

С. Н. Коваленко, В. П. Черных, А. Е. Шкарлат,
И. В. Украинец, В. И. Гридасов, С. А. Руднев

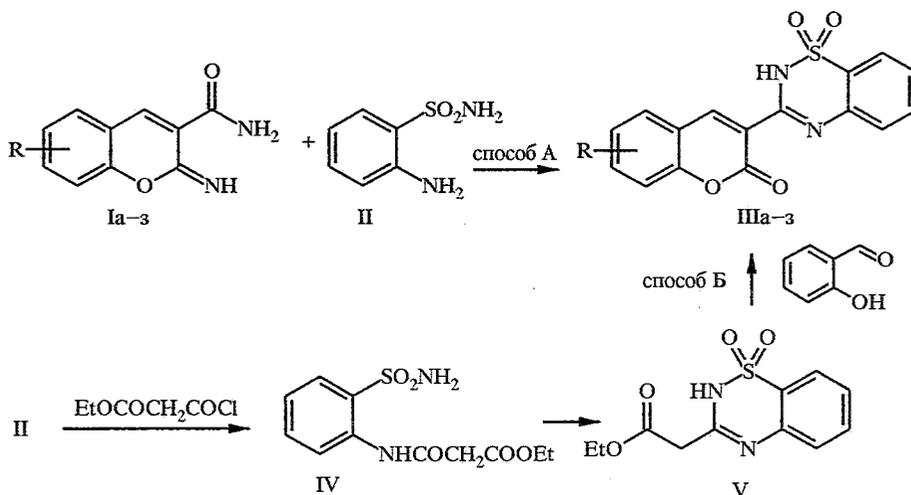
РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 2-ИМИНО-2Н-1-БЕНЗОПИРАНОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

2*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ИМИНОКУМАРИН-3-КАРБОКСАМИДОВ
С *o*-АМИНОБЕНЗОЛСУЛЬФАМИДОМ

Под действием *o*-аминобензолсульфамида 2-иминокумарин-3-карбоксамиды рециклизуются в 3-(1,1-диоксо-2Н-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумарины. Обсуждены возможности альтернативного метода синтеза. Высказаны предположения о механизме рециклизации.

В предыдущей работе [1] нами была описана рециклизация 2-иминокумарин-3-карбоксамидов в N(1)-бензоиламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот под действием N-нуклеофилов — гидразидов аренкарбоновых кислот. Этот рециклизационный процесс был успешно использован для эффективного синтеза 3-гетарилкумаринов с ядрами 1,3,4-оксади-, тиади- и триазола. Продолжая эти исследования, мы изучили взаимодействие 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с *o*-аминобензолсульфамидом.

Схема 1



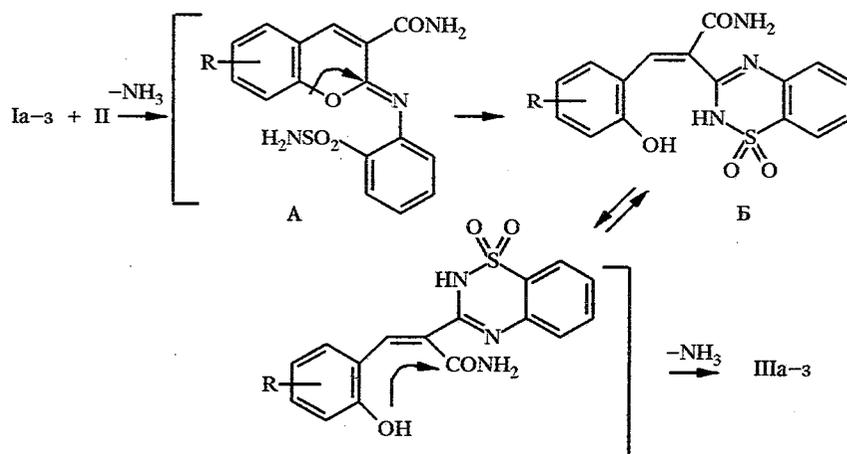
I, III а R = H; б 7-ОН; в 6-ОМе; г 6-Вr; д 6-Cl; е 5,6-бензо; ж 7-NEt₂; з 6-гексил, 7-ОН

При изучении взаимодействия 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Ia—з с *o*-аминобензолсульфамидом (II) мы обнаружили, что кипячение реагентов в ледяной уксусной кислоте 30...40 мин приводит к образованию обильного осадка (способ А). Ранее, при изучении взаимодействия 2-иминокумаринов с первичными аминами, мы установили, что в уксусной кислоте с высокими

* Сообщение 1 см. [1].

