

М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, О. С. Анисимова^а, А. Л. Седов^а,
Н. П. Соловьева^а, В. Ф. Травень

**ПРЕВРАЩЕНИЯ КУМАРИНОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ
ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РАСКРЫТИЕМ И РЕЦИКЛИЗАЦИЕЙ
ЛАКТОННОГО КОЛЬЦА**

**2*. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДА
И АМИДА МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ
С 3-АЦИЛ(3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ, 3-ЦИАНО)КУМАРИНАМИ**

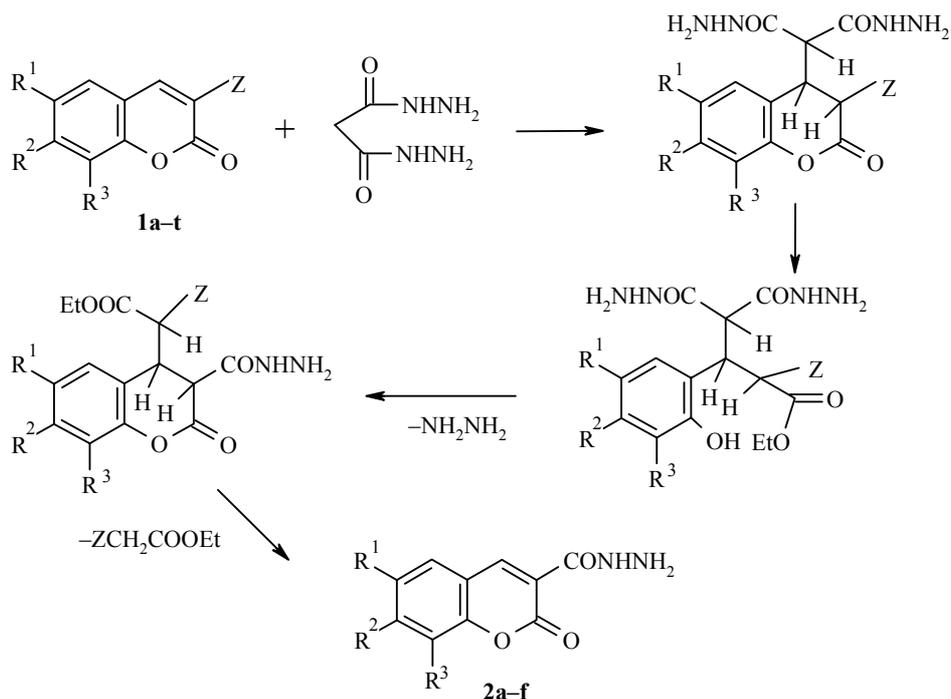
Реакция между N,N'-диизопропилиден- и N,N'-диацетилпроизводными дигидразида малоновой кислоты и 3-ацил(3-этоксикарбонил, 3-циано)кумаринами в условиях реакции Михаэля приводит к образованию N'-изопропилиден- и N'-ацетилпроизводных гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты. Аналогичным образом реагирует этоксикарбонил-ацетгидразид. Изучены особенности взаимодействия производных амида малоновой кислоты с незамещенным кумарином, а также с кумаринами, содержащими в положении 3 цикла электроноакцепторные группировки.

Ключевые слова: 3-ацил(3-этоксикарбонил, 3-циано)кумарины, производные гидразида и амида малоновой кислоты, масс-спектрометрическое изучение продуктов реакции и реакционных масс, раскрытие и рециклизация лактонного кольца кумаринов, реакция Михаэля.

Изучение взаимодействия 3-ацил(этоксикарбонил)кумаринов с дигидразидом малоновой кислоты в условиях реакции Михаэля показало, что эта реакция протекает аналогично обнаруженному нами ранее превращению 3-ацил(этоксикарбонил)кумаринов в 3-цианкумарины [2, 3] с образованием гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты **1**.

Образовавшийся гидразид **2**, в свою очередь, вступает во взаимодействие с исходными 3-ацил(этоксикарбонил)кумаринами с образованием салицилиденпроизводных гидразидов кумарин-3-карбоновых кислот **4**. При этом состав продуктов существенно зависит от строения исходного кумарина. Так, в случае незамещенных по бензольному кольцу кумаринов, а также их 6-метил- (6-Br-) или 8-OMe-производных среди продуктов реакции преобладают салицилиденпроизводные гидразидов кумарин-3-карбоновых кислот **4a–d** [4]. В случае 3-этоксикарбонил(ацетил)-кумаринов отмечено образование соответствующих N,N'-бискумариноил-3-гидразинов **3a–c**. Эти соединения образуются в незначительных количествах и не были выделены в индивидуальном виде. Их присутствие в реакционных массах установлено по наличию в масс-спектрах соответствующих пиков молекулярных ионов.

*Сообщение 1 см. [1].

