УДК 547.859

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИМИНОКУМАРИНА С УКСУСНЫМ АНГИДРИДОМ

© 2002 Н.Ю.Горобец, С.А.Ермолаев, А.В.Силин, В.М.Никитченко

Изучены реакции 2-иминокумаринов с уксусным ангидридом. Показано, что незамещенные по 2-иминогруппе производные образуют соответствующие 2-ацетилиминокумарины, причем 7-гидроксипроизводное региоселективно ацетилируется по гидроксигруппе. Замещенные по 2-иминогруппе 2-иминокумарин-3-карбоксамиды ацетилируються по амидной группе. 6-Метокси-2-[(4-бромфенил)гидразоно]кумарин-3-карбоксамид при ацетилировании дезаминируется в 2,3-дигидробензопирано[2,3-c]пиразол-3-он. Рассмотрены механизмы реакций и влияние заместителей.

В последние годы большое количество работ посвящено взаимодействию производных 2-иминокумарина с различными нуклеофильными [1-4] и бинуклеофильными [5,6] реагентами. В то же время, в литературе практически отсутствуют работы, посвященные целенаправленному изучению реакций этих соединений с такими электрофильными реагентами, как ангидриды или хлорангидриды карбоновых кислот. Некоторую информацию о таких реакциях можно найти в литературе [2,7,8]. Целью данного исследования является систематическое изучение взаимодействия замещенных 2-иминокумарина с удобным и распространенным электрофильным реагентом — уксусным ангидридом (Ac_2O).

В качестве объектов исследования были выбраны 2-иминокумарины содержащие заместитель в третьем положении, получаемые по реакции Кневенагеля и 2-арилиминокумарины, получаемые путем конденсации соответствующих 2-иминокумаринов с ароматическими аминами [4].

Ранее [9] было показано, что взаимодействие 2-иминокумарин-3-карбоксамида (1a) и 2-иминокумарин-3-фенилкарбоксамида (2a) с Ac_2O в уксусной кислоте приводит к продуктам ацетилирования по 2-иминогруппе 3a и 4a соответственно (схема 1, таблица 1). Нагревание продукта 3a в Ac_2O в присутствии 57 % хлорной кислоты приводит к соединению 5a:

