

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

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КУМАРИНА:
2-(N-R-ИМИНО)-2Н-1-БЕНЗОПИРАНЫ**

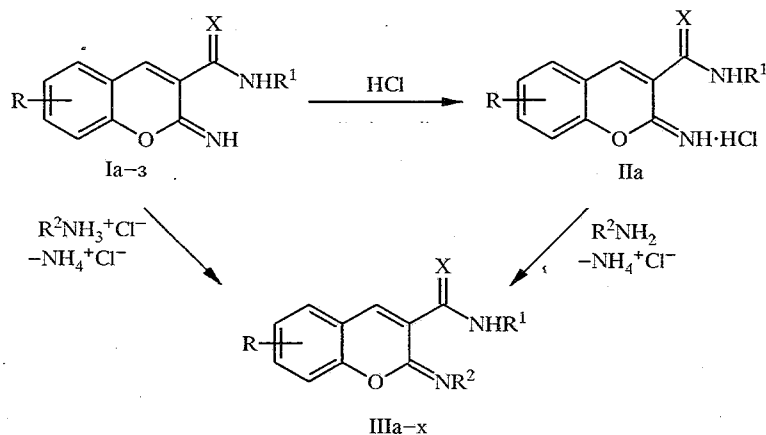
Предложены методы синтеза ранее не известных производных кумарина: 2-(N-R-имино)-2Н-1-бензопиранов, где R = Alk, Ar. Обсуждены возможности альтернативных синтетических схем, высказаны предположения о вероятных механизмах реакций.

2-Имино-2Н-1-бензопираны (2-иминокумарины) с заместителями в положении 3 являются хорошо известным классом соединений. Для их синтеза в основном используют конденсацию *o*-гидроксибензальдегидов с метиленактивными нитрилами в условиях реакции Кневенегеля [1—3]. Однако к настоящему моменту опубликовано небольшое число работ, в которых исследовалась реакционная способность 2-иминокумаринов [4, 5]. По-видимому, это связано с тем, что 2-иминокумарины, как правило, являются довольно лабильными соединениями и легко гидролизуются в соответствующие кумарины [6, 7].

В настоящей работе с целью выявления новых синтетических возможностей 2-иминокумаринов было изучено взаимодействие 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (тиокарбоксамидов) с первичными аминами (схема 1).

Исходные 2-иминокумарины Ia—з получены конденсацией салициловых альдегидов с амидами циануксусной кислоты и циантиоацетамидом по известным методикам [8, 9].

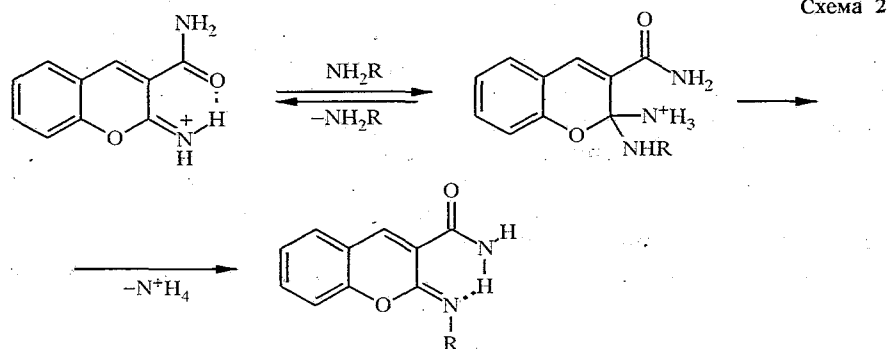
Наличие в этих структурах «иминолактонного» цикла, который можно рассматривать как циклический иминоэфир, привело нас к предположению, что для этих соединений возможны превращения, подобные реакциям Схема 1