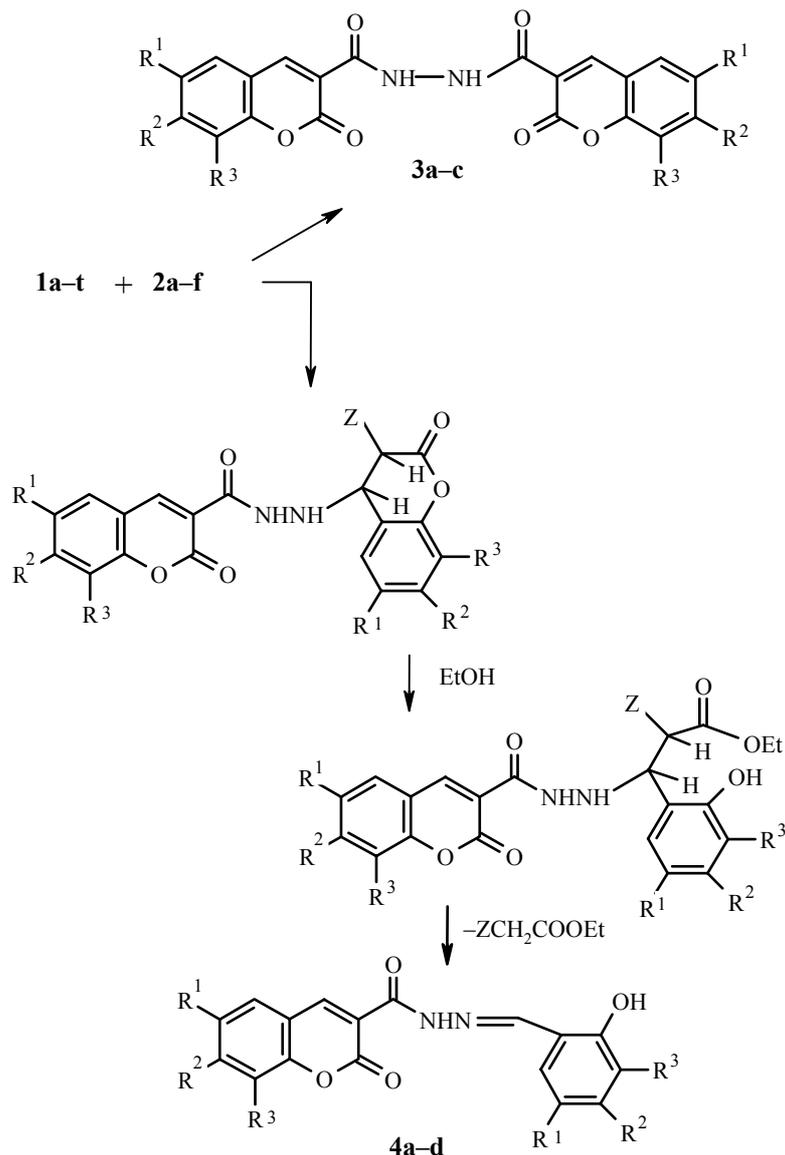


1 a Z = COOEt, R¹ = R² = R³ = H; **b** Z = COMe, R¹ = R² = R³ = H; **c** Z = COPh, R¹ = R² = R³ = H; **d** Z = CN, R¹ = R² = R³ = H; **e** Z = COOEt, R¹ = Me, R² = R³ = H; **f** Z = COMe, R¹ = Me, R² = R³ = H; **g** Z = COPh, R¹ = Me, R² = R³ = H; **h** Z = COOEt, R¹ = OMe, R² = R³ = H; **i** Z = CN, R¹ = OMe, R² = R³ = H; **j** Z = COOEt, R² = Me, R¹ = R³ = H; **k** Z = COMe, R² = Me, R¹ = R³ = H; **l** Z = COPh, R² = Me, R¹ = R³ = H; **m** Z = CN, R² = OMe, R¹ = R³ = H; **n** Z = COOEt, R³ = OMe, R¹ = R² = H; **o** Z = COMe, R³ = OMe, R¹ = R² = H; **p** Z = COPh, R³ = OMe, R¹ = H; **q** Z = CN, R³ = OMe, R¹ = R² = H; **r** Z = COOEt, R¹ = Br, R² = R³ = H; **s** Z = COMe, R¹ = Br, R² = R³ = H; **t** Z = COPh, R¹ = Br, R² = R³ = H; **2 a** R¹ = R² = R³ = H; **b** R¹ = Me, R² = R³ = H; **c** R¹ = OMe, R² = R³ = H; **d** R¹ = R³ = H, R² = OMe; **e** R¹ = R² = H, R³ = OMe; **f** R¹ = Br, R² = R³ = H

Реакционные массы, образующиеся в случае использования 6(7)-ОМе-замещенных кумаринов, содержат значительные количества гидразидов кумарин-3-карбоновых кислот. В случае 6(7)-ОМе-замещенных 3-циан- и 3-ацетилкумаринов соответствующие гидразиды кумарин-3-карбоновых кислот были выделены в виде их изопропилиденовых производных **5a,b** путем обработки реакционных смесей ацетоном.

Применение диизопропилиденовых и диацетилпроизводных дигидразида малоновой кислоты в реакции с незамещенными по бензольному кольцу (R¹=R²=R³=H) 3-ацил(3-этоксикарбонил, 3-циан)кумаринами позволило подавить образование продуктов вторичных превращений гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты. В результате с выходом 70–80% получены N'-изопропилиден- (**5c**) и N'-ацетилпроизводные (**6**) этого соединения.

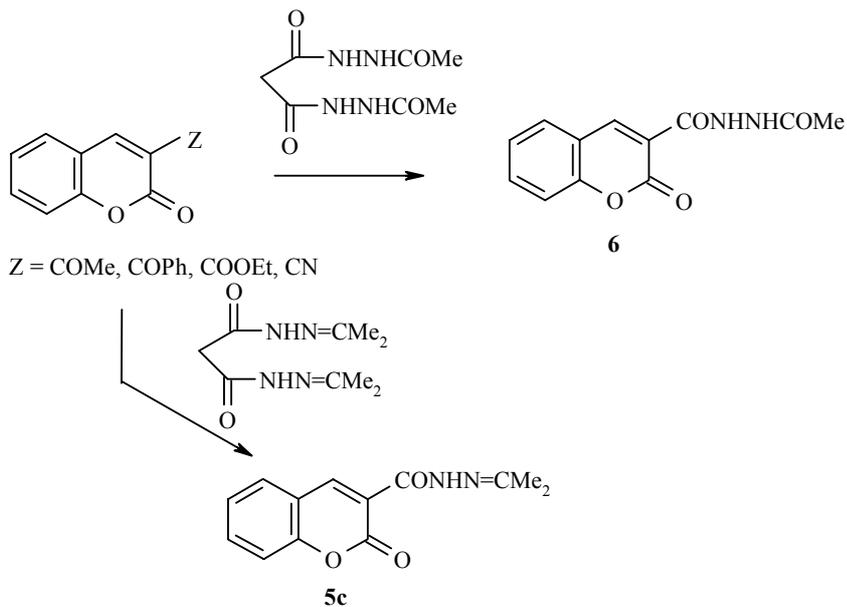
Как показали данные масс-спектрометрии, в процессе синтеза соединений **5** происходит образование незначительных количеств салицилиден-производного гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты, что, по-видимому, связано с частичным гидролитическим отщеплением изопропилиденовой группировки в соединении **5**. В случае же соединения **6** такой процесс не