выходами образуются 2-N-R-замещенные иминокумарины [2]. По аналогии можно было ожидать, что и в данном случае будет происходить реакция замещения по иминогруппе с образованием 2-(N-[*o*-сульфамидофенил]имино)кумаринов. Однако, как следует из анализа данных инструментальных исследований (табл. 1—3), рассматриваемая реакция не останавливается на стадии образования 2-N-R-замещенных иминокумаринов, а протекает далее с образованием 3-(1,1-диоксо-2H-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумаринов IIIa—з (схема 1). Такое ее течение можно объяснить тем, что при взаимодействии карбоксамидов Ia—з с *o*-аминобензолсульфамидом (II) происходит рециклизационный процесс, приводящий к образованию 3-гетарилкумаринов IIIa—з. Первоначально, по-видимому, происходит взаимодействие по типу «2-иминокумарин + первичный амин» [2] с образованием 2-N-R-замещенного иминокумарина А (схема 2), а затем за счет второго нуклеофильного центра — атома азота группы SO₂NH₂ происходит атака по атому углерода связи C=N интермедиата А с раскрытием «иминолактонного» кольца.

Схема 2



Далее реакция идет по «рециклизационному» типу [1]: вследствие *цис-транс*-изомеризации интермедиата Б происходит внутримолекулярное взаимодействие фенольного гидроксила с карбамидной группой, приводящее к замыканию кумаринового цикла и образованию продуктов IIIa—з.

Для полного доказательства структуры продуктов реакции нами был выполнен альтернативный синтез 3-(1,1-диоксо-2H-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумарина IIIa (схема 1, способ Б), включавший стадии получения этилового эфира 2-аминосульфонилазида малоновой кислоты IV, его циклизацию в этиловый эфир 1,1-диоксо-2H-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3 уксусной кислоты V и конденсацию по Кневенегелю салицилового альдегида с бензотиадиазином V. Этим способом соединение IIIa было получено с хорошим общим выходом, однако он осложнен тем, что требует использования этоксиалонилхлорида.

Как следует из результатов инструментальных исследований (табл. 1—3), в ИК спектрах бензотиадиазинов IIIa—з в области $\sim 3150 \text{ см}^{-1}$ наблюдается уширенная полоса ν_{NH} , которая существенно «размывается» для гидроксильных производных IIIб,з за счет наложения полосы ν_{OH} . Полоса валентных колебаний $\nu_{\text{C=O}}$ лактонной группы проявляется в виде сильной полосы (за исключением соединений с донорными заместителями в положении 7 кумарина — IIIб,ж,з) в области $1719...1688 \text{ см}^{-1}$. Кроме того, для соединений IIIб,ж,з проявляется полоса $\nu_{\text{C=N}}$ средней интенсивности в области $1645...1660 \text{ см}^{-1}$, сопоставимая по интенсивности с полосой $\nu_{\text{C=O}}$.

Характеристики 3-(1,1-диоксо-2Н-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумаринов Ша—з

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т _{пл.} , °С	ИК спектры (KBr), ν , см ⁻¹ (отнесение)	ЭСП (диоксан), λ_{\max} , нм (Е)	Выход, % (способ)
		N	S				
Ша	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	$\frac{8,56}{8,58}$	$\frac{9,84}{9,83}$	323...325	3153, 3113 (NH) 1717 (C=O) 1297/1175 (SO ₂ , as/s)	235(14500) 318(24100) 333(19200)	83 (А) 87 (Б)
Шб	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₅ S	$\frac{8,18}{8,18}$	$\frac{9,38}{9,37}$	>380	3166 уш. (NH + OH) 1705 (C=O) 1645 (C=N) 1296/1171 (SO ₂ , as/s)	248(11000) 367(26200)	70
Шв	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	$\frac{7,83}{7,86}$	$\frac{8,89}{9,00}$	359...361	3168 (NH) 1688 (C=O) 1301/1176 (SO ₂ , as/s)	240(17700) 314(21100) 373(10400)	78
Шг	C ₁₆ H ₉ BrN ₂ O ₄ S	$\frac{6,90}{6,91}$	$\frac{7,93}{7,91}$	350...351	3151 (NH) 1706 (C=O) 1305/1176 (SO ₂ , as/s)	306(19300) 350(13900)	85
Шд	C ₁₆ H ₉ ClN ₂ O ₄ S	$\frac{7,75}{7,76}$	$\frac{8,90}{8,89}$	353...355	3156 (NH) 1706 (C=O) 1303/1175 (SO ₂ , as/s)	304(19300) 350(14700)	80
Ше	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	$\frac{7,46}{7,44}$	$\frac{8,50}{8,52}$	358...360	3156 (NH) 1719 (C=O) 1300/1171 (SO ₂ , as/s)	233(52600) 267(14800) 390(20300) 410(16700)	91
Шж	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	$\frac{10,59}{10,57}$	$\frac{8,06}{8,07}$	346...348	3150 (NH) 1690 (C=O) 1660 (C=N) 1298/1172 (SO ₂ , as/s)	248(10600) 273(11800) 292(8100) 312(4500) 443(60900)	68
Шз	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	$\frac{6,55}{6,57}$	$\frac{7,51}{7,52}$	306...308	3220, 3168 (NH + OH) 1689 (C=O) 1656 (C=N) 1304/1174 (SO ₂ , as/s)	251(12000) 375(26800)	72