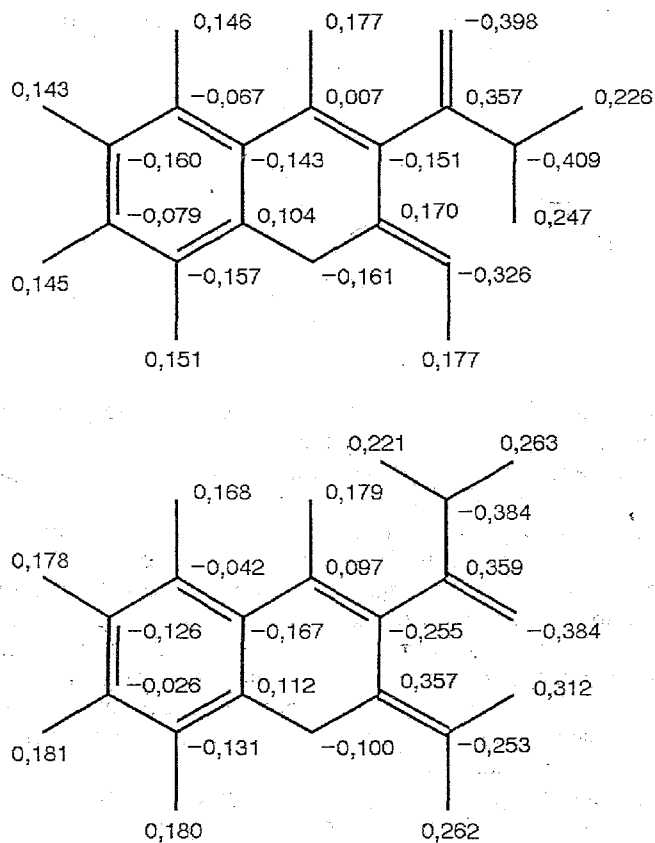
Ia—e, з R¹ = H; а—ж X = O; а R = H, б R = 6-OMe, в R = 7-NEt₂, г R = 7-OH, д R = 6-Br, е R = 5,6-бензо; ж R = H, R¹ = Me; з R = H, X = S; IIa R, R¹ = H, X = O; IIIa—c, ф, х R¹ = H; а—y X = O; а R = H, R² = Ph; б R = H, R² = 4-MeC₆H₄; в R = H, R² = 3-MeC₆H₄; г R = H, R² = 2-MeC₆H₄; д R = 6-OMe, R² = Ph, е R = 7-NEt₂, R² = Ph; ж R = 7-OH, R² = Ph; з R = 6-Br, R² = Ph; и R = 5,6-бензо, R² = Ph; к R = H, R² = Me; л R = 6-OMe, R² = Me; м R = 7-NEt₂, R² = Me; н R = 7-OH, R² = Me; о R = 6-Br, R² = Me; п R = 5,6-бензо, R² = Me; р R = H, R² = CH₂C₆H₅; с R = H, R² = C₆H₁₃; т R = H, R¹ = Me, R² = Ph; у R = H, R¹ = Me, R² = Me; ф R = H, R² = Ph, X = S; х R = H, R² = Me, X = S

иминоэфиров с N-нуклеофилами [10]. Однако непосредственное взаимодействие 2-иминокумарин-3-карбоксамид (Ia) с аминами в спиртах не дало удовлетворительных результатов. При использовании вместо иминокумарина Ia его гидрохлорида IIa нами с высокими выходами были получены 2-(N-R-имино)кумарины IIIa—г, р (способ А).

Механизм этой реакции, очевидно, аналогичен механизму кислотного гидролиза 2-иминокумаринов [11] (схема 2).



Образование соли IIa приводит к значительному возрастанию электрофильности углеродного атома иминогруппы, который затем легко присоединяет молекулу амина. Согласно квантовохимическим расчетам, проведенным по методу AM1 [12], при протонировании соединения Ia происходит существенное понижение электронной плотности на углеродном атоме, находящемся в положении 2 иминокумарина (см. рис.).



