

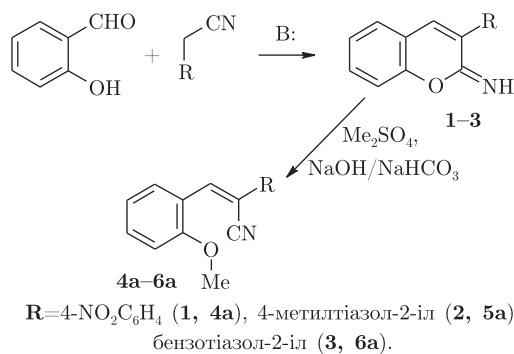
О. В. Шабликіна, В. В. Іщенко,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Взаємодія 3-арил(гетарил)-2-імінокумаринів з алкілюючими агентами

Досліджено взаємодію 3-(4-нітрофеніл)- та 3-(2-тіазоліл)-2-імінокумаринів з алкілюючими агентами. Показано, що незалежно від умов проведення реакції відбувається розкриття піранового циклу та алкілювання фенольного гідроксилу. Запропоновано зручний метод отримання 2-арил(гетарил)-3-(2-алкоксифеніл)акрилонітрилів з алкоксильними замісниками різної природи.

Як відомо, різноманітні похідні, особливо гетероциклічні, кумаринів та 2-імінокумаринів, виявляють як цінні спектральні властивості, так і високу різнопланову біологічну активність [1]. Їх взаємодія з нітрогеновмісними нуклеофілами дозволила отримати різноманітні гетероциклічні системи і зробила перспективним застосування 2-імінокумаринів в органічному синтезі. Слід відзначити, що такі реакції можуть проходити або як рециклізації [2], або зі збереженням піранового циклу [3]. Також без розкриття циклу відбувається N-ацилювання 2-імінокумаринів ангідридами і хлорангідридами кислот [4]. Реакції алкілювання імінокумаринів досліджено значно менше і зовсім не вивчалася взаємодія їх гетероциклічних аналогів з алкілюючими агентами. Саме тому нами досліджено можливість і напрям взаємодії 2-імінокумаринів з ароматичним і/або гетероциклічним замісниками у 3-му положенні з алкілюючими агентами за різних умов.

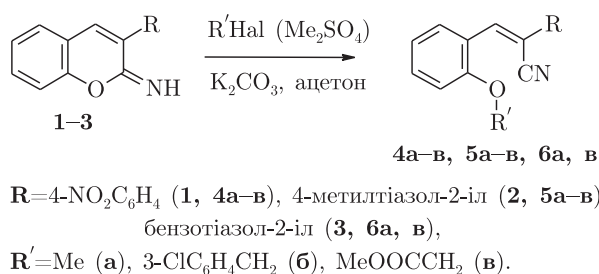
Обрані нами сполуки **1–3** синтезували за класичним, характерним для цього класу сполук, методом, а саме взаємодією відповідних арил(гетарил)ацетонітрилів з похідними саліцилових альдегідів [5]:



Як відомо з літератури, реакція 7-діетиламіно-3-ціано-2-імінокумарина з диметил- й діетилсульфатом у водно-спиртовому середовищі може проходити як зі збереженням циклу N-алкілювання, так і з розкриттям O-алкілювання [6]. У першому випадку, як основа в реакції алкілювання використаний карбонат натрію, в другому — більш сильна основа, гідроксид натрію.

Ми показали, що незалежно від застосованої основи при обробці 2-імінокумаринів **1–3** диметилсульфатом в водному або водно-спиртовому середовищі, а також у водному діоксані, реакція проходить з розкриттям циклу і відбувається O-алкілювання з утворенням 2-R-3-(2-метоксифеніл)-акрилонітрилів **4a–6a**. Про це однозначно свідчить наявність в ІЧ-спектрах смуги поглинання C≡N-зв'язку та зникнення смуги поглинання зв'язку C=N, порівняно зі спектром вихідного імінокумарину (табл. 1).

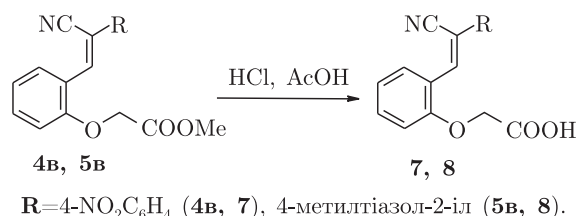
Навіть при проведенні реакції в більш м'яких умовах: в абсолютному ацетоні в присутності поташу як основи алкілювання супроводжується розкриттям циклу. Вочевидь, сильний електрооакцепторний нітрофенільний або тіазольний замісник сприяє розкриттю циклу, навіть під дією досить слабких основ. Однак безсумнівними перевагами проведення реакції у вказаних умовах є збільшення виходу та чистоти продукту, зменшення часу проходження реакції (у більшості випадків він становить 1–1,5 год), а також можливість застосування різноманітних алкілюючих агентів. Так, крім похідних **4a–6a**, були синтезовані акрилонітрили **4a–в, 5a–в, 6a, в**. Швидкість та вихід цієї реакції залежать більшою мірою від активності алкілюючого агента, тобто зменшуються у випадку 3-хлорбензилхлориду порівняно з більш реакційноздатними диметилсульфатом та метилбромацетатом:



Заміщені акрилонітрили типу **4–6** можуть бути отримані й іншими методами, наприклад, конденсацією 2-алкоксибензальдегідів з метиленактивними ацетонітрилами. Але алкілювання доступних 2-імінокумаринів, особливо деякими менш активними реагентами, наприклад, бензилхлоридами, відбувається швидше та зі значно більшим виходом, ніж синтез 2-алкоксибензальдегідів алкілюванням саліцилових альдегідів.

У табл. 1 наведено ¹H ЯМР та ІЧ-спектри вихідних речовин та отриманих продуктів; дані ІЧ спектроскопії свідчать на користь нециклічної будови речовин **4a–в, 5a–в, 6a, в**.

Здійснити гідроліз стійкої до дії нуклеофілів нітрильної групи у сполуках **4a–в, 5a–в, 6a, в** у лужному середовищі не вдалося. Тривала обробка водним розчином гідроксиду натрію призводить лише до деструкції речовини. Але естерна група сполук **4в, 5в** може бути селективно перетворена на вільну карбоксигрупу в умовах кислотного гідролізу:



Збереження CN-групи підтверджене як даними ІЧ спектроскопії (див. табл. 1), так і даними елементного аналізу (табл. 2).

Таблиця 1. Спектральні характеристики сполук 1–7

| Сполука | Дані спектрів ^1H ЯМР, м. ч., J , Гц (розчинник – DMSO- D_6) | | | | | | Частота поглинання груп $\text{C}=\text{N}$ $\text{C}\equiv\text{N}$ та $\text{C}=\text{O}$ у спектрах ГЧ, см^{-1} , КВг | |
|-----------|--|--|----------------|----------------|----------------|--|---|---|
| | Н-4 2-імінокумаринів 1–3 / Н-3 акрилонітрилів 4–8 (с) | Протони бензенового циклу 2-імінокумаринів 1–3 / феноленового фрагмента акрилонітрилів 4–8, $J = 8$ Гц | | | | Протони залишків 4-нітрофеніл, 4-метилгіазол-2-іл та бензотгіазол-2-іл | | Протони NH імінокумаринів 1–3 / 2-алкоксильного замісника акрилонітрилів 4–8 |
| | | Н-5 / Н-6' (д) | Н-6 / Н-5' (т) | Н-7 / Н-4' (т) | Н-8 / Н-3' (д) | | | |
| 1 | 8,17 | 7,55 | 7,16 | 7,41 | 7,12 | 8,01 (2H, уш. д, J 6,5, Н-2, Н-6), 8,24 (2H, д, J 8, Н-3, Н-5) | 7,66 (1H, уш. с) | 1655 ($\text{C}=\text{N}$) |
| 2 | 8,58 | 7,66 | 7,18 | 7,44 | 7,20 | 2,5 (3H, с, CH_3), 7,2 (1H, с, Н-5) | 8,43 (1H, уш. с) | 1661 ($\text{C}=\text{N}$) |
| 3 | 8,75 | 7,76 | 7,23 | 7,41 | 7,22 | 7,52 (2H, м, Н-5, Н-6), 8,03 (2H, д, J 8, Н-4, Н-7) | 8,72 (1H, уш. с) | 1665 ($\text{C}=\text{N}$) |
| 4a | 8,21 | 8,03 | 7,09 | 7,51 | 7,13 | 7,96 (2H, д, J 8, Н-2, Н-6), 8,31 (2H, д, J 8, Н-3, Н-5) | 3,91 (3H, с, CH_3), | 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$) |
| 4б | 8,32 | 8,08 | 7,14 | 7,51 | 7,19 | 7,97 (2H, д, J 8,5, Н-2, Н-6), 8,38 (2H, д, J 8,5, Н-3, Н-5) | 5,27 (2H, с, CH_2), 7,36 (1H, уш. д, J 8,5, Н-6), 7,38–7,44 (2H, м, Н-4, Н-5), 7,54 (1H, уш. с, Н-2) | 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$) |
| 4в | 8,37 | 8,12 | 7,18 | 7,52 | 7,10 | 7,99 (2H, д, J 8,5, Н-2, Н-6), 8,36 (2H, д, J 8,5, Н-3, Н-5) | 3,79 (3H, с, CH_3), 4,92 (2H, с, CH_2) | 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1764 ($\text{C}=\text{O}$) |
| 5a | 8,39 | 8,08 | 7,10 | 7,53 | 7,12 | 2,5 (3H, с, CH_3), 7,31 (1H, с, Н-5) | 3,93 (3H, с, CH_3), | 2213 ($\text{C}\equiv\text{N}$) |
| 5б | 8,51 | 8,13 | 7,12 | 7,49 | 7,19 | 2,46 (3H, с, CH_3), 7,29 (1H, с, Н-5) | 5,26 (2H, с, CH_2), 7,33 (1H, м, Н-6), 7,33–7,42 (2H, м, Н-4, Н-5), 7,53 (1H, уш. с, Н-2) | 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$) |
| 5в | 8,47 | 8,12 | 7,13 | 7,48 | 7,05 | 2,46 (3H, с, CH_3), 7,31 (1H, с, Н-5) | 3,75 (3H, с, CH_3), 4,92 (2H, с, CH_2) | 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1747 ($\text{C}=\text{O}$) |
| 6a | 8,58 | 8,19 | 7,12 | 7,46 | 7,15 | 7,58 (2H, м, Н-5, Н-6), 8,05 (2H, д, J 8,5, Н-4, Н-7) | 3,97 (3H, с, CH_3) | 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$) |
| 6в | 8,68 | 8,24 | 7,19 | 7,49 | 7,13 | 7,57 (2H, м, Н-5, Н-6), 8,08 (2H, м, Н-4, Н-7) | 3,77 (3H, с, CH_3), 4,96 (2H, с, CH_2) | 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1745 ($\text{C}=\text{O}$) |
| 7 | 8,35 | 8,08 | 7,13 | 7,50 | 7,06 | 8,05 (2H, д, J 8,5, Н-3, Н-5), 7,97 (2H, д, J 8,5, Н-2, Н-6) | 4,76 (2H, с, CH_2), 13,04 (1H, уш. с, COOH) | 3192 ($\text{O}-\text{H}$), 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1755, 1735 ($\text{C}=\text{O}$) |
| 8 | 8,48 | 8,12 | 7,12 | 7,48 | 7,03 | 2,5 (3H, с, CH_3), 7,30 (1H, с, Н-5) | 4,80 (2H, с, CH_2), 12,95 (1H, уш. с, COOH) | 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1716 ($\text{C}=\text{O}$) |