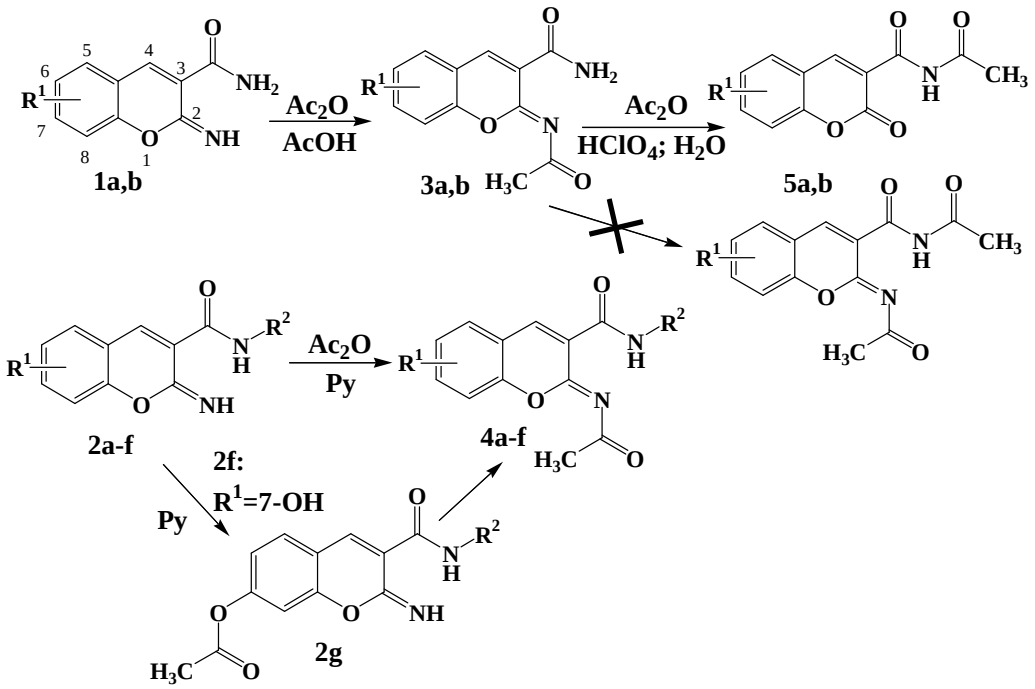


Схема 1.

Используя в качестве реакционной среды Ac_2O или его смесь с пиридином, мы синтезировали пять новых 2-ацетилиминокумарин-3-(гет)арилкарбоксамида 4b-f (схема 1, таблица 1), а также описанное соединение 4a, однако индивидуальность продуктов ацетилирования 3a (получен по методике из [9]) и 3b (получен по аналогичной методике) нам не удалось подтвердить. Тем не менее, нагревание продукта 3a в Ac_2O в присутствии 57 % хлорной кислоты (метод A) все-таки приводило к соединению 5a. Нам представлялось интересным получить диацетилированные 2-иминокумарин-3-карбоксамиды. Для этого продукты 3a и 3b кипятили в чистом Ac_2O в течение 3 часов, однако и в этих условиях удалось выделить только соединения 5a и 5b, соответственно (схема 1, таблица 1, метод B).

Таблица 1. Характеристики соединений 4a-f, 5a,b и 2g

№	R^1	R^2	Брутто-формула	$N^{найд.}$,% / $N^{выч.}$,%	Тпл.,°C	ИК $\tilde{\nu}$, см$^{-1}$	Выход,%
4a	H	Ph	$C_{18}H_{14}N_2O_3$	–	220-222	–	91
4b	6-Br	p-$MeOC_6H_4$	$C_{19}H_{15}BrN_2O_4$	6.59 / 6.75	223-225	1568, 1596; 1640; 1680, 1776; 2836; 2932; 3056	77
4c	6-OMe	p-MeC_6H_4	$C_{20}H_{18}N_2O_4$	7.94 / 8.00	191-193	1576, 1608; 1648; 1680, 1716; 2960; 3064	70
4d	7-Net_2	p-MeC_6H_4	$C_{23}H_{25}N_3O_3$	10.61 / 10.73	216-218	1580, 1600; 1648, 1716, 1668; 2976, 2924; 3060; 3224	96
4e	7-Net_2	Тиазолил-2	$C_{19}H_{20}N_4O_3S$	14.31 / 14.57	248-250	1515, 1590; 1610; 1660; 1730; 2925, 2970	67
4f	7-OCOMe	p-ClC_6H_4	$C_{20}H_{15}ClN_2O_5$	6.75 / 7.02	235	1540, 1600; 1650; 1680, 1720, 1770, 3070; 3200	86
5a	H	–	$C_{12}H_9NO_4$	–	205	–	метод A: 90 метод B: 54 метод C: 45
5b	6-OMe	–	$C_{13}H_{11}NO_5$	5.22 / 5.36	201	1492, 1574; 1616; 1680, 1700, 1735; 2975, 3073; 3251	метод B: 94
2g	7-OCOMe	p-ClC_6H_4	$C_{18}H_{13}ClN_2O_4$	7.55 / 7.85	210	1560, 1596; 1620; 1692, 1776; 3476	45