Заряды на атомах наиболее стабильных конформеров Ia и IIa, рассчитанные по методу AM1 (полная оптимизация геометрии проведена методом молекулярной механики MMX [13])

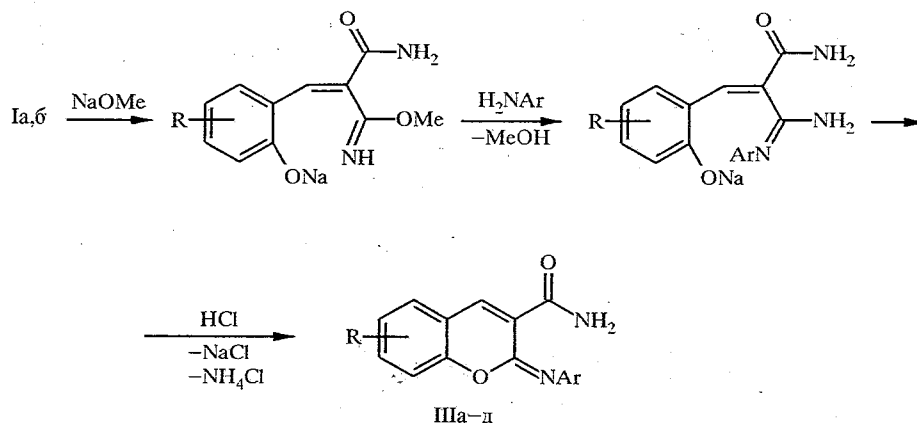
Образующийся интермедиат стабилизируется за счет отщепления соли аммония с образованием N-замещенного 2-иминокумарина.

Необходимо отметить, что солям 2-иминокумаринов приписывают структуру солей 2-аминобензо[*b*]пирилия [14]. Однако квантовохимические расчеты показывают, что катион IIIa имеет строение карбониевого иона, а на атоме кислорода находится лишь незначительный положительный заряд. Этот результат хорошо согласуется с обнаруженной реакционной способностью солей 2-иминокумаринов.

2-(N-R-имино)кумарины IIIa—x были получены также при взаимодействии иминокумаринов Ia—z с гидрохлоридами первичных аминов (способ Б, схема 1). Способ Б отличается простотой проведения синтеза и высокими выходами. Так, непродолжительное кипячение в течение 15...30 мин исходных реагентов в спирте (пропанол-2, этанол) приводит к образованию целевых продуктов. В этом случае, вероятно, устанавливается равновесие между основными и солевыми формами 2-иминокумарина и амина, что приводит их к взаимной активации.

Образование 2-(N-R-имино)кумаринов происходит также и в присутствии метилата натрия (способ В, схема 3).

Схема 3



По способу В были получены удовлетворительные результаты только с ароматическими аминами. В этом случае под действием метилата натрия происходит, очевидно, раскрытие «иминолактонового» кольца с образованием иминоэфира арилиденмалонамной кислоты, который затем реагирует с амином. При подкислении раствора были выделены соединения IIIa—д.

В спектрах ПМР соединений IIIa—x (табл. 2) в области 7,86...9,04 м.д. наблюдается синглетный сигнал протона в положении 4 иминокумарина. Сигналы протонов бензольного кольца иминокумарина соединений IIIк—о,с,т,х, которые содержат в положении 2 алкилиминогруппу, проявляются в спектрах, в зависимости от наличия заместителей, в виде систем ABCD или ABX. Ароматические протоны соединений IIIa—и,т,ф, в положении 2 которых находится арилиминогруппа, наблюдаются в области 7,02...7,52 м. д. в форме сложного мультиплета.

Для N-замещенных амидов IIIт,у сигнал амидного протона находится в области 9,81 и 10,04 м. д. Сигналы протонов амидной группы остальных соединений проявляются в виде двух дублетов или уширенных синглетов, причем химические сдвиги этих протонов существенно различаются ($\Delta\delta = 0,66...2,07$ м. д.). Это свидетельствует о неэквивалентности амидных

