

Т. В. Шокол*, И. Ю. Несторак, А. В. Туров, В. М. Гунько^а,
Ю. М. Воловенко, В. П. Хиля

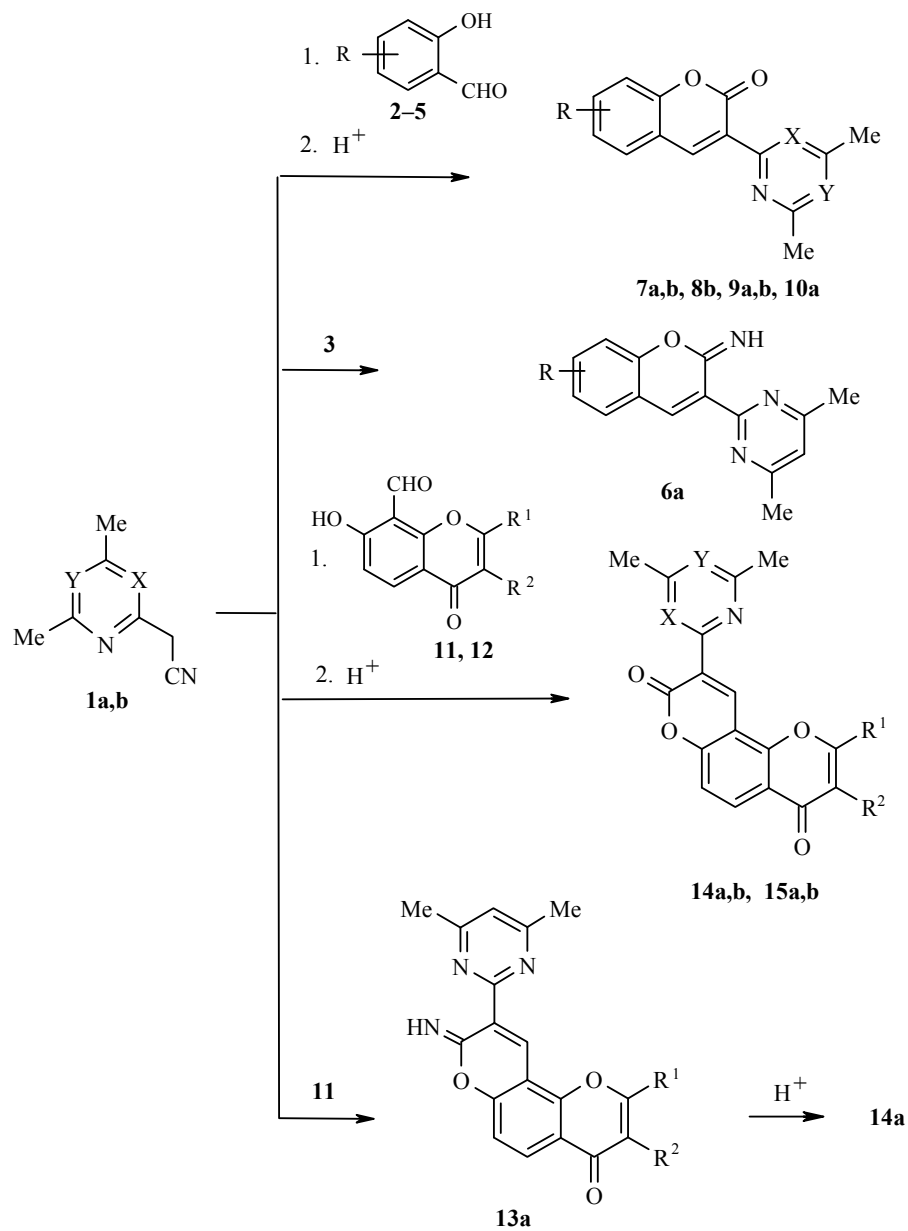
3-[2(4)-ПИРИМИДИЛ]КУМАРИНЫ И ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ

При взаимодействии 2- и 4-пиримидилацетонитрилов с замещенными салициловыми альдегидами синтезированы 3-пиримидилкумарины, а с 7-гидрокси-8-формилхромоном — 9-пиримидилпирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы. Проведена модификация соответствующих 7-гидроксикумаринов путем ацилирования и аминотетилирования.

Ключевые слова: 7-ацилокси-3-пиримидилкумарины, 8-диметиламинометил-7-гидрокси-3-пиримидилкумарины, пиримидилацетонитрилы, 3-(2-пиримидил)-кумарины, 3-(4-пиримидил)кумарины, 9-пиримидил-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы

Химия гетарилзамещенных кумаринов интенсивно развивается в последние десятилетия [1], однако 3-пиримидилкумарины описаны лишь в нескольких работах [2–6]. 3-(2- и 4-Пиримидил)кумарины ранее были синтезированы путем достройки пиримидинового фрагмента к уже существующему кумариновому [2–5]. При взаимодействии хлорангидрида 5,6-бензокумарин-3-карбоновой кислоты с диметилловым эфиром дитиомалондииимидокислоты получен 3-(4,6-диметилтиопиримидин-2-ил)кумарин [2], а при гетероциклизации халконов с амидами или тиомочевинной синтезированы производные 3-(4-пиримидил)кумарина [3–5], обладающие антибактериальной активностью [5]. Для синтеза 3-(5-пиримидил)кумаринов был предложен другой подход — достройка кумариновой системы в процессе реакции с производными пиримидина, а именно при конденсации 2-гидроксиацетофенонов с пиримидин-5-уксусной кислотой [6].

