IXж	$C_{19}H_{13}NO_3S$	<u>4,23</u> 4,18	213...215	3152, 1736	352,9	470,4	82
IXз	$C_{19}H_{13}NO_4S$	<u>4,01</u> 3,99	283...286	3283, 3139, 1700	365,2, 424,1	456,2, 479,8	36
IXи	$C_{23}H_{22}N_2O_3S$	<u>6,83</u> 6,89	130...133	3151, 1710	497,5	469,5	43
IXк	$C_{23}H_{15}NO_3S$	<u>3,57</u> 3,63	216...217	3129, 1743	383,4	474,4	79
IXл	$C_{25}H_{25}NO_4S$	<u>3,20</u> 3,22	222...223	3295, 3147, 1704	373,1, 438,2	442,5, 482,2	67
IXм	$C_{24}H_{25}N_3O_2S$	<u>10,07</u> 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	$C_{12}H_7NO_2S$	<u>6,07</u> 6,11	172...174	3120, 1715	352,4	423,4	35 (А), 51 (Б)
XVIб	$C_{12}H_7NO_3S$	<u>5,75</u> 5,71	297...300	3325, 3115, 1720	381,1	449,8	45 (А), 49 (Б)
XVIв	$C_{16}H_{16}N_2O_2S$	<u>9,29</u> 9,33	126...127	3100, 1717	435,9	490,8	30 (А), 47 (Б)
XVIг	$C_{16}H_9NO_2S$	<u>5,03</u> 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 ₃ S	<u>4,28</u> 4,25	220...221	3315, 3105, 1720	390,3	458,6	40 (A), 51 (B)
XVIе	C ₁₈ H ₁₁ NO ₂ S	—	149...150	3100, 1727	374,5	489,7	69 (A), 85 (B), 97 (Г)
XVIж	C ₁₉ H ₁₃ NO ₃ S	<u>4,07</u> 4,18	245...246	3116, 1708	388,2	490,2	66 (A), 73 (B), 98 (Г)
XVIз	C ₂₂ H ₁₃ NO ₂ S	<u>4,01</u> 3,94	255...256	3062, 1709	406,2	500	87 (A), 92 (B)
XVIи	C ₂₄ H ₁₅ NO ₂ S	<u>3,65</u> 3,67	240...242	3100, 1714	384,3	506,6	70 (A), 69 (B)
XVIк	C ₂₄ H ₁₅ NO ₃ S	<u>3,48</u> 3,52	309...310	3300, 3105, 1713	395,3	480,8	74 (A), 77 (B)
XVIл	C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>6,11</u> 6,19	205...207	3120, 1712	440,1	497,8	65 (A), 71 (B)
XVIм	C ₂₈ H ₁₇ NO ₂ S	<u>3,24</u> 3,25	297...298	3105, 1711	406,8	505,8	79 (A), 70 (B)
XVIн	C ₃₀ H ₂₇ NO ₂ S	<u>2,94</u> 2,91	267...270	3310, 3100, 1718	401,6	480,8	68 (A), 77 (B)
XVIIIа	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ OS	<u>9,17</u> 9,20	184...185	3253, 3099, 1657	376,2	463,4	89
XVIIIб	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>8,35</u> 8,38	153...154	3312, 3124, 1657	390,3	480,8	77

* Соединения IVа—д, Va,в,г, VIд, IXб, XVIа—д, XVIж,з, XVIIIа,б перекристаллизованы из *n*-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, XVIIи—н — ДМФА.

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(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,16 (6H, т, 7-N(CH ₂ 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 CH ₂); 1,29 (8H, с, CH ₃ (CH ₂) ₄); 0,87 (3H, т, CH ₃ (CH ₂) ₄ CH 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(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,17 (6H, т, 7-N(CH ₂ 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 CF₃COOD.

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 В, энергия ионизации 70 эВ, при баллистическом нагреве образца. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-200 в DMSO-D₆, а соединений XIа—з — в CDCl₃, 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, VIIа—д, IXа—п, XIа—з, XVIа—н, XVIIIа,б приведены в табл. 1—4.