Для всех соединений Ша—з наблюдаются асимметричные и симметричные колебания ν_{SO_2} (1305...1296 и 1176...1171 см⁻¹ соответственно).

ЭСП бензотиадиазинов Ша—з представляют собой систему электронных переходов, характерную для 3-гетарилкумаринов [1]. Бензотиадиазин Ша в области 270...390 нм имеет две сильно перекрывающиеся полосы ($\Delta \lambda_{\max}$ 15 нм) почти равной интенсивности (табл. 1). Эти полосы по-разному реагируют на введение заместителей в кумариновое ядро. Так, введение заместителей в положение 6 (соединения Шв,г,д) приводит к тому, что первая полоса (λ_{\max} 333 нм) претерпевает батохромный сдвиг на 17...40 нм, причем ее интенсивность уменьшается в 1,5...2 раза, а вторая полоса А (λ_{\max} 318 нм) остается на месте (соединение Шв) или даже претерпевает гипсохромный сдвиг Б (соединения Шг,д) без заметного изменения интенсивности. Эти смещения полос приводят к тому, что спектр соединений

Спектры ПМР 3-(1,1-диоксо-2Н-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумаринов Ша—з (DMCO-D₆)

Соединение	Химический сдвиг (δ), м. д., КССВ (J), Гц			
	1Н, с, NH	1Н, с, 4-Н	Наром	другие протоны
Ша	12,33	8,97	7,45...8,08 (8Н, м)	—
Шб	12,09	8,95	7,40...7,95 (5Н, м) 6,86...6,97 (2Н, м, 6-Н; 8-Н)	11,3 (1Н, с, OH)
Шв	12,23	8,95	7,36...8,00 (7Н, м)	3,83 (3Н, с, CH ₃)
Шг	12,23	8,90	8,30 (1Н, д, $J = 1,3$ Гц, 5-Н) 7,49...8,00 (6Н, м)	—
Шд	12,23	8,91	8,18 (1Н, д, $J = 1,2$ Гц, 5-Н) 7,48...7,98 (6Н, м)	—
Ше	12,32	9,53	7,50...8,70 (10Н, м)	—
Шж	12,05	8,86	7,42...7,85 (5Н, м) 6,88 (1Н, д, д, $J = 7,8$ и $1,2$ Гц, 6-Н) 6,70 (1Н, д, $J = 1,3$ Гц, 8-Н)	1,15 (6Н, т, N(CH ₂ CH ₃) ₂) 3,52 (4Н, к, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
Шз	12,10	8,91	7,45...7,94 (5Н, м) 6,85 (1Н, д, $J = 1,4$ Гц, 8-Н)	11,40 (1Н, уш. с) 0,85...1,55 (13Н, м)

Шв, г, д в длинноволновой области приобретает более четкий «двухполосный» характер. При введении заместителей в положение 6 (соединения Шб, е—з) наблюдается противоположный отклик: полоса Б существенно смещается в длинноволновую область (λ_{max} 373...443 нм) с увеличением интенсивности. Полоса А при этом остается практически на месте с уменьшением интенсивности и наблюдается в виде перегиба на коротковолновом склоне интенсивной полосы Б, а спектр соединений Шб, е—з в длинноволновой области приобретает «однополосный» характер.

В спектрах ПМР бензотиадиазининов Ша—з (табл. 2) проявляется уширенный сигнал протона NH в области 12,05...12,32 м. д. Сигналы

Таблица 3

Масс-спектры 3-(1,1-диоксо-2Н-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумаринов Ша—з