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений Ша—х

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	ИК спектры, ν , $см^{-1}$	ЭСП λ (нм) $\epsilon \cdot 10^{-3}$ (моль/л \cdot $см^{-1}$)	Способ получения	Выход, %
Ша	$C_{16}H_{12}N_2O_2$	236	3254, 3118 (NH), 1703 (C=O), 1650 (C=N)	248 (19,1), 364 (6,7)	А, Б, В	95, 96, 89
Шб	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	235...236	3252, 3110 (NH), 1702 (C=O), 1650 (C=N)	249 (19,1), 370 (6,4)	А, Б, В	94, 94, 91
Шв	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	216...217	3252, 3116 (NH), 1702 (C=O), 1652 (C=N)	248 (18,3), 363 (6,4)	А, Б, В	97, 93, 88
Шг	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	203...205	3243, 3113 (NH), 1700 (C=O), 1654 (C=N)	248 (17,8), 358 (6,2)	А, Б, В	95, 94, 92
Шд	$C_{17}H_{14}N_2O_3$	202...203	3261, 3104 (NH), 1702 (C=O), 1640 (C=N)	250 (25,5), 283 (15,0), 390 (6,5)	Б, В	90, 91
Ше	$C_{20}H_{21}N_3O_2$	204...206	3244, 3127 (NH), 1678 (C=O), 1652 (C=N)	253 (17,9), 329 (5,0), 419 (29,7)	Б	73
Шж	$C_{16}H_{12}N_2O_3$	263...265	3210 уш, (NH + OH), 1694 (C=O), 1650 (C=N)	273 (15,7), 324 (8,0), 388 (14,2)	Б	78
Шз	$C_{16}H_{11}BrN_2O_2$	215	3274, 3129 (NH), 1705 (C=O), 1655 (C=N)	265 (26,9), 401 (6,5)	Б	82
Ши	$C_{20}H_{14}N_2O_2$	255...257	3263, 3111 (NH), 1697 (C=O), 1637 (C=N)	220 (38,7), 246 (28,7), 262 (26,6), 304 (10,1), 394 (9,8)	Б	77
Шк	$C_{11}H_{10}N_2O_2$	210...212	3246, 3132 (NH), 1690 (C=O), 1655 (C=N)	231 (18,4), 245 (14,9), 253 (13,8), 299 (7,0), 312 (6,5), 359 (6,4)	Б	95
Шл	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	200...201	3255, 3126 (NH), 1691 (C=O), 1651 (C=N)	204 (22,9), 247 (13,2), 298 (8,7), 378 (6,1)	Б	91
Шм	$C_{15}H_{19}N_3O_2$	195...197	3242, 3124 (NH), 1669 (C=O), 1652 (C=N)	206 (27,2), 247 (13,2), 299 (2,7), 400 (32,4)	Б	83
Шн	$C_{11}H_{10}N_2O_3$	267...268	3269 уш (NH + OH), 1690 (C=O), 1660 (C=N)	205 (28,7), 224 (17,0), 260 (7,9), 310 (6,4), 356 (15,2)	Б	80
Шо	$C_{11}H_9BrN_2O_2$	227...228	3270, 3140 (NH), 1700 (C=O), 1658 (C=N)	206 (23,6), 243 (28,6), 293 (7,4), 306 (5,7), 356 (15,2)	Б	86
Шп	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	229...231	3263, 3142 (NH), 1679 (C=O), 1633 (C=N)	236 (42,9), 243 (42,5), 259 (19,2), 332 (8,5), 390 (10,6)	Б	82
Шр	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	148...149	3278, 3149 (NH), 1689 (C=O), 1644 (C=N)	227 (24,2), 239 (19,4), 247 (16,7), 291 (7,9), 304 (7,3), 347 (7,4)	А, Б	91, 94
Шс	$C_{16}H_{20}N_2O_2$	101...103	3252, 3133 (NH), 1686 (C=O), 1651 (C=N)	232 (23,1), 245 (18,3), 254 (16,6), 299 (8,1), 313 (7,5), 360 (7,5)	Б	97
Шт	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	146	3175 (NH), 1676 (C=O), 1638 (C=N)	247 (19,4), 361 (7,2)	Б	89
Шу	$C_{12}H_{12}N_2O_2$	130...131	3202 (NH), 1672 (C=O), 1650 (C=N)	226 (19,7), 239 (15,3), 247 (14,1), 290 (9,5), 302 (8,5)	Б	80
Шф	$C_{16}H_{12}N_2OS$	238...239	3218, 3034 (NH), 1646 (C=N)	260 (22,1), 280 (21,0), 359 (6,5)	Б	85
Шх	$C_{11}H_{10}N_2OS$	185...187	3224 (NH), 1650 (C=N)	249 (23,5), 295 (10,2), 307 (10,1), 359 (6,3), 389 (6,6)	Б	79