Общая методика получения 3-(2-R-тиазолил-4)-2Н-1-бензопиран-2-онов IVа—д, Va—г, VIа—е, VIIа—д, VIIа—д, IXа—п (табл. 1). А. Эквимолекулярные количества 3-(α-бромацетил)кумаринов Па—е и соответствующего соединения, содержащего тиоамидную группу Ша—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 Па—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-цианозетил)-4-(кумаринил-3)тиазолов XIa—з (табл. 3). А. Эквимолекулярные количества кумаринов Па—е и соответствующих 4-Р-бензилиденциантоацетамидов Ха—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 XHa—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.

Т а б л и ц а 3

Физико-химические характеристики синтезированных соединений XIa—з

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	T _{пл.} °С	ИК спектры, см ⁻¹	Химический сдвиг, м. д., КССВ (J, Гц)	Выход, % (способ)
XIa	C ₂₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	<u>7,23</u> 7,17	223...224	3127, 2231, 1712	8,56 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,31...8,10 (8H _{аром} + 1H, м, CH=)	81 (A), 77 (Б), 70 (В)
XIб	C ₂₁ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S	<u>6,40</u> 6,44	225...227	3117, 2231, 1713	8,58 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,32...8,08 (8H _{аром} + 1H, м, CH=)	79 (A), 77 (Б), 69 (В)
XIв	C ₂₁ H ₁₁ FN ₂ O ₂ S	<u>7,43</u> 7,48	199...200	3143, 2216, 1721	8,54 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,31...8,10 (8H _{аром} + 1H, м, CH=)	85 (A), 87 (Б), 71 (В)
XIг	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>7,19</u> 7,25	207...208	3146, 2223, 1712	8,56 (1H, с, 5'-H); 8,88 (1H, с, 4-H); 7,04...8,36 (8H _{аром} + 1H, м, CH=); 3,89 (3H, с, OCH ₃)	81 (A), 73 (Б), 71 (В)
XIд	C ₂₁ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	<u>10,39</u> 10,47	260...261	3126, 2229, 1718	8,64 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 7,31...8,37 (8H _{аром} + 1H, м, CH=)	70 (A), 59 (Б), 47 (В)
XIе	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>10,49</u> 10,52	248...250	3136, 2215, 1719	8,41 (1H, с, 5'-H); 8,84 (1H, с, 4-H); 6,72...7,96 (8H _{аром} + 1H, м, CH=); 3,10 (6H, с, 4-N(CH ₃) ₂)	69 (A), 67 (Б), 41 (В)
XIж	C ₁₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	<u>8,08</u> 8,09	214...216	3141, 2214, 1720	8,52 (1H, с, 5'-H); 8,82 (1H, с, 4-H); 7,29...7,98 (7H _{аром} + 1H, м, CH=)	71 (A), 72 (Б), 39 (В)
XIз	C ₂₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	<u>6,29</u> 6,36	240...242	3127, 2213, 1719	8,60 (1H, с, 5'-H); 9,37 (1H, с, 4-H); 7,43...8,10 (10H _{аром} + 1H, м, CH=)	77 (A), 71 (Б), 52 (В)

Масс-спектры соединений VIa—д, VIIa,в,д, IXв,г,д

Соединение	m/z ($I_{\text{отн.}}$ %)*
VIa	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)
VIIa	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 $I_{\text{отн.}} \geq 5\%$.

В. Эквимолекулярные количества кумаринов IIa—е, альдегидов XIIa—ж и 1 г тиоцианацетамиды 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 XVIa—н (табл. 1). А. Эквимолекулярные количества 2-имино-2Н-1-бензопиран-3-тиокарбоксамидов XIIIa—е и соответствующего α -галогенкарбонильного соединения XVa—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 XIIIa,в—е и диэтилацетата 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 XIVa—е и соответствующего α -галогенкарбонильного соединения XVa—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 XVIIIa,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 XVIIIa,б (табл. 1). Эквимолекулярные количества соответствующего салицилового альдегида XIXa,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 °C, 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., Luttk 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., Белоконов 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., Шукина 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.