С целью расширения круга пиримидилзамещенных кумаринов мы воспользовались вторым подходом. Объектами нашего исследования являются 4,6-диметилпиримидин-2-илацетонитрил (**1a**) и 2,6-диметилпиримидин-4-илацетонитрил (**1b**), которые вводили в реакцию Кневенагеля с замещенными салициловыми альдегидами **2–5** в 2-пропанол в присутствии каталитических количеств пиперидина. В результате реакции нитрила **1a** с альдегидом **3** в чистом виде был выделен 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-имино-6-хлоркумарин (**6a**), что подтверждается наличием в его спектре ЯМР ¹H, снятом в ДМСО-d₆, слабополюного синглета протона NH при 10.79 м. д. Синглет протона в положении 4 молекулы **6a** находится в области 8.57 м. д.



1,7,9,10,14,15 a X = N, Y = CH; 1, 7-9,14,15 b X = CH, Y = N; 2,7a,b R = H, 3 R = 5-Cl, 6a, 8b R = 6-Cl, 4 R = 4-OH, 5 R = 3-MeO, 9a,b R = 7-OH, 10a R = 8-MeO; 11, 13a, 14a,b R¹ = Me, R² = 4-ClC₆H₄O, 12, 15a,b R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄

Характеристики соединений 6–10, 12–18

Соединение	Брутто-формула	<u>Найдено, %</u> , N Вычислено, %, N	Т. пл., °С*	Выход, %
6a	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O	<u>14.61</u> 14.71	198	80
7a	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>11.23</u> 11.11	138	86
7b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>11.10</u> 11.11	184	75
8b	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	<u>10.01</u> 9.77	220	70
9a	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>10.49</u> 10.44	207	92
9b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>10.57</u> 10.44	>300	87
10a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>9.97</u> 9.92	181	75
12	C ₁₆ H ₉ ClO ₄	–**	144	68
13a	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	<u>9.17</u> 9.14	252	67
14a	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₅	<u>6.12</u> 6.08	288	78
14b	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₅	<u>6.15</u> 6.08	268	51
15a	C ₂₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>6.74</u> 6.50	215	55
15b	C ₂₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>6.44</u> 6.50	292	42
16a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>8.91</u> 9.03	165	68
16b	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>9.27</u> 9.03	158	90
17b	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>7.39</u> 7.52	178	65
18a	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>12.12</u> 11.89	128	53
18b	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>11.80</u> 11.89	164	57

* Растворители для перекристаллизации: 2-пропанол (соединения **6a**, **8b**, **13a**), этанол (соединения **7a,b**, **12**, **17b**), ДМФА–этанол (соединение **9a**), ДМФА (соединение **9b**), метанол (соединения **10a**, **16a,b**), АсОН (соединения **14a,b**, **15a,b**), этилацетат (соединения **18a,b**).