Спектры ПМР 2-(N-R-имино)кумаринов Ша—х

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д., КССВ (J, Гц)			
	NH	4-Н IH, с	Наром	другие протоны
Ша	9,27 (1H, с)	8,49	7,76(1H, д, 5-Н); 7,52 (1H, т, 7-Н); 7,42...7,07 (8H, м)	
Шб	9,33(1H, с) 7,90(1H, с)	8,47	7,76(1H, д, 5-Н); 7,52 (1H, т, 7-Н); 7,26...7,11 (6H, м)	2,30 (3H, с, CH ₃)
Шв	9,30 (1H, д; 3,3) 7,94 (1H, д; 3,3)	8,49	7,79 (1H, д, 5-Н; 5,75; 1); 7,54 (1H, д, т, 7-Н; 6,5; 6,25; 1); 7,32...6,94 (6H, м)	2,31 (3H, с, CH ₃)
Шг	9,33 (1H, д; 3,3) 7,93 (1H, д; 3,3)	8,51	7,78 (1H, д, 5-Н); 7,50 (1H, т, 7-Н); 7,26...7,0 (6H, м)	2,14 (3H, с, CH ₃)
Шд	9,34 (1H, д; 3,34) 7,93 (1H, д; 3,68)	8,47	7,40...7,02 (8H, м)	3,76 (3H, с, 6-OCH ₃)
Ше	9,35 (1H, д; 4,35) 7,66 (1H, д; 4,35)	8,35	7,48 (1H, д, 5-Н; 6,75); 7,39...7,04 (5H, м); 6,61 (1H, д, д, 6-Н; 6,75; 1,5); 6,15 (1H, д, 8-Н; 1,5)	3,37 (4H, к, 7-N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,05 (6H, т, 7-N(CH ₂ CH ₃) ₂)
Шж	9,27 (1H, д; 4,78) 7,77 (1H, д; 4,78)	8,44	7,60 (1H, д, 5-Н); 7,40...7,135 (5H, м); 6,70 (1H, д, д, 6-Н); 6,42 (1H, д, 8-Н)	
Шз	9,20 (1H, с) 7,96 (1H, с)	8,46	8,05 (1H, д, 5-Н; 2,57); 7,65 (1H, д, д, 7-Н; 8,82; 2,57); 7,42...7,05 (6H, м)	
Ши	9,38 (1H, с) 8,01 (1H, с)	8,30	8,15...7,16 (11H, м)	
Шк	9,48 (1H, с) 7,76 (1H, с)	8,28	7,70 (1H, д, д, 5-Н; 5,85; 1,2); 7,52 (1H, д, т, 7-Н; 5,85; 5,85; 1,2); 7,285 (1H, д, 8-Н; 5,85); 7,23 (1H, т, д, 6-Н; 5,85; 5,85; 0,9)	3,14 (3H, с, =N—CH ₃)
Шл	9,56 (1H, д) 7,76 (1H, д)	8,27	7,30 (1H, д, 5-Н); 7,23 (1H, д, 8-Н); 7,10 (1H, д, д, 7-Н)	3,13 (3H, с, =N—CH ₃); 3,76 (3H, с, 6-OCH ₃)