Таблиця 2. Характеристики синтезованих сполук 4–8

| Сполука | Брутто-формула | Елементний склад, знайдено / розраховано, % | | | | | Т. пл., °С | Вихід, % |
|-----------|---|--|-------------|-------------|---------------|---------------|------------|----------|
| | | C | H | Hal | N | S | | |
| 4a | C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ | 68,88 / 68,57 | 4,43 / 4,32 | — | 10,17 / 9,99 | — | 192–193 | 86 |
| 4б | C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ | 67,93 / 67,61 | 4,11 / 3,87 | 9,15 / 9,07 | 7,45 / 7,17 | — | 141–142 | 92 |
| 4в | C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₅ | 64,15 / 63,90 | 4,37 / 4,17 | — | 8,55 / 8,28 | — | 165–166 | 89 |
| 5a | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS | 65,33 / 65,06 | 4,97 / 4,72 | — | 10,99 / 10,93 | 12,27 / 12,51 | 95–96 | 85 |
| 5б | C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ OS | 65,74 / 65,48 | 4,33 / 4,12 | 9,75 / 9,66 | 7,87 / 7,64 | 8,56 / 8,74 | 121–122 | 63 |
| 5в | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 61,32 / 61,13 | 4,63 / 4,49 | — | 9,04 / 8,91 | 10,07 / 10,20 | 227–228 | 71 |
| 6a | C ₁₇ H ₁₂ N ₂ OS | 69,96 / 69,84 | 4,35 / 4,14 | — | 9,78 / 9,58 | 10,86 / 10,97 | 96–97 | 72 |
| 6в | C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 65,37 / 65,13 | 4,21 / 4,03 | — | 8,13 / 7,99 | 9,02 / 9,15 | 146–147 | 65 |
| 7 | C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₅ | 63,05 / 62,96 | 3,98 / 3,73 | — | 8,91 / 8,64 | — | 203–204 | 78 |
| 8 | C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S | 60,12 / 59,99 | 4,22 / 4,03 | — | 9,48 / 9,33 | 10,53 / 10,68 | 171–172 | 74 |

Цікаво, що при перетворенні тiazолілімінокумаринів **2**, **3** на акрилонітрили **5a–в**, **6a**, **в** інтенсивне жовте забарвлення зберігається, але зникає флуоресценція. А утворення сполуки **8** при кислотному гідролізі сполуки **5в** знову призводить до розгорання флуоресценції. Це можна пояснити виникненням, внаслідок протонування в кислому середовищі, іонізованого атома нітрогену в тiazольному гетероциклі, який виконує роль ауксохромної групи в хромофорі. Ця група полегшує зміщення електронної густини при взаємодії з квантами світла, що призводить до зростання флуоресцентної здатності сполуки **8** порівняно з **5в**. Це підтверджується тим, що при подібному перетворення сполуки **4в** на **7** флуоресценція не виникає, оскільки в хромофорі, на відміну від сполуки **8**, не з'являється ауксохромний атом нітрогену.