** Найдено, Cl, %: 11.91. Вычислено, Cl, %: 11.79.

ИК и ЯМР ¹H спектры соединений 6–10, 12–18

Соединение	ИК спектр, $\nu_{C=O}$, cm^{-1}	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J , Гц)*
1	2	3
6a	1643**	2.57 (6H, c, 4',6'-CH ₃); 7.22 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 7.26 (1H, c, H-5'); 7.47 (1H, д, д, $J_{7,8} = 8.8$, $J_{7,5} = 2.4$, H-7); 7.70 (1H, д, $J = 2.4$, H-5); 8.57 (1H, c, H-4); 10.79 (1H, c, NH)
7a	1727	2.50 (6H, c, 4',6'-CH ₃); 7.19 (1H, c, H-5'); 7.35 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.40 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 7.63 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.80 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 8.42 (1H, c, H-4)
7b	1719	2.53 (3H, c, 6'-CH ₃); 2.68 (3H, c, 2'-CH ₃); 7.38–7.43 (2H, м, H-6,8); 7.69 (1H, м, H-7); 7.90 (1H, д, д, $J_{5,6} = 7.6$, $J_{5,7} = 1.2$, H-5); 8.04 (1H, c, H-5'); 9.04 (1H, c, H-4)
8b	1724	2.53 (3H, c, 6'-CH ₃); 2.68 (3H, c, 2'-CH ₃); 7.46 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 7.66 (1H, д, д, $J_{7,8} = 8.8$, $J_{7,5} = 2.4$, H-7); 8.01 (2H, c, H-5,5'); 9.01 (1H, c, H-4)
9a	1712	2.48 (6H, c, 4',6'-CH ₃); 6.72 (1H, д, $J = 2.0$, H-8); 6.77 (1H, д, д, $J_{6,8} = 2.0$, $J_{6,5} = 8.4$, H-6); 7.09 (1H, c, H-5'); 7.55 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.34 (1H, c, H-4); 10.60 (1H, c, 7-OH)
9b	1729	2.41 (3H, c, 6'-CH ₃); 2.57 (3H, c, 2'-CH ₃); 6.72 (1H, д, $J = 2.0$, H-8); 6.81 (1H, д, д, $J_{6,8} = 2.0$, $J_{6,5} = 8.4$, H-6); 7.74 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 7.94 (1H, c, H-5'); 8.90 (1H, c, H-4); 10.69 (1H, c, 7-OH)
10a	1729	2.50 (6H, c, 4',6'-CH ₃); 3.97 (3H, c, 8-CH ₃ O); 7.18 (1H, c, H-5'); 7.26–7.32 (3H, м, H-5,6,7); 8.39 (1H, c, H-4)
12	1636	7.09 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.43 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.62 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 8.26 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 8.48 (1H, c, H-2); 10.53 (1H, c, CHO); 12.24 (1H, уш. c, 7-OH)
13a	1630	2.72 (3H, c, 2-CH ₃); 3.04 (6H, c, 4'',6''-CH ₃); 6.92 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 7.33 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.90 (2H, м, H-5'',6); 9.01 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 10.21 (1H, c, H-10)
14a	1744 ^α , 1651 ^γ	2.74 (3H, c, 2-CH ₃); 3.03 (6H, c, 4'',6''-CH ₃); 6.94 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 7.32 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.79 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.84 (1H, c, H-5''); 8.87 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 10.34 (1H, c, H-10)
14b	1742 ^α , 1651 ^γ	2.75 (3H, c, 2-CH ₃); 3.02 (3H, c, 6''-CH ₃); 3.16 (3H, c, 2''-CH ₃); 6.95 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 7.35 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.73 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 8.80 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 9.07 (1H, c, H-5''); 10.20 (1H, c, H-10)
15a	1749 ^α , 1648 ^γ	[3.02 (6H, c, 4'',6''-CH ₃); 7.48 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.53 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 7.79 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.83 (1H, c, H-5''); 8.50 (1H, c, H-2); 8.93 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 10.34 (1H, c, H-10)] 2.49 (6H, c, 4'',6''-CH ₃); 6.98 (1H, c, H-5''); 7.39 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.51 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.63 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 8.35 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 8.60 (1H, c, H-2); 8.81 (1H, c, H-10)
15b		2.59 (3H, c, 6''-CH ₃); 2.75 (3H, c, 2''-CH ₃); 7.46 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.55 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.64 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 8.15 (1H, c, H-5''); 8.42 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 8.68 (1H, c, H-2); 9.45 (1H, c, H-10)
16a	1752	2.34 (3H, c, CH ₃ CO); 2.50 (6H, c, 4',6'-CH ₃); 7.11 (1H, д, д, $J_{6,8} = 2.0$, $J_{6,5} = 8.4$, H-6); 7.18 (1H, c, H-5'); 7.22 (1H, д, $J = 2.0$, H-8); 7.85 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.45 (1H, c, H-4)

1	2	3
16b	1762, 1734	2.34 (3H, с, CH ₃ CO); 2.53 (3H, с, CH ₃ -6'); 2.68 (3H, с, 2'-CH ₃); 7.17 (1H, д. д, $J_{6,8} = 2.0$, $J_{6,5} = 8.4$, H-6); 7.27 (1H, д, $J = 2.0$, H-8); 7.96 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.03 (1H, с, H-5'); 9.07 (1H, с, H-4)
17b	1729	2.53 (3H, с, 6'-CH ₃); 2.68 (3H, с, 2'-CH ₃); 7.32 (1H, д. д, $J_{6,8} = 1.6$, $J_{6,5} = 8.4$, H-6); 7.43 (1H, д, $J = 1.6$, H-8); 7.60 (2H, т, $J = 7.6$, H-2",6"); 7.74 (1H, т, $J = 7.6$, H-4"); 8.03 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.04 (1H, с, H-5'); 8.18 (2H, д, $J = 7.6$, H-3",5"); 9.09 (1H, с, H-4)
18a	1734	1.17 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH ₃ CH ₂); 2.50 (6H, с, 4',6'-CH ₃); 2.74 (4H, к, $J = 7.2$, 2CH ₃ CH ₂); 4.09 (2H, с, 8-CH ₂); 6.64 (1H, д, $J = 8.4$, H-6); 7.11 (1H, с, H-5'); 7.50 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.35 (1H, с, H-4); (ОН обменялся с D ₂ O)
18b	1732	1.19 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH ₃ CH ₂); 2.50 (3H, с, 6'-CH ₃); 2.63 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.78 (4H, к, $J = 7.2$, 2CH ₃ CH ₂); 4.12 (2H, с, 8-CH ₂); 6.66 (1H, д, $J = 8.4$, H-6); 7.57 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.01 (1H, с, H-5'); 8.35 (1H, с, H-4); (ОН обменялся с D ₂ O)

* Спектры ЯМР ¹H соединений **13a**, **14a,b** и **15a** (приведен в квадратных скобках) записаны в CF₃CO₂D, остальные – в ДМСO-d₆.