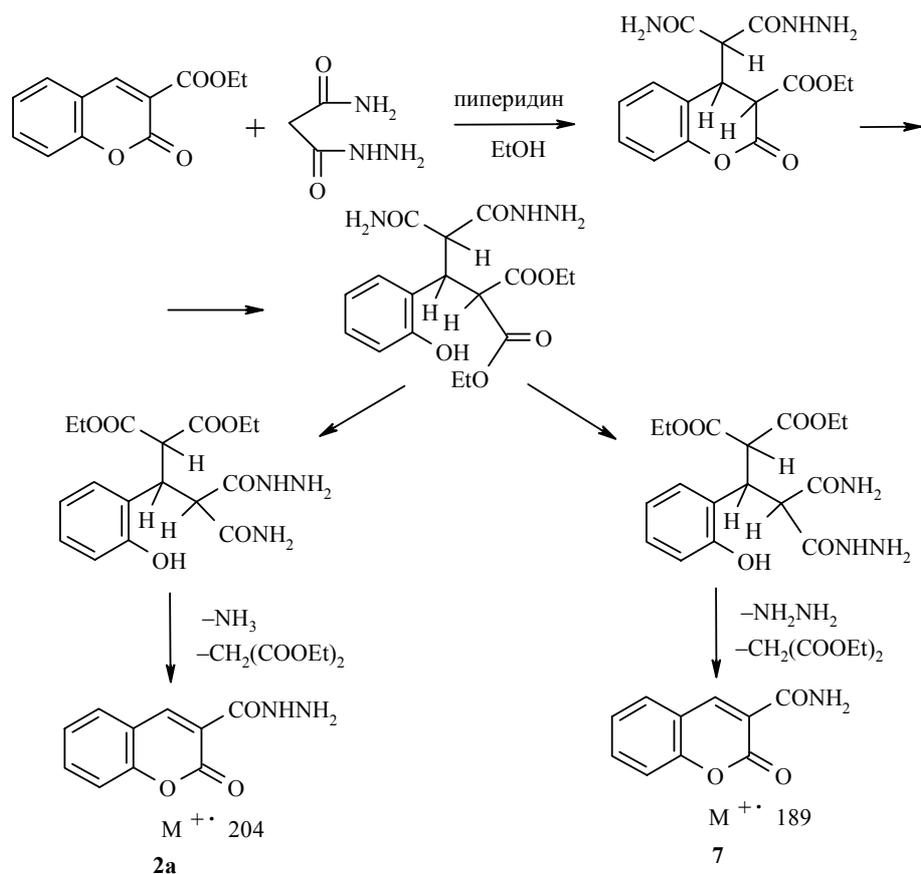
3 a $R^1 = Br, R^2 = R^3 = H$; **b** $R^1 = OMe, R^2 = R^3 = H$; **c** $R^2 = OMe, R^1 = R^3 = H$;
4 a $R^1 = R^2 = R^3 = H$; **b** $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$; **c** $R^1 = Br, R^2 = R^3 = H$; **d** $R^3 = OMe, R^1 = R^2 = H$

наблюдается. Состав и строение соединений **5** и **6** доказаны данными элементного анализа, а также масс-спектрометрии. Так, в масс-спектре соединения **5** наблюдаются пики ионов $[M]^+$ 244, $[M-Me]^+$ 229, $[M-NHN=CMe_2]^+$ 173, в случае **6** – $[M]^+$ 246, $[M-COMe]^+$ 204, $[M-NHNHCOMe]^+$ 173.

В свете полученных данных представлялось интересным выяснить поведение в изучаемой реакции гидразида моноамида малоновой кислоты и ее диамида. В первом случае взаимодействие с 3-этоксикарбонилкумарином протекает при комнатной температуре и приводит к образованию амида кумарин-3-карбоновой кислоты **7** с выходом более 70%.



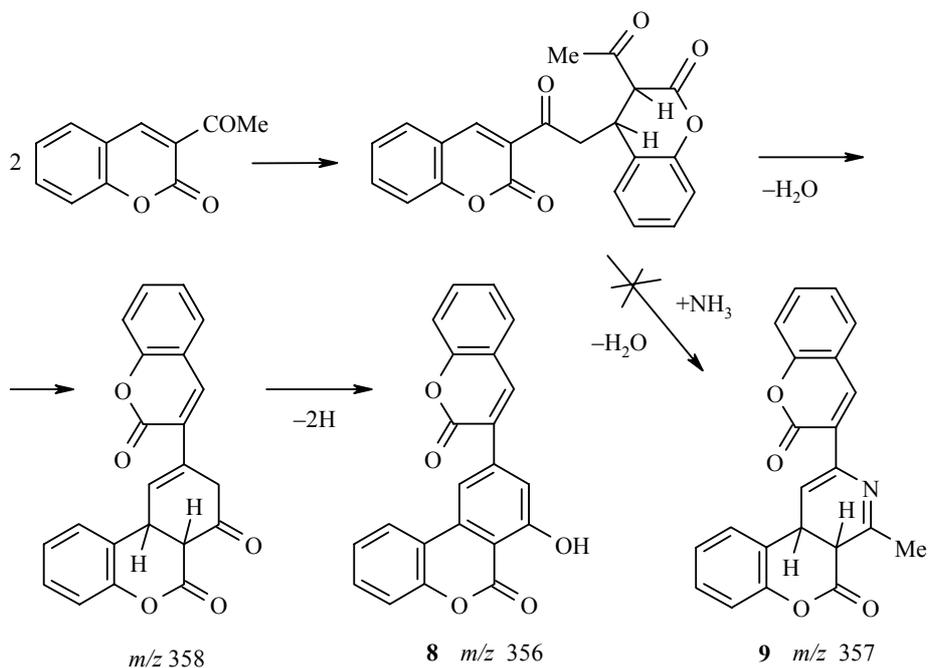
Гидразид кумарин-3-карбоновой кислоты **8** присутствует в реакционной смеси в минорных количествах, что установлено данными масс-спектрометрии. Вероятно, образование амида кумарин-3-карбоновой кислоты протекает по тому же пути, который имеет место при взаимодействии



кумаринов с гидразидами малоновой кислоты. При этом в первоначально образующемся продукте присоединения гидрида моноамида малоновой кислоты по положению 4 исходного кумарина происходит раскрытие лактонного кольца. Последующая рециклизация, сопровождающаяся ретрореакцией Михаэля, теоретически может идти с отщеплением как гидразина, так и аммиака и приводить тем самым к образованию гидрида **2a** или амида кумарин-3-карбоновой кислоты **7**.

На основании того, что уже при комнатной температуре в продуктах реакции преобладает амид **7**, можно сделать вывод о более предпочтительном направлении рециклизации промежуточного продукта раскрытия лактонного кумаринового цикла с отщеплением гидразина, а не аммиака.