Шм	9,53 (1H, с) 7,46 (1H, с)	8,12	7,415 (1H, д, 5-Н); 6,56 (1H, д, 6-Н); 6,43 (1H, с, 8-Н)	3,12 (3H, с, =NCH ₃); 3,41 (4H, к, 7-N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,11 (6H, т, 7-N(CH ₂ CH ₃) ₂)
Шн	9,48 (1H, д) 7,60 (1H, д)	8,20	7,51 (1H, д, 5-Н; 8,6) 6,67 (1H, д, д, 6-Н; 8,6; 2,2) 6,58 (1H, д, 8-Н; 2,2)	10,61 (1H, уш, 7-OH); 3,11 (3H, с, =N—CH ₃)
Шо	9,41 (1H, д) 7,81 (1H, д)	8,25	7,965 (1H, д, 5-Н); 7,66 (1H, д, д, 7-Н); 7,325 (1H, д, 8-Н)	3,14 (3H, с, =N—CH ₃)
Шп	9,63 (1H, с) 7,87 (1H, с)	9,04	8,89...7,37 (7H, м)	3,18 (3H, с, =N—CH ₃)
Шр	9,58 (1H, д) 7,82 (1H, д)	8,37	7,72 (1H, д, д, 5-Н); 7,56 (1H, д, т, 7-Н); 7,42...7,22 (7H, м)	4,71 (2H, с, —CH ₂ Ph)
Шс	9,63 (1H, д, 3,3) 7,79 (1H, д, 3,3)	8,30	7,69 (1H, д, д, 5-Н; 5,85; 1,2); 7,52 (1H, д, т, 7-Н; 5,85; 5,85; 1,2); 7,27...7,19 (2H, м, 6-Н, 8-Н)	3,47 (2H, к, CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,59 (2H, к, CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,31 (6H, с, CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 0,25 (3H, с, CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃)
Шт	9,81 (1H, к)	8,50	7,79 (1H, д, д, 5-Н; 5,8; 1); 7,56...7,08 (8H, м)	2,87 (3H, д, —NHCH ₃ ; 4,78)
Шу	10,04 (1H, д; 4,8)	8,29	7,72 (1H, д, 5-Н; 5,7); 7,525 (1H, т, 7-Н; 6,0; 6,0); 7,29...7,20 (2H, м, 7-Н, 8-Н)	3,15 (3H, с, =N—CH ₃); 2,805 (3H, д, —NHCH ₃ ; 4,78)
Шф	11,10 (1H, с) 10,44 (1H, с)	8,82	7,83 (1H, д, д, 5-Н; 6,25; 1,65); 7,55...7,13 (8H, м)	
Шх	11,65 (1H, с) 10,34 (1H, с)	8,79	7,78 (1H, д, д, 5-Н); 7,575 (1H, д, т, 7-Н); 7,32...7,26 (2H, м, 7-Н, 8-Н)	3,16 (3H, с, =N—CH ₃)