** $\nu_{C=N}$.

В остальных случаях реакционная смесь содержала примесь продукта гидролиза и её догидролизывали 3% H₂SO₄ либо MeCOOH до соответствующих кумаринов **7–10**. В их ИК спектрах присутствует интенсивная полоса валентных колебаний лактонного карбонила при 1712–1729 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-кумаринов **7a**, **9a**, **10a**, записанных в ДМСO-d₆, наблюдаются сигналы пиримидинового фрагмента: шестипротонный синглет симметричных метильных групп попадает в область поглощения ДМСO и протона H-5' при 7.09–7.20 м. д.; сигналы ароматических протонов кумариновой части молекулы, наиболее слабopольный из которых принадлежит синглету протона H-4 в области 8.34–8.42 м. д., а также сигналы заместителей.

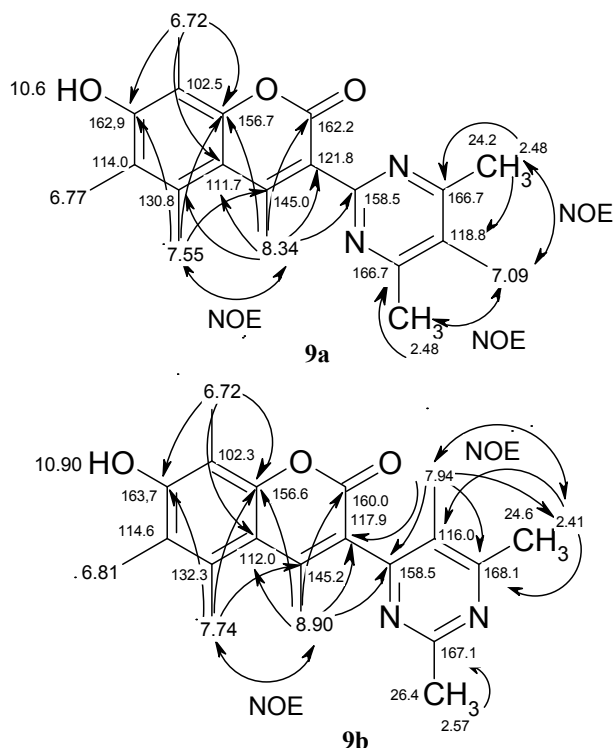
В спектрах 3-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)кумаринов **7b–9b** сигналы ароматических протонов бензольной части бензопиранов наблюдаются в тех же областях, что и у продуктов **7a**, **9a**, **10a**, а синглет протона H-4 испытывает парамагнитный сдвиг на 0.6 м. д. (8.97–9.04 м. д.), также как и синглет пиримидинового протона H-5' (7.94–8.04 м. д.). Сигналы протонов несимметричных метильных групп представлены в виде двух трёхпротонных синглетов при 2.5 и 2.7 м. д. Самый слабopольный синглет продуктов **9a** (10.60 м. д.) и **9b** (10.69 м.д.) принадлежит протону группы ОН в положении 7 кумаринового ядра.

Если рассматривать влияние структуры соединений на значения химических сдвигов в спектрах ¹H изомерных соединений **7a,b** и **9a,b**, то наиболее характерным их различием является существенное изменение химического сдвига сигнала протона H-4 кумаринового ядра. Если в продуктах **7a** и **9a** этот сигнал поглощает вблизи 8.4 м. д., то в соединениях **7b** и **9b** его химический сдвиг находится вблизи 8.9 м. д. Столь существенное изменение химического сдвига может быть связано

только с различной конформацией данных соединений. Единственным параметром, влияющим на химические сдвиги, который может изменяться от одного соединения к другому, является торсионный угол между гетероциклическими фрагментами молекулы. На основании приведённых выше данных спектров ЯМР можно сделать вывод, что атом Н-5' пиримидинового цикла в соединениях **7b–9b** испытывает сильное несвязанное взаимодействие с карбонильным атомом кислорода, а атом Н-4 кумаринового ядра подвержен дезэкранирующему влиянию неподеленной пары электронов атома азота пиридинового кольца. Таким образом, реализуется планарная конформация, где одноименно заряженные атомы азота и кислорода наиболее удалены друг от друга. Напротив, в соединениях **7a, 9a, 10a** пиримидиновое ядро выведено из плоскости кумаринового, о чем свидетельствует диамагнитный сдвиг сигнала протона Н-4 на 0.6 м. д.