При наличии в молекуле 2-иминокумарина дополнительного нуклеофильного центра – гидроксильной группы, сопряженной с иминогруппой, как это имеет место в 7-окси-2-иминокумарине 2f (R^1=7-OH, R^2=p-ClC_6H_4), нам интересно было выяснить региоселективность взаимодействия с Ac_2O. При нагревании соединения 2f в среде Ac_2O до кипения с высоким выходом образуется продукт диацетилирования 4f (схема 1). С целью получения продукта моноацетилирования к раствору соединения 2f в пиридине при комнатной температуре был добавлен полуторный избыток Ac_2O. Спектр ПМР полученного продукта в среде дейтерохлороформа свидетельствует об образовании чистого моноацетилированного производного (рисунок 1a). В тоже время, в спектре ПМР раствора этого же продукта в ДМСО-D_6 наблюдаются как минимум четыре набора сигналов (рисунок 1b,c), один из которых аналогичен спектру, записанному в среде дейтерохлороформа. Эти наборы сигналов соответствуют циклической и дециклизованным формам исследуемого соединения в ДМСО-D_6. Такое поведение 2-иминокумарин-3-карбоксамидов, незамещенных в имино и амидной группах, было подробно рассмотрено в литературе [10]. Таким образом, способность полученного соединения претерпевать дециклизацию в среде ДМСО-D_6