Соединение	m/z (отн. %)
Ша	326(100), 262(59), 234(22), 205(9), 172(25), 155(73), 143(7), 138(10), 117(10), 103(6), 91(79)
Шб	342(84), 278(63), 250(21), 217(13), 207(7), 188(47), 173(60), 155(100), 149(16), 139(20)
Шв	356(56), 292(36), 249(6), 235(10), 207(17), 201(48), 185(13), 173(52), 167(27), 155(43), 149(100)
Шг	407(6), 406(31), 405(6), 404(31), 342(22), 340(21), 314(7), 312(7), 155(65), 143(8), 138(10), 114(15), 102(16), 91(100)
Шд	362(15), 361(7), 360(41), 298(13), 297(6), 296(31), 268(11), 205(6), 177(6), 155(64), 138(10), 114(12), 91(100)
Ше	377(24), 376(100), 312(45), 284(32), 255(13), 223(43), 221(60), 193(50), 164(22), 155(26), 142(29), 139(29), 128(29), 91(60)
Шж	397(53), 382(100), 376(23), 354(8), 312(13), 284(8), 221(15), 193(13), 155(16), 91(39)
Шз	427(25), 426(100), 363(14), 362(60), 356(15), 355(63), 327(7), 291(21), 272(28), 263(9), 201(9), 200(46), 193(6)

ароматических протонов наблюдаются в виде сложных мультиплетов перекрывающихся бензотиадиазиновой ABCD-системы и соответствующих ABCD, ABC или AB-систем кумаринового фрагмента в области 6,85...8,30 м. д. (для 5,6-бензопроизводного IIIe в этой области дополнительно наблюдается дублет), а синглет протона в положении 4 кумарина — в области 8,86...9,53 м. д. Масс-спектры (табл. 3) характеризуются наличием интенсивного пика молекулярного иона и пиков фрагментарных ионов, подтверждающих структуру синтезированных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Spесord M-80 в таблетках KBr. ЭСП измерены на спектрометре Spесord M-40 в этаноле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-200 в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615В при баллистическом нагреве образца, энергия ионизации 70 эВ.

Общая методика получения 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Ia—з. 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.

Общая методика получения 3-(1,1-диоксо-2Н-бензо-1,2,4-тиадиазинил-3)кумаринов IIIa—з. Эквимолекулярные количества (0,01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамидов Ia—з и *o*-аминобензолсульфамида II в 10...20 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 15...30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя.

Этиловый эфир 2-сульфонилмалоновой кислоты (IV, $C_{11}H_{14}N_2O_5S$). К смеси 1,72 г (0,01 моль) *o*-аминобензолсульфамида II и 1,4 мл (0,01 моль) триэтиламина в 15 мл ацетона при охлаждении и перемешивании добавляют 1,66 мл (0,011 моль) этоксималонилхлорида и оставляют на 5...7 ч при комнатной температуре. Добавляют 100 мл воды, выпавший осадок эфира IV отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,4 г (84%). $T_{пл}$ 142...144 °С (из этанола). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 9,56 (1H, с, NH); 7,98 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, H-3); 7,86 (1H, д, д, $J = 7,8$ и 1,6 Гц, H-6); 7,59 (1H, т. д, $J = 7,6$ и 1,6 Гц, H-5); 7,56 (2H, с, SO_2NH_2); 7,32 (1H, т. д, $J = 7,6$ и 1,2 Гц, H-4); 4,14 (2H, к, $J = 7,2$ Гц, OCH_2); 3,61 (2H, с, CH_2); 1,21 м. д. (3H, т, $J = 7,2$ Гц, CH_3). Масс-спектр, m/z ($I, \%$): 286 (14, M^+), 206 (100), 182 (12), 172 (97), 155 (73), 132 (12), 91 (32). Вычислено: 286,31.

Этиловый эфир уксусной кислоты (V, $C_{11}H_{12}N_2O_4S$). Перемешивают до полного растворения (около 30 мин) 2,86 г (0,01 моль) эфира IV в 20 мл 10% водного раствора Na_2CO_3 . Подкисляют HCl до pH 3...4. Выделившийся осадок бензотиадиазина V отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,0 г (75%). $T_{пл}$ 158...160 °С (из этанола). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 12,3 (1H, с, NH); 7,82 (1H, д, д, $J = 8,0$ и 1,2 Гц, H-8); 7,69 (1H, т. д, $J = 8,0$ и 1,6 Гц, H-6); 7,46 (1H, т. д, $J = 8,0$ и 1,2 Гц, H-7); 7,32 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, H-5); 4,15 (2H, к, $J = 7,2$ Гц, OCH_2); 3,70 (2H, с, CH_2); 1,20 м. д. (3H, т, $J = 7,2$ Гц, CH_3). Масс-спектр, m/z ($I, \%$): 268 (100, M^+), 251 (5), 237 (22), 222 (95), 196 (36), 155 (99), 91 (93). Вычислено: 268,29.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваленко С. Н., Зубков В. А., Черных В. П., Туров А. В., Ивков С. М. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 186.
2. 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 17.10.97