С целью более детального исследования строения изомеров **a** и **b** мы изучили спектры ЯМР соединений **9a** и **9b**. При этом помимо протонных спектров, мы измерили также спектры гетероядерной $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ корреляции НМҚС и НМВС. Измерение данных спектров позволило сделать надежные отнесения углеродных сигналов, что дало возможность сравнить значения химических сдвигов атомов углерода в изомерных соединениях. При таких исследованиях отнесение сигналов протонированных атомов углерода можно сделать на основании спектров НМҚС, а отнесение сигналов четвертичных атомов углерода – на основании гетероядерных корреляций через 2–3 химические связи в спектрах НМВС.

Важнейшие из найденных в спектрах НМВС корреляций показаны ниже стрелками, найденные значения химических сдвигов протонов и атомов углерода приведены около соответствующих атомов.



Выводы о конформации молекул **9a** и **9b** можно сделать на основании

значения химического сдвига атома С(3). В соединении **9a** его химический сдвиг составляет 121.8, а в продукте **9b** – 117.9 м. д. Таким образом, химический сдвиг данного атома углерода уменьшается почти на 4 м. д. Диамагнитное смещение сигнала свидетельствует о том, что в соединении **9b** сопряжение между гетероциклическими фрагментами молекулы значительно сильнее. Это возможно при уменьшении торсионного угла между ними при переходе от продукта **9a** к **9b**.

Дополнительные сведения об относительной ориентации гетероциклических фрагментов дают спектры NOESY. Анализ имеющихся корреляций в спектре NOESY соединения **9b** указывает на отсутствие заметного эффекта между атомами Н-4 кумаринового фрагмента и Н-5' пиримидинового ядра. Это свидетельствует об их пространственной удаленности. Таким образом, можно сделать вывод о существовании данной молекулы в плоской (*E*)-конформации, либо в скошенной конформации с небольшим углом между гетероциклическими фрагментами. Для соединения **9a** метод NOESY неинформативен ввиду отсутствия протонов в пиримидиновом ядре, которые могли бы быть близкими к протонам кумарина.

Таким образом, данные ЯМР говорят о том, что изомеры **9a** к **9b** существенно различаются по торсионному углу между гетероциклическими фрагментами. Если молекула **9b** является практически плоской, то в молекуле **9a** торсионный угол между гетероциклическими фрагментами имеет значительную величину.

Для подтверждения этого вывода были проведены квантово-химические расчёты оптимизированной геометрии молекул **9a,b** и расчёты спектров ЯМР. Ориентация пиримидинового кольца в плоской структуре **9b** представлена на рис. 1. Стабилизация происходит вследствие внутримолекулярных взаимодействий двух атомов Н с атомами О и N. Несмотря на то, что расстояние О...Н короче (рис. 1) и заряды на обоих атомах Н одинаковы (0.132), среднее значение диагональных элементов тензора магнитного экранирования ($\sigma_{\text{изо}}$) меньше для атома водорода кумаринового фрагмента (H_k): $\sigma_{\text{изо}} = 22.67$ м. д. (что соответствует химическому сдвигу $\delta_{H,\text{изо}} = 9.35$ м. д., определённому относительно $\sigma_{\text{изо}}$ для атомов Н в молекуле ТМС, рассчитанной тем же методом и в том же базисе), чем для Н пиримидинового фрагмента (H_p): $\sigma_{\text{изо}} = 23.37$ м. д. ($\delta_{H,\text{изо}} = 8.65$ м. д.). Рассчитанные значения δ_H чуть завышены по сравнению с экспериментальными $\delta_H = 8.90$ (H_k) и 7.94 м. д. (H_p), что может быть обусловлено как погрешностями расчёта, так и тем, что часть молекул находится в менее стабильном состоянии (рис. 2) (различие в энергиях двух структур (рис. 1 и 2) соответствует $E_{1,\text{пл}} - E_{1,\text{непл}} = -29.4$ кДж/моль, что, как показал расчёт в рамках DFT методом B3LYP/6-31G(d, p)//6-31G(d, p), близко к энергии связи Н средней силы), которое характеризуется меньшим значением δ_H для H_k (7.02 м. д.). Следует отметить, что значение анизотропии σ_{ii} меньше для H_k (10.08 м. д.), чем для H_p (12.04 м. д.) (рис. 1). Можно сделать вывод о том, что для плоской структуры (рис. 1) ток π -электронов сказывается на значении δ_H для H_k сильнее, чем для H_p .