Взаимодействие 3-ацил(3-этоксикарбонил, 3-циан)кумаринов с диамидом малоновой кислоты протекает в гораздо более жестких условиях. Для осуществления этого процесса требуется кипячение реакционной массы (в этаноле) в течение минимум 6 ч, что в конечном счете приводит к образованию во всех случаях одного и того же соединения – амида кумарин-3-карбоновой кислоты **7**. В случае 3-ацетилкумарина в реакционной массе методом масс-спектрометрии зафиксировано образование минорных количеств соединения с m/z 356, которому приписана трициклическая структура **8***. Образование этого вещества можно объяснить конденсацией двух молекул исходного 3-ацетилкумарина по реакции Михаэля с последующим замыканием третьего цикла:

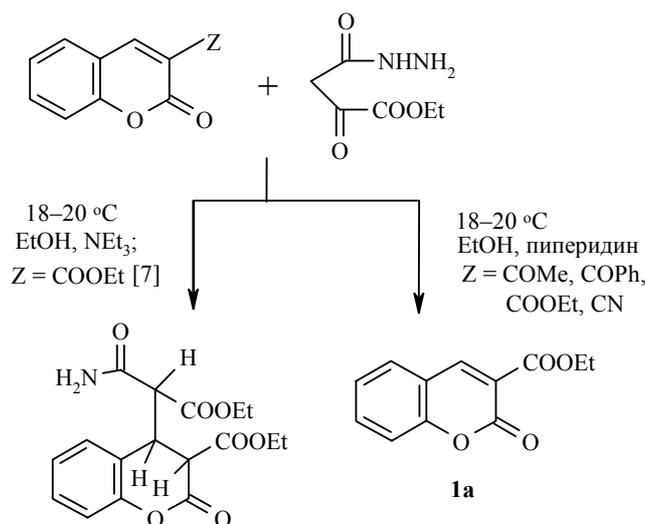


*Процесс ароматизации трициклических производных кумарина путем дегидрирования описан в работе [5].

Следует отметить, что в продуктах реакции не обнаружено соединение **9** с m/z 357, образование которого можно было ожидать исходя из данных работы [6], согласно которым в условиях конденсации по Михаэлю азотсодержащий метиленовый компонент (в данном случае малондиамид) может разлагаться с выделением аммиака. Ранее образование соединения **9** было зафиксировано при взаимодействии 3-ацетилкумарина с цианацетамидом и эфиром β -аминокротоновой кислоты [6, 7]. Очевидно, что в нашем случае диамид малоновой кислоты не выступает в роли донора аммиака.

Этим фактом не исчерпывается несколько противоречивая картина, сложившаяся относительно результатов реакции азотсодержащих производных малоновой кислоты с 3-замещенными кумаринами [4, 6, 7]. Так, в отличие от малондиамида, согласно этим данным, при взаимодействии таких его производных, как моноамид этилмалоната и цианацетамид с 3-*Z*-замещенными кумаринами ($Z = \text{CN}, \text{COMe}, \text{COPh}, \text{COOEt}$) в присутствии оснований процесс останавливается на стадии образования продукта присоединения по положению 4 исходного кумарина [7, 8], причем в последнем случае [8] условия проведения реакции полностью аналогичны примененным нами при изучении взаимодействия малондиамида с 3-замещенными кумаринами. Не наблюдается раскрытия лактонного кольца кумарина и в случае реакции 3-ацетилкумарина с цианацетамидом и его тиоаналогом в указанных выше условиях – продуктами реакции являются производные бензопирано[3,4-*c*]пиридина, аналогичного соединению **9**, упомянутому ранее [5].

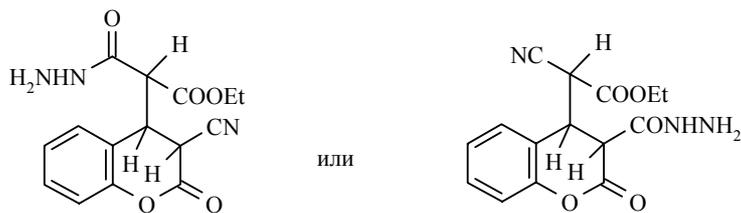
В связи с этими данными было изучено взаимодействие моногидрида этилмалоната с 3-*Z*-замещенными кумаринами ($Z = \text{CN}, \text{COMe}, \text{COPh}, \text{COOEt}$) в условиях, аналогичных описанным в работе [7], где при взаимодействии моноамида этилмалоната с 3-этоксикарбонилкумарином был выделен лишь аддукт реакции Михаэля. Однако нам не удалось выделить из реакционной массы "аддукт Михаэля", поскольку реакция протекала через раскрытие лактонного кольца кумарина с последующей рециклизацией и приводила практически к одному и тому же продукту – 3-этоксикарбонилкумарину, что полностью соответствует процессам,



наблюдавшимся в случае образования 3-цианкумаринов [2] и произ-

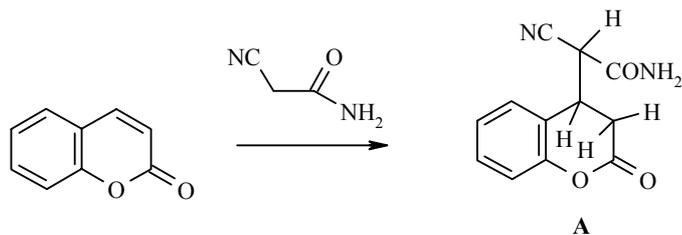
водных гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты [4].

Анализ состава реакционных масс, образующихся в каждом конкретном случае ($Z = \text{COMe}$, COPh , COOEt^* , CN) позволил подтвердить ход изучаемого превращения. Так, для $Z = \text{COOEt}$ в реакционной массе наряду с исходным кумарином и конечным продуктом **1a** (m/z 218) зафиксировано присутствие гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты (m/z 204), бис $\text{N,N}'$ -(кумариноил-3)гидразина (m/z 376), пиразолиндиона-3,5 (m/z 100), а также N' -этоксималонилгидразида кумарин-3-карбоновой кислоты (m/z 318). В случае $Z = \text{COMe}$ наряду с конечным продуктом **1a** (m/z 218) зафиксировано наличие гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты (m/z 204), 3-метилпиразолона-5 (m/z 98), N' -этоксималонилгидразида кумарин-3-карбоновой кислоты (m/z 318), бис- $\text{N,N}'$ -(кумариноил-3)гидразина (m/z 376), а также соединения с $[\text{M}]^{+\bullet}$ 348 и 346 со структурами, возможно, отвечающими "аддукту Михаэля" (с присоединением по положению 4 3-этоксикарбонилкумарина ацетоуксусного эфира и продукта его ароматизации по связи 3–4). При использовании 3-бензоилкумарина в качестве исходного соединения в реакционной массе кроме конечного продукта **1a** (m/z 218) были обнаружены гидразид кумарин-3-карбоновой кислоты (m/z 204) и 3-фенилпиразолон-5 (m/z 160). Наконец, в реакции с 3-цианкумарином в масс-спектре реакционной массы наблюдались пики молекулярных ионов с m/z 218 (**1a**), 204 (гидразид кумарин-3-карбоновой кислоты), а также малоинтенсивный пик с m/z 317, которому можно приписать одну из двух структур:

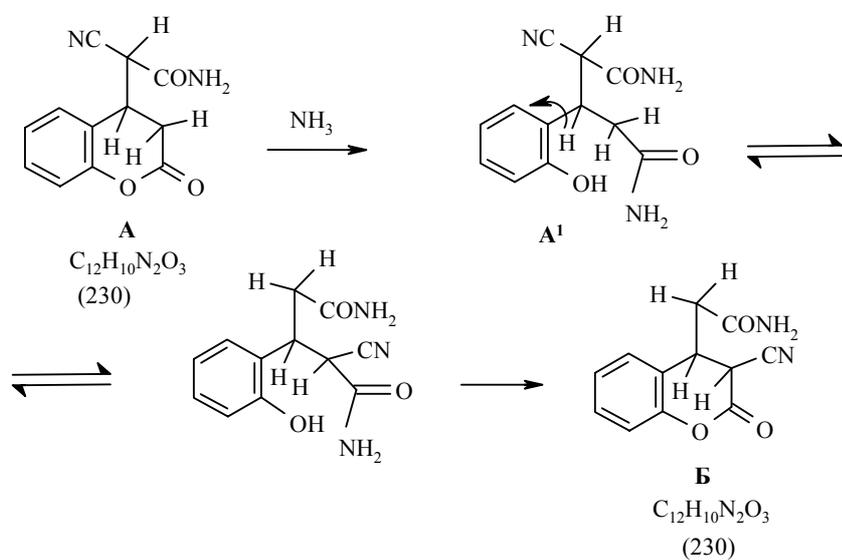


Обсуждаемые данные относятся к производным кумарина, содержащим в положении 3 цикла электроноакцепторные заместители. Однако известно, что многие реакции, легко протекающие с такими кумаринами, не идут с соединениями, в которых заместители в положении 3 либо отсутствуют, либо имеют электронодонорный характер [8, 9]. Исходя из этого нам представлялось интересным выяснить характер взаимодействия циан-ацетилгидразина и его N -изопропилиденового производного с незамещенным кумарином в условиях, аналогичных использованным в реакции с 3-замещенными кумаринами. В литературе было описано взаимодействие кумаринов с простейшим аналогом цианацетилгидразина – цианацетамидом [9, 10], однако приведенные в этих работах данные либо противоречивы, либо строение конечных продуктов доказано недостаточно исчерпывающе. Так, продукту этого взаимодействия **10** в работе [9] приписано строение аддукта **A**.

*В случае, когда в исходном кумарине $Z = \text{COOEt}$, структура конечного продукта идентична исходному.



Принимая во внимание, что в ходе реакции цианацетамид может частично разлагаться с выделением аммиака [6, 7], и исходя из данных ИК и УФ спектроскопии [10] мы сделали вывод о том, что продукт реакции имеет строение не аддукта **A**, а 4-ацетамидного производного 3-цианкумарина **B**, образование которого было представлено следующим образом:

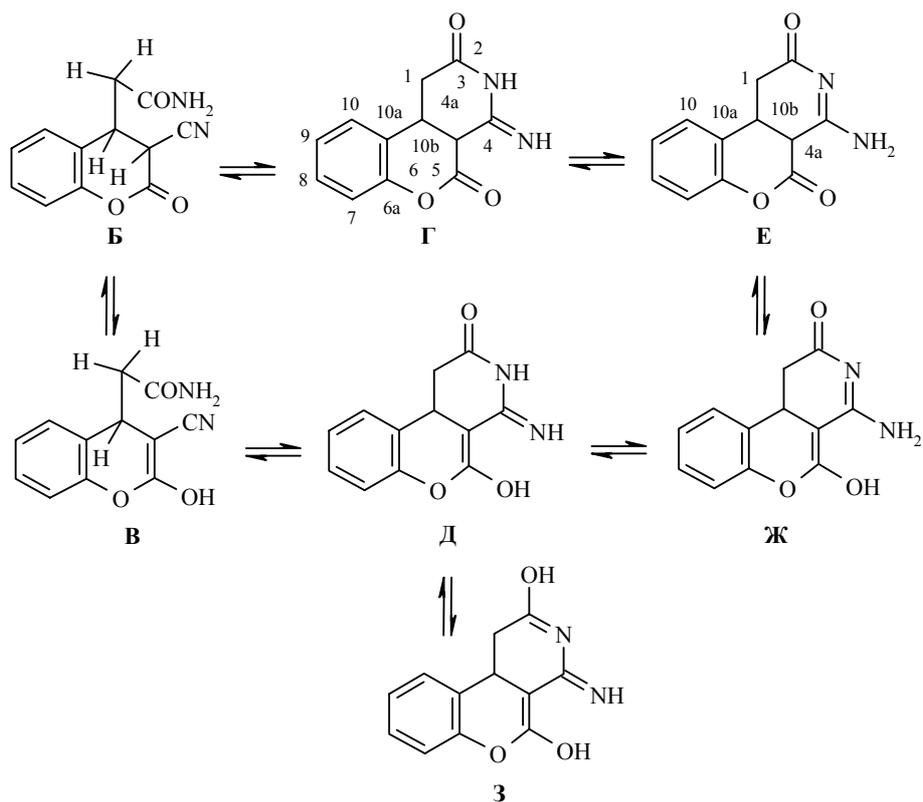


При этом, однако, не было принято во внимание то, что продукт **B** может существовать в различных таутомерных формах за счет внутримолекулярной циклизации с участием нитрильной и амидной групп, приводящей к образованию производных бензпирано[3,4-*c*]пиридина.

Таким образом, при установлении строения продукта взаимодействия незамещенного кумарина с цианацетамидом **10** следует рассматривать, по крайней мере, восемь возможных структур (**A–3**).