Таким чином, нами показано, що взаємодія 3-арил(гетарил)-2-імінокумаринів з алкілюючими агентами навіть у м'яких умовах проходить лише як О-алкілювання з розкриттям циклу імінокумарину; а також запропонована зручна методика синтезу 2-арил(гетарил)-3-(2-алкоксифеніл)акрилонітрилів, яка дозволяє варіювати в досить широких межах як гетероароматичний, так і О-алкільний замісники.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою отриманих продуктів здійснювався методом ТШХ. Спектри ¹Н ЯМР виміряні на приладі Varian Mercury 400, спектри ГЧ — на спектрометрі PerKin Elmer VX II. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу Vario Micro Cube, відповідають розрахованим.

Загальна методика синтезу 2-імінокумаринів 1–3. До розчину саліцилового альдегіду (0,05 моль, 5,33 мл) та 0,05 моль відповідного арил(гетарил)ацетонітрилу у 30 мл ізопропилового спирту додавали піперидин (0,2 еквівалента для 4-нітрофенілацетонітрилу і каталітичну кількість у випадку тiazольних похідних) та нагрівали на водяній бані впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, осад імінокумарину відфільтровували та промивали спиртом.

Загальна методика синтезу 2-R-3-(2-алкоксифеніл)акрилонітрилів 4a–в, 5a–в, 6a, в. Суспензію 3 ммоль 2-імінокумарину **1–3**, 4 ммоль алкілюючого агента та 6 ммоль поташу в 30 мл ацетону кип'ятили при перемішуванні 1–2 год (контроль ТШХ). Реакційну суміш охолоджували, виливали у 100 мл води, відфільтровували осад та перекристалізували із ізопропилового спирту або суміші ізопропиловий спирт — диметилформамід.

Синтез 2-(4-нітрофеніл)-3-(2-карбоксиметоксифеніл)акрилонітрилу 7 та 2-(4-метилтiazол-2-іл)-3-(2-карбоксиметоксифеніл)акрилонітрилу 8. Кип'ятили у суміші 1 мл льодяної оцтової кислоти та 1 мл концентрованої соляної кислоти 0,5 г речовини **4в** або **5в** 3–4 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад. Отримана речовина є спектрально чистою.

1. Асимов М. М., Гавриленко В. И., Козма Л. и др. Фотофизические и фотохимические свойства кумариновых бифлуорофорных молекул // Журн. прикл. спектроскопии. – 1990. – **53**, № 2. – С. 201–207.
2. Коваленко С. М., Зубков В. А., Черных В. П. и др. Рециклизация 2-имино-2H-1-бензопиранов под действием нуклеофильных реагентов. 1. Новый подход к синтезу 3-(1,3,4-оксади-, тиади- и тiazол-лил-2)кумаринов // Химия гетероцикл. соединений. – 1996. – № 2. – С. 186–192.
3. Borisov A. V., Gorobets N. Yu., Yermolayev S. A. et al. One-pot Microwave-Assisted Synthesis of a Benzol[2,3-c]pyrazol-3(2H)-one Library // J. Combin. Chem. – 2007. – **9**, No 6. – P. 909–911.
4. Глоzman Ш. М., Жмуренко Л. А., Загоревский В. А. Синтез и химические превращения производных 2-аминохромона // Химико-фармацевт. журн. – 1971. – **5**, № 3. – С. 17–21.

5. Czerney P., Hartmann H. Zur Darstellung von 3-Cyanocumarinen // J. für Praktische Chem. – 1981. – **323**, Н. 4. – S. 691–693.
6. Ткач И. И., Резниченко А. В., Лукьянец Е. А. Взаимодействие 4-диэтиламиномалонового альдегида с малонитрилом // Химия гетероцикл. соединений. – 1992. – № 8. – С. 1043–1052.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 19.01.2011

O. V. Shablykina, V. V. Ishchenko,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **V. P. Khilya**

Interaction of 3-aryl(hetaryl)-2-iminocoumarins with alkylation agents

The interaction between 3-(4-nitrophenyl)-, 3-(2-thiazolyl)-2-iminocoumarins and the agents of alkylation is investigated. It is shown that the opening of a pyrane cycle and the phenolic hydroxyl alkylation occur in this reaction. A convenient method of derivation of 2-aryl(hetaryl)-3-(2-alkoxyphenyl)acrylonitriles with different alkoxy substituents is offered.