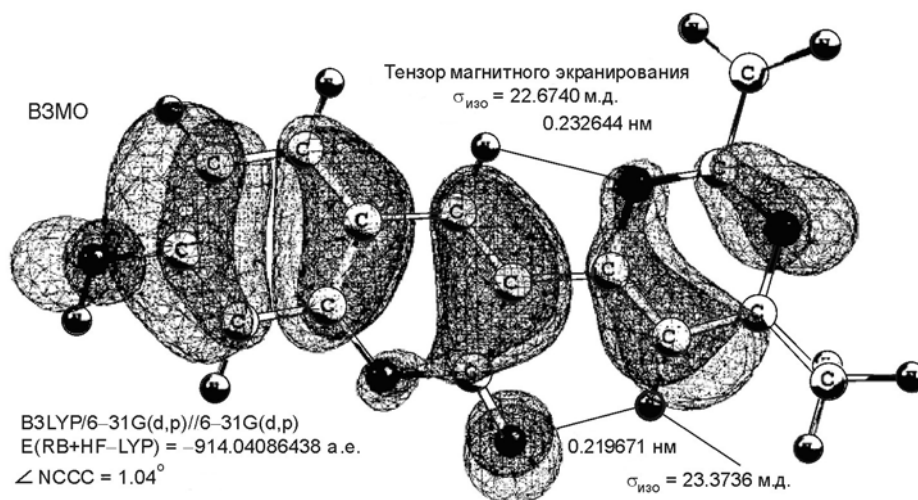


Рис. 1. Наиболее стабильная, практически плоская структура соединения **9b**

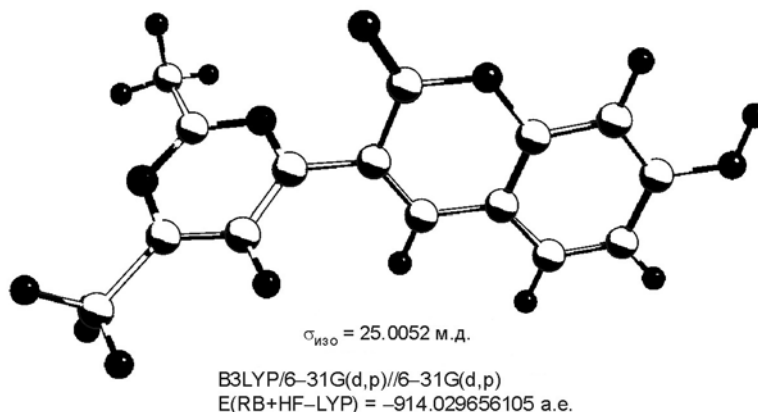


Рис. 2. Менее стабильная структура изомера **9b** (при оптимизации геометрии найден локальный минимум на поверхности потенциальной энергии) с поворотом пиримидинового фрагмента на угол 57.1° (HF/6-31G(d, p)) или 45.4° (B3LYP/6-31G(d, p))

Этому соответствует и значительная делокализация π -орбиталей (для примера на рис. 1 приведена локализация верхней занятой МО).

Для изомера **9a** (рис. 3) плоская структура нестабильна – оптимизация геометрии методом HF/6-31G(d, p) даёт угол между плоскостями двух фрагментов этого изомера около 35° . Для N_k рассчитанное значение $\delta_H = 8.02$ м. д., что несколько меньше экспериментального значения $\delta_H = 8.34$ м. д. вследствие ошибок расчёта либо присутствия в системе молекул с более плоской структурой. Поэтому были проведены дополнительные расчёты с оптимизацией геометрии в рамках DFT методом B3LYP/6-31G(d, p), что дало угол между плоскостями около 23° и значение $\delta_H = 8.66$ м. д. для атома N_k . Среднее значение двух рассчитанных δ_H соответствует экспериментальному значению δ_H .