С целью установления истинной структуры конечного продукта **10** проведена реакция цианацетамида с кумарином в условиях реакции Михаэля [8], а строение ее продукта было изучено с привлечением широкого набора спектральных методов. Наиболее полные данные о его структуре получены методом ЯМР ¹H.

В спектре ЯМР ¹H соединения **10** (ДМСО-d₆) в области сильного поля наблюдаются три квартета при 2.44, 3.09 и 4.00 м. д. (каждый по интенсивности соответствует 1 протонной единице). Первые два квартета соответствуют двум неэквивалентным метиленовым протонам CH_AH_B



В структурах Г–З часть протонов при насыщенных связях не показана в целях упрощения схемы

фрагмента, связанного с асимметрическим атомом C_{10B} кумаринового кольца, геминальная КССВ этих протонов $^2J_{HA,HB} = 15.7$ Гц.

Каждый из метиленовых протонов CH_A (2.44 м. д.) и CH_B (3.09 м. д.) взаимодействует метиновым протоном $C_{10B}H$ (4.00 м. д.) с вицинальными КССВ $^3J_{CHA,C4H} = 13.6$ и $^3J_{CHB,C4H} = 4.6$ Гц. Протонам кумаринового кольца в спектре ЯМР 1H отвечают следующие сигналы, δ , м. д.: 7.00 (1H, д, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, $C_{(7)H}$); 7.15 (1H, т, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, $C_{(9)H}$); 7.27 (1H, т, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц, $C_{(8)H}$); 7.40 (1H, д, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, $C_{(10)H}$).

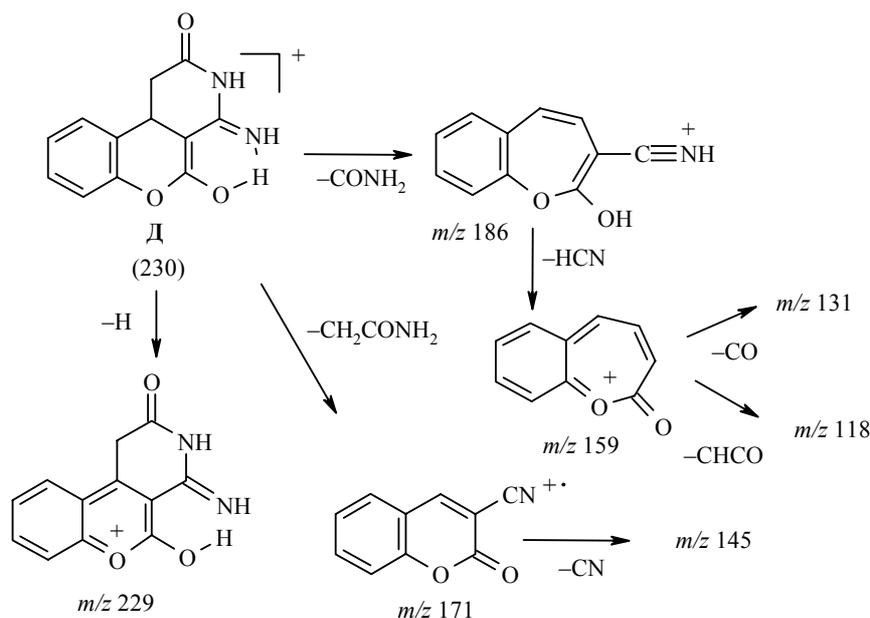
В области слабого поля в спектре наблюдаются сильно уширенный сигнал при 8.00 (интенсивностью 2H) и синглет при 10.2 м. д. (интенсивностью 1H), которые могут отвечать протонам типа OH или NH. Отсутствие в спектре ЯМР 1H сигнала метинового протона при атоме $C_{(3)}$ кумаринового ядра однозначно исключает из рассмотрения структуры Б, Г и Е. Выбор между оставшимися би- и трициклическими структурами В и Д, Ж, З основывается на рассмотрении данных спектра ЯМР ^{13}C , в котором наблюдаются следующие сигналы (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 27.4 (д, $^1J_{C_{10BH}} = 130.2$, C_{10BH}); 38.5 (т, $J_{CH_2} = 128.6$, CH_2); 72.3 ($C_{(4a)}$); 116.1; 125.0; 127.6; 128.7 ($C_{(10)H}$, $C_{(9)H}$, $C_{(8)H}$, $C_{(7)H}$); 123.7 ($C_{(10a)}$); 148.8 ($C_{(6a)}$); 160.4 (N–CONH); 168.8 (C–CONH).

Полученные данные указывают на отсутствие сигнала углерода группы CN, что исключает из рассмотрения структуры Б и В*. Все наблю-

* В равной степени исключается структура аддукта А.

дающиеся сигналы достаточно хорошо согласуются с трициклическими таутомерными структурами **Д**, **Ж** и **З**. При этом структуры **Д** и **З** представляются более предпочтительными, так как стабилизируются внутримолекулярной водородной связью. В этом случае узкий сигнал при 10.2 м. д. в спектре ЯМР ^1H отвечает протону OH , связанному внутримолекулярной водородной связью, а сильно уширенный сигнал при 8.0 м. д. интенсивностью в 2 протонных единицы отвечает либо двум обменивающимся протонам NH формы **Д**, либо протонам OH и NH формы **З**. Не исключается полностью структура **Ж**, для которой эти сигналы можно отнести к группам OH (10.2 м. д.) и NH (8.0 м. д.).