Масс-спектры соединений IIIa, б, к

Соединение	m/z (Отн. %)*
IIIa	264 (100), 221 (14), 220 (82), 172 (7), 161 (40), 145 (73), 132 (16), 118 (14), 89 (17)
IIIб	278 (100), 262 (6), 234 (56), 220 (18), 172 (5), 161 (47), 145 (61), 130 (18), 118 (19), 91 (23), 89 (23)
IIIк	202 (94), 185 (39), 173 (8), 157 (24), 145 (77), 130 (100), 118 (14), 102 (22), 89 (30)

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

протонов и указывает, что в данных структурах существует довольно прочная внутримолекулярная водородная связь.

Образование внутримолекулярных водородных связей подтверждается также данными ИК спектроскопии (табл. 1). Для соединений IIIa—x полоса поглощения, обусловленная колебаниями группы NH, смещена в низкочастотную область и находится в пределах $3202...3274 \text{ см}^{-1}$. Среди других характеристических полос, подтверждающих структуру 2-(N-R-имино)кумаринов, необходимо отметить $\nu_{C=O}$, проявляющуюся при $1669...1705$, а также интенсивную полосу, соответствующую $\nu_{C=N}$, которая находится в области $1633...1660 \text{ см}^{-1}$.

Электронные спектры поглощения 2-алкилиминопроизводных IIIк—с, у, х имеют характерные для 2-иминокумарин-3-карбоксамидов полосы с выраженной электронно-колебательной структурой (табл. 1). Для 2-арилиминопроизводных IIIa—и, т, ф наблюдается bathochrome смещение длинноволновой полосы спектра и усиление поглощения в области $235...245 \text{ нм}$. Эти изменения обусловлены сопряжением кумаринового и арильного хромофоров.

Масс-спектры соединений IIIa, б, к характеризуются наличием интенсивного пика, соответствующего молекулярному иону (IIIa, б — 100%, IIIк — 94%), и имеют однотипную фрагментацию молекулярного иона (табл. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Specord M80 в таблетках КВг. ЭСП измерены на приборе Specord M40 в пропаноле-2. 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 ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на С, Н, N соединений IIIa—x соответствуют вычисленным.

Гидрохлорид 2-иминокумарин-3-карбоксамиды (IIIa, $C_{10}H_9ClN_2O_2$)₂ В раствор 9,4 г (0,05 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамиды (Ia) в 200 мл сухого диоксана при температуре $50...60 \text{ }^\circ\text{C}$ при интенсивном перемешивании пропускают сильный ток сухого газообразного HCl. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе над КОН. Выход 96%. $T_{пл} 223...225 \text{ }^\circ\text{C}$.

Общая методика получения 2-N-R-иминокумаринов IIIa—x.

Способ А. Раствор 1,1 г (5 ммоль) гидрохлорида 2-иминокумарин-3-карбоксамиды IIIa и 5 ммоль соответствующего амина в 20 мл абсолютного этанола кипятят в течение $15...20 \text{ мин}$. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают.

Способ Б. Эквимолярные количества 2-иминокумарина Ia—з и гидрохлорида амина (5 ммоль) в $20...40 \text{ мл}$ пропанола-2 или этанола кипятят в течение $20...30 \text{ мин}$. Процесс сопровождается выпадением осадок NH_4Cl . Реакционную смесь разбавляют $100...150 \text{ мл}$ воды. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают.

Способ В. К эквимолярному количеству 2-иминокумарина и ариламина (0,01 моль) прибавляют раствор метилата натрия [из 0,23 г (0,01 моль) металлического натрия и 15 мл абсолютного

метанола] и кипятят в течение 15...20 мин. После охлаждения реакционную смесь подкисляют раствором HCl до pH 6. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают.

Физико-химические характеристики 2-(N-R-имино)кумаринов IIIa—x приведены в табл. 1—3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Profft E., Stuhmer K.* // Arch. Pharm. — 1967. — Vol. 1. — P. 1.
2. *Czerney P., Hartmann H.* // J. Prakt. Chem. — 1981. — Bd 323. — S. 691.
3. *Junek H.* // Monatsh. Chem. — 1963. — Bd 94. — S. 192.
4. *Moeckli P.* // Days and Pigments. — 1980. — Vol. 1. — P. 3.
5. *Callaghan O., Conor N.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. — 1980. — Vol. 1. — P. 1335.
6. *Elgemeie G. H., Elhandour A. H.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1990. — Vol. 63. — P. 1230.
7. *Аветисян А. А., Ванян Э. В., Дангян М. Т.* // ХГС. — 1979. — № 9. — С. 1181.
8. *Brunskill J. S. A., De A., Elagbar Z., Jeffrey H., Ewing D. F.* // Synth. Commun. — 1978. — Vol. 8. — P. 553.
9. *Elgemeie G. H.* // Chem. and Industry. — 1989. — N 19. — P. 653.
10. *Roger R., Neilson D. G.* // Chem. Rev. — 1961. — Vol. 61. — P. 179.
11. *Schiemenz G. P.* // Chem. Ber. — 1962. — Bd 2. — S. 483.
12. *Dewav M., Zoebisch E., Healy F., Stewart J.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
13. *Burket U., Allinger N. L.* Molecular Mechanics. — American Chemical Society, Washington D. C. — 1986. — P. 386.
14. *Czerney P., Hartmann H.* // Z. Chem. — 1981. — Bd 21. — S. 408.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 23.05.94