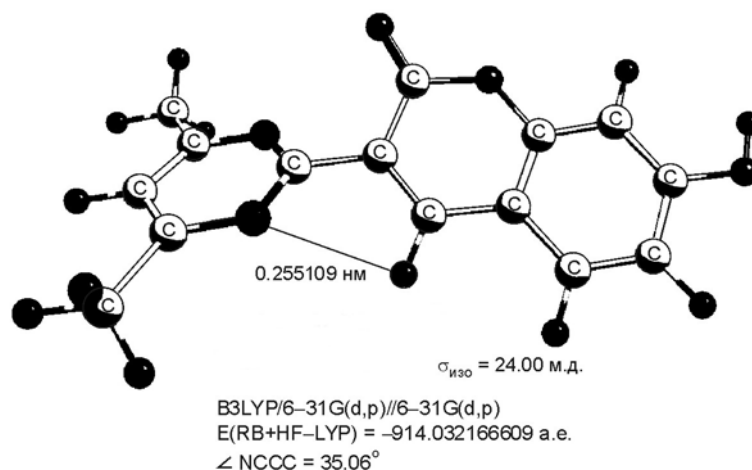


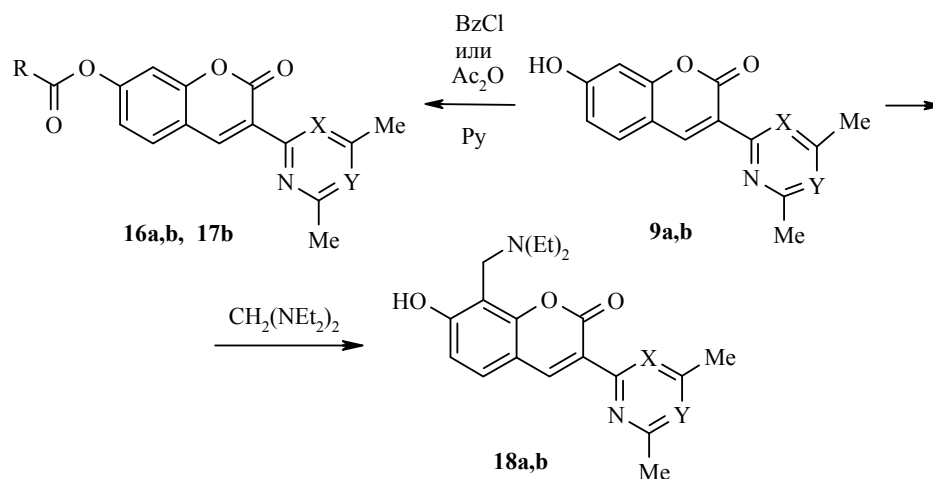
Рис. 3. Наиболее стабильная структура для изомера **9a** с поворотом пиримидинового фрагмента на угол 35° (HF/6-31G(d, p)) или 23° (B3LYP/6-31G(d, p))

Мы также исследовали взаимодействие пиримидилацетонитрилов **1a,b** с конденсированными *орто*-гидроксibenзальдегидами, в частности, с 7-гидрокси-8-формилхромонами **11**, **12**, полученными по реакции Даффа из соответствующих 7-гидроксихромонов. Конденсацию проводили в тех же условиях, что и для соединений **1** и **2-5**. В результате реакции нитрила **1a** с альдегидом **11** выделили промежуточный 8-имино-9-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-метил-3-(4-хлорфенокс)-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4-он (**13a**). Его гидролиз до соответствующего конденсированного кумарина **14a** проводили в уксусной кислоте. Аналогичным гидролизом частично гидролизированных продуктов конденсации соединений **1a,b** и **11**, **12** синтезировали пиримидиновые производные 4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионов **14b** и **15a,b**.

В ИК спектре продукта **13a** присутствует сильная полоса поглощения C=O хромена при 1630 см^{-1} , а в спектрах соединений **14a,b** и **15a,b** – две полосы валентных колебаний C=O γ - и α -пироновых фрагментов при $1648\text{--}1651$ и $1742\text{--}1749 \text{ см}^{-1}$ соответственно. Для спектров ЯМР ^1H данных соединений, записанных в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, характерно наличие наиболее слабополюного синглета протона Н-10 в области $10.20\text{--}10.34$ м. д. В спектре иминопроизводного **13a** он резонирует при 10.21 м. д., а в соответствующем кумарине **14a** сдвигается до 10.34 м. д. в слабое поле.

Наличие гидроксигруппы в положении 7 кумаринов **9a,b** позволяет их модифицировать. При ацилировании продуктов **9a,b** уксусным ангидридом или хлористым бензоилом в пиридине получены их ацетильные (**16a,b**) и бензоильное (**17b**) производное.

Для спектров ЯМР ^1H этих производных характерно появление сигналов протонов ацетильной группы при 2.34 м. д. (**16a,b**) или ароматических протонов бензоильной группы (**17b**) и незначительное смещение протонов кумаринового ядра в слабое поле по сравнению с сигналами исходных продуктов **9a,b**. Следует отметить, что в отличие от исходных соединений дублет протона Н-8 находится в более слабом поле, чем сигнал протона Н-6.



16a,b R = Me; **17b** R = Ph; **16a, 18a** X = N, Y = CH; **16–18 b** X = CH, Y = N

При аминометилировании 7-гидрокси-3-пиримидилкумаринов **9a,b** бис-диэтиламинометаном в диоксане синтезированы 8-диэтиламинометильные производные **18a,b**, о чём свидетельствуют отсутствие сигнала протона Н-8 при 6.73 м. д., наблюдающегося в спектрах исходных соединений **9a,b** и появление синглета метиленовой группы при 4.1 м. д. и сигналов протонов этильной группы.

Растворы синтезированных 3-пиримидилкумаринов в органических растворителях обладают голубой флуоресценцией в УФ свете. Наиболее интенсивная флуоресценция наблюдается для оснований Манниха **18a,b**.

Таким образом, на основе 2- и 4-пиримидилацетонитрилов и замещенных салициловых альдегидов синтезированы неизвестные ранее 3-пиримидилкумарины и их конденсированные аналоги 9-пиримидилпирано[2,3-*f*]-хромен-4,8-дионы. Наличие гидроксильной группы в положении 7 кумаринов позволило провести их модификацию путём ацилирования и аминометилирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Perkin–Elmer ВХ в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н записаны в ДМСО-*d*₆ и CF₃CO₂D на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Расчеты оптимизированной геометрии проведены методом HF/6-31G(d, p) или B3LYP/6-31G(d, p), а расчёты спектров ЯМР – методом GIAO/B3LYP/6-31G(d, p) с использованием пакета программ Gaussian 03 [7]. Часть расчетов методом HF/6-31G(d, p) была выполнена с использованием пакета GAMESS (версия 7.15) [8, 9]. Чистота синтезированных соединений контролировалась с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь хлороформ–метанол, 9:1.