В ИК спектре соединения **10** отсутствует полоса поглощения группы CN , что также согласуется с данными ЯМР ^1H по исключению из рассмотрения структур **А** – **В**. С точки зрения данных масс-спектрометрии по распаду соединения **10** в условиях электронного удара его структура лучше всего согласуется с таутомерной формой **Д**. В частности, в масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона с массовым числом 230, что отвечает всем предлагаемым структурам. Помимо молекулярного пика в спектре наблюдается ряд интенсивных пиков ионов с m/z 229 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 186 $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$, 159 $[\text{M}-\text{CONH}_2-\text{HCN}]^+$, причем пик иона 159 имеет максимальную интенсивность в спектре. Распад структуры **Д** в условиях электронного удара можно представить следующим образом:

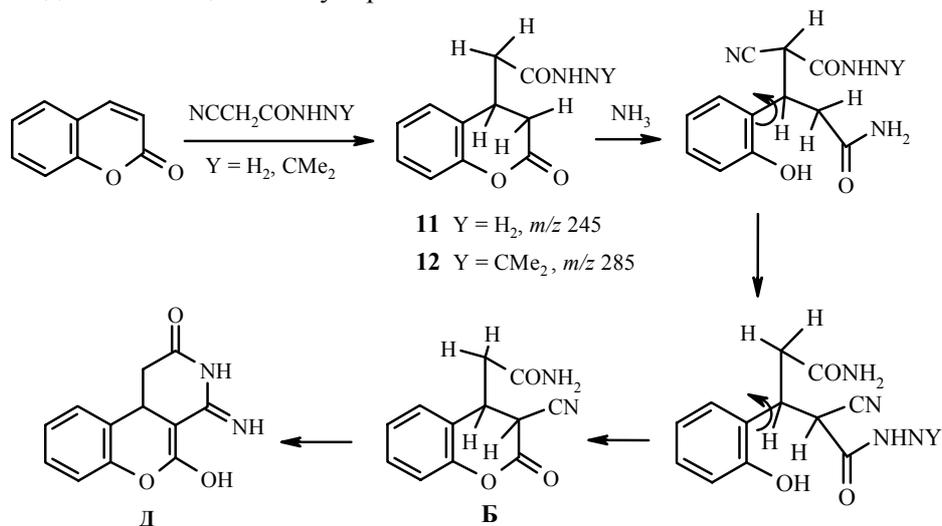


Таким образом, нами показано, что реакция цианацетамида с незамещенным кумарином приводит к продукту **10**, которому, в отличие от данных [9, 10], вероятнее всего, соответствует структура производного бензпирано[3,4-*c*]пиридина, существующего, по-видимому, предпочтительно в одной из таутомерных форм **Д**, **Ж** или **З**.

Продолжая изучение взаимодействия незамещенного кумарина с аналогами цианацетамида, мы провели реакции кумарина с цианацетилгидра-

зином и его изопропилиденовым производным. Несмотря на то что из реакционных масс в этих случаях препаративно не удалось выделить конкретных соединений, изучение образующихся при этом смесей методом масс-спектрометрии показало, что они содержат вещества с m/z 245 (**11**) и 285 (**12**) соответственно. Эти значения отвечают молекулярным массам соответствующих "аддуктов Михаэля".

Кроме того, соединения **11** и **12** под действием аммиака, который может образовываться в процессе реакции*, частично трансформируются в соединения, идентичные соединению **A**¹, образуемому из цианацетамиды и незамещенного кумарина.



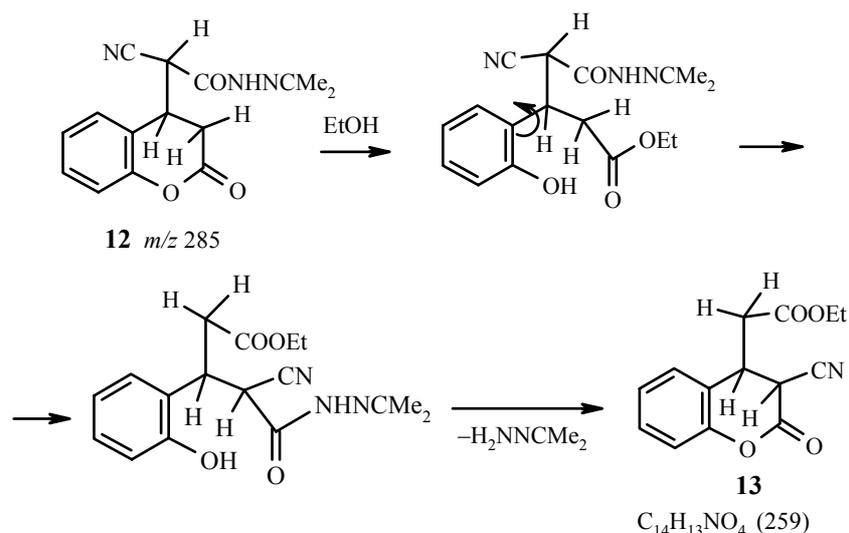
Дальнейшая рециклизация этих соединений с отщеплением гидразина (или его изопропилиденового производного) приводит к образованию соединения **B** или одной из рассмотренных его таутомерных форм **D**, **Ж**, **З**. О таком направлении реакции говорит наличие в масс-спектрах данных реакционных смесей пика молекулярного иона с m/z 230 (**B**), а также пиков всех дочерних ионов, образующихся при его распаде.

В масс-спектре реакционной смеси, полученной в результате взаимодействия изопропилиденового производного цианацетилгидразина с кумарином, зафиксирован пик с m/z 245, отвечающий продукту присоединения цианацетилгидразина к кумарину, т. е. соединению **11**. Это соединение могло образоваться в результате гидролиза ацетонильной группы в ходе реакции как в исходном гидразине, так и в конечном продукте **12**.

В этом же спектре наблюдался пик молекулярного иона с m/z 259, которому можно приписать структуру **13** – продукта размыкания лактонного кольца кумарина **12** не под действием аммиака, а в результате этанолиза (среда реакции – этанол) и последующей рециклизации.

Таким образом, показано, что дигидрид малоновой кислоты, его N¹-изопропилиден- и N¹-ацетилпроизводные, а также этоксикарбонилгидразид реагируют с 3-ацил(3-этоксикарбонил-, 3-циано)кумаринами подобно цианацетилгидразину. Обнаружено, что эти реакции протекают

*Цианацетилгидразин при нагревании в присутствии оснований способен разлагаться с выделением аммиака и подобно цианацетамиду может служить его донором [12].



в более мягких условиях, чем реакции с аналогичными производными ацетамида. Установлено, что продукт взаимодействия кумарина с циан-ацетамидом существует в форме производного бензпирано[3,4-*c*]пиридина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Finnigan SSQ-710 при непосредственном вводе образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионного источника 150 °С. ИК спектры записаны на приборе Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H соединения **10** записаны на спектрометре Varian Unity 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Реакционные смеси, состав которых изучался методом масс-спектрометрии, получены в результате взаимодействия производных гидразида малоновой кислоты с 3-замещенными кумаринами в условиях, указанных ранее [3], после упаривания этанола, использованного в качестве растворителя.

Изопропилиденовое производное гидразида 6-метоксикумарин-3-карбоновой кислоты (5a). К суспензии 0.17 г (7.5 ммоль) 6-метокси-3-цианкумарина и 0.1 г (7.5 ммоль) дигидразида малоновой кислоты в 10 мл этанола прибавляют 1 каплю пиперидина и смесь при перемешивании кипятят в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 2×5 мл холодного этанола и получают 0.1 г светло-желтого вещества с т. пл. >300 °С (при 150 °С сжигается и темнеет). Полученное вещество кипятят в 15 мл ацетона в течение 1 ч, растворитель упаривают и остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.05 г (42%) светло-желтого с зеленоватым оттенком мелкокристаллического вещества с т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 1650 (C=N). Найдено, %: С 60.93; Н 4.81; N 10.35. M^+ 274. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.31; Н 5.11; N 10.22. M 274.

Изопропилиденовое производное гидразида 7-метоксикумарин-3-карбоновой кислоты (5b). В условиях, аналогичных указанным выше, из 0.2 г (8 ммоль) 7-метоксикумарин-3-карбоновой кислоты и 0.1 г (7.5 ммоль) дигидразида малоновой кислоты при кипячении реакционной массы в течение 1 ч получают 0.25 г светло-желтого вещества с т. пл. >300 °С. Вещество кипятят в 20 мл ацетона 1 ч, растворитель упаривают и остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.15 г (51%) светло-желтого мелкокристаллического вещества с т. пл. 239–241 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O), 1660 (C=N). Найдено, %: С 61.12; Н 4.85; N 9.95. M^+ 274. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.31; Н 5.11; N 10.22. M 274.

Изопропилиденовое производное гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты (5c). К смеси 2 г (9.2 ммоль) 3-этоксикарбонилкумарина и 0.19 г (9.2 ммоль) N,N' -диизопропилиденпроизводного дигидразида малоновой кислоты в 15 мл этанола прибавляют

1 каплю пиперидина и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и получают 0.14 г (62.5%) белого кристаллического вещества с т. пл. 200–201 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2725 (NH), 1708 (C=O), 1608 (C=N). Найдено, %: С 63.72; Н 4.68; N 11.27. M^+ 244. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.93; Н 4.92; N 11.47. M 244.

Выход соединения **5**, полученного в аналогичных условиях из 3-ацетилкумарина, 77%, из 3-цианкумарина – 53%, из 3-бензоилкумарина – 77%. Все полученные образцы не дают депрессии температуры плавления смешанных проб с образцом, полученным ранее.

N'-Ацетильное производное гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты (6). К смеси 0.2 г (9.2 ммоль) 3-этоксикарбонилкумарина и 0.19 г (9.2 ммоль) N,N'-диацетилпроизводного дигидразида малоновой кислоты в 15 мл этанола прибавляют 1 каплю пиперидина и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и получают 0.2 г (84%) белого мелкокристаллического вещества с т. пл. 240–242 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2724 (NH), 1718, 1678 (C=O), 1631, 1609 (C=N). Найдено, %: С 58.27; Н 3.98; N 11.10. M^+ 246. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.53; Н 4.06; N 11.38. M 246.

Выход соединения **6**, полученного в аналогичных условиях из 3-ацетилкумарина 76%, из 3-цианкумарина – 78%, из 3-бензоилкумарина – 80%. Все полученные образцы не дают депрессии температуры плавления смешанных проб с образцом, полученным ранее.

Амид кумарин-3-карбоновой кислоты (7). К смеси 0.2 г (9.2 ммоль) 3-этоксикарбонилкумарина и 0.1 г (9.8 ммоль) диамида малоновой кислоты в 15 мл этанола прибавляют 1 каплю пиперидина и кипятят реакционную массу при перемешивании 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 0.15 г (88%) белого мелкокристаллического вещества с т. пл. 279–281 °С (из ДМФА). По данным [13], т. пл. соединения **7** 280–282 °С. Найдено: M^+ 189. Вычислено: для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$. M 189.

Выход соединения **7**, полученного в аналогичных условиях из 3-ацетилкумарина, 50%, из 3-цианкумарина – 45%, из 3-бензоилкумарина – 86%. Все полученные образцы не дают депрессии температуры плавления смешанных проб с образцом, полученным ранее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, О. С. Анисимова, А. Л. Седов, Н. П. Соловьева, В. Ф. Травень, *ХГС*, 1652 (2003).
2. М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, А. Л. Седов, В. Ф. Травень, *ХГС*, 1417 (1997).
3. V. F. Traven, V. D. Dimitrova, A. L. Sedov, R. V. Rozhkov, M. P. Nemeryuk, M. R. Salem, E. A. Carberry, *Heterocyclic Commun.*, **4**, 33 (1998).
4. М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, А. Л. Седов, О. С. Анисимова, В. Ф. Травень, *ХГС*, 989 (2000).
5. N. A. Ismail, F. A. Khalifa, Asmaa A. Magd El Din, *Heterocycles*, **32**, 1101 (1991).
6. C. F. Koelsh, S. A. Sundet, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1681 (1950).
7. I. Ivanov, L. D. Raev, *Synth. Commun.*, **16**, 1683 (1986).
8. V. D. Nageswara, T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **16a**, 29 (1942).
9. T. R. Seshadri, *J. Chem. Soc.*, 1683 (1928).
10. T. R. Seshadri, V. Venkatesvartu, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **15a**, 24 (1942); *Chem. Abstr.*, **36**, 7015² (1942).
11. H. Junek, H. Sterk, *Monatsh. Chem.*, **98**, 144 (1967).
12. R. von Rothenburg, *Ber.*, **27**, 688 (1894).
13. P. S. Gunter, *Chem. Ber.*, **95**, 485 (1962).

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047
e-mail:traven@main-gw.mustr.edu.ru

^aЦентр по химии лекарственных средств
(ГУП ЦХЛС-ВНИХФИ), Москва 119815, Россия
e-mail:sedov@drug.org.ru

Поступило в редакцию 20.11.2001
После доработки 30.05.2005

Transformations of coumarins caused by intermediate cleavage and recyclization of lactone ring. II. Studies of interaction reactions of derivatives of hydrazide and amide malonic acid with 3-acyl (3-ethoxycarbonyl, 3-cyano)coumarins.

M. P. Nemeryuk, V. D. Dimitrova, O. S. Anisimova^a, A. L. Sedov^a, N. P. Solov'eva^a; V. F. Traven

Department of Organic Chemistry, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047, Russia
^aCenter for Drug Chemistry, Moscow, 119815, Russia