3-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-2-имино-6-хлоркумарин (6a). К раствору 0.16 г (1.5 ммоль) 4,6-диметилпиримидин-2-илацетонитрила (**1a**) в 1 мл 2-пропанола при нагревании добавляют 0.15 г (1.5 ммоль) 2-гидрокси-5-хлорбензальдегида (**3**) и 2 капли пиперидина. Выдерживают 1 сут при комнатной температуре, отфильтровывают выпавший осадок и промывают 2-пропанолом.

3-Пиримидилкумарины 7–10. Конденсацию соответствующих пиримидил-

ацетонитрилов **1a,b** и замещённых 2-гидроксibenзальдегидов **2–5** проводят аналогично синтезу соединения **6a**. Гидролиз продуктов конденсации до соответствующих кумаринов **7a,b**, **8b**, **9a,b**, **10a** проводят при кипячении (4–6 ч) реакционной смеси с 10 мл 3% водного раствора H₂SO₄ (контроль по ТСХ), охлаждают, нейтрализуют раствором аммиака и отфильтровывают осадок. Растворяют 0.47 г частично гидролизованного продукта конденсации соединений **1a** и **5** в 1 мл уксусной кислоты, выдерживают 1 сут при комнатной температуре, растирают в 5 мл воды и отфильтровывают осадок. Перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

7-Гидрокси-8-формил-3-(4-хлорфенил)хромон (12). Раствор 1.09 г (4 ммоль) 7-гидрокси-3-(4-хлорфенил)хромона и 5.6 г (40 ммоль) гексаметилентетрамина в 20 мл уксусной кислоты нагревают на водяной бане 8 ч, выливают в 24 мл кипящей смеси HCl–H₂O, 1:2, разбавляют 40 мл воды и через несколько часов отфильтровывают выпавший осадок.

8-Имино-9-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-метил-3-(4-хлорфенокси)-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4-он (13a) получают при конденсации 0.33 г (1 ммоль) соединения **1a** и 0.15 г (1 ммоль) 7-гидрокси-2-метил-3-(4-хлорфенокси)-8-формилхромона (**11**) в 25 мл 2-пропанола по методике для соединения **6a**.

9-Пиримидил-4Н,8Н-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы 14a,b, 15a,b. Раствор 0.46 г (1 ммоль) соединения **13a** или частично гидролизованных продуктов конденсации соединений **1a,b** и **12**, **1b** и **11** в 3 мл уксусной кислоты кипятят 5 мин, охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают этанолом.

7-Ацетокси-3-пиримидилкумарины 16a,b. К суспензии 0.27 г (1 ммоль) соответствующего 7-гидрокси-3-пиримидилкумарина **9a,b** в 1.5 мл пиридина добавляют 0.12 г (1.1 ммоль) уксусного ангидрида, подогревают до растворения, выдерживают 2 сут при комнатной температуре, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, метанолом.

7-Бензоилокси-3-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)кумарин (17b). К раствору 0.27 г (1 ммоль) 7-гидрокси-3-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)кумарина (**9b**) в 2 мл пиридина добавляют 0.28 г (2 ммоль) бензоилхлорида, выдерживают 1 сут при комнатной температуре, отфильтровывают выпавший осадок, промывают этанолом.

8-Диэтиламинометил-7-гидрокси-3-пиримидилкумарины 18a,b. К суспензии 0.27 г (1 ммоль) 7-гидрокси-3-пиримидилкумарина **9a,b** в 3 мл диоксана добавляют 0.2 г (1.3 ммоль) бис-диэтиламинометана и кипятят 5–6 ч (контроль по ТСХ). Упаривают растворитель в вакууме, маслянистый остаток растирают в этилацетате и отфильтровывают осадок.

Константы и выходы соединений **6–10**, **12–18** приведены в табл. 1, данные ИК и ЯМР ¹H спектров – в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Хиля, О. В. Шаблыкина, В. В. Ищенко, в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, Серия научных монографий, Inter Bio Screen, Москва, 2003, т. 2, с. 518.
2. H. Eilingsfeld, M. Patsch, H. Scheuermann, *Chem Ber.*, **101**, 2426 (1968).
3. F. M. A. A. El-Taweel, M. H. Elnagdi, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 981 (2001).
4. K. M. Al-Zaydi, *Molecules*, **8**, 541 (2003).
5. V. V. Mulwad, R. B. Pawar, *Indian J. Chem.*, **42B**, 2091 (2003).
6. X. Zhang, Z. Sui, *Synthesis*, 2568 (2006).

7. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03 Revision E.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT (2004).
8. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. J. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).
9. A. Granovsky, <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина
e-mail: shokol_tv@mail.univ.kiev.ua

Поступило 05.10.2009

^aИнститут химии поверхности
им. А. А. Чуйко, Киев 03680, Украина