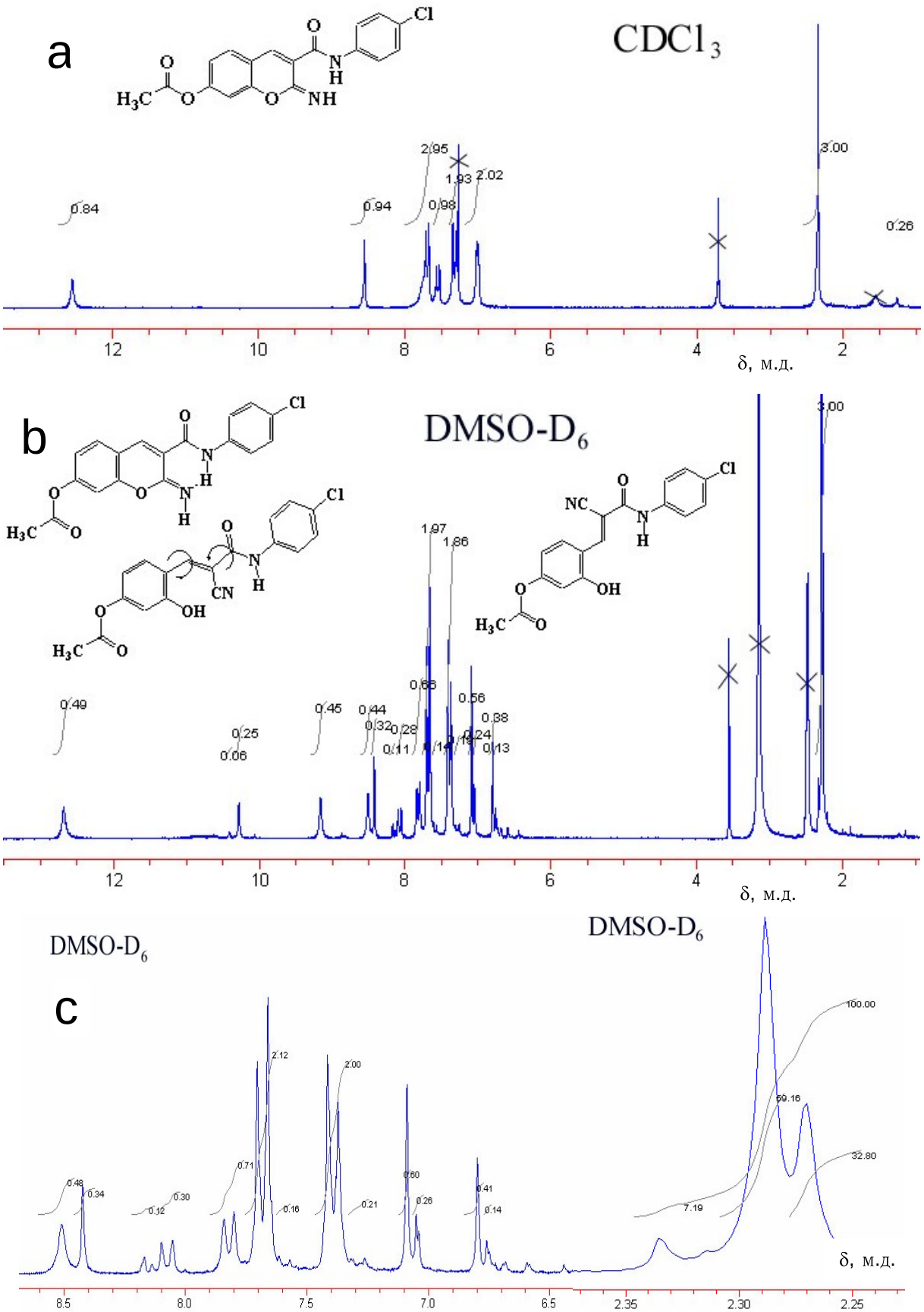


Рис.1. Спектры ПМР соединения 2g: a – в среде дейтерохлороформа присутствует только циклический изомер; b – в среде ДМСО-D_6 присутствует как минимум 4 изомера; c - фрагменты спектра в среде ДМСО-D_6, демонстрирующие наличие как минимум 4 наборов сигналов.

свидетельствует о том, что ацетилирование проходит региоселективно — по гидроксильной группе, с образованием продукта 2g. Тот факт, что в спектре ПМР соединения 2g в среде ДМСО-D_6 проявляются более чем три набора сигналов, принадлежащих к описанным в работе [10] изомерам 2-иминокумарин-3-карбоксамидов, по-видимому, объясняется появлением новых ротамеров, что обусловлено наличием заместителя R^2 в амидной группе.

Производные 3-гетарил-2-иминокумаринов (6a-c, 8) легко взаимодействуют с Ac_2O, образуя 3-гетарил-2-ацетилиминокумарины (7a-c, 9, таблица 2):

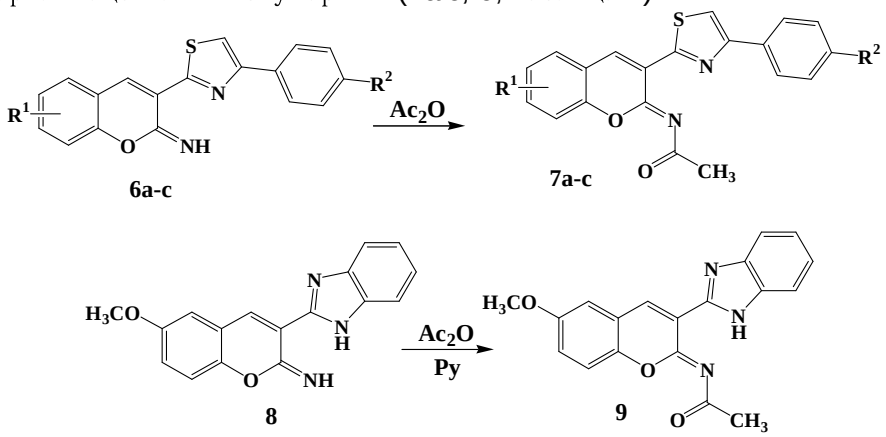


Схема 2.

В случае 7-гидроксипроизводного 6c был получен 7-ацетокси-2-ацетилиминокумарин 7c.

Таблица 2. Характеристики соединений 7a-c и 9

№	R^1	R^2	Брутто-формула	$N^{найд.}$,% / $N^{выч.}$,%	$T_{пл}$,°C	ИК $\tilde{\nu}$, см$^{-1}$	Выход,%
7a	H	Me	$C_{21}H_{16}N_2O_2S$	7.61 / 7.77	200-201	1564; 1600, 1652; 1716; 3072	64
7b	7-NEt_2	NO_2	$C_{24}H_{22}N_4O_4S$	12.11 / 12.11	235	1585; 1610, 1657; 1707; 2960, 2940	91
7c	7-OCOMe	Cl	$C_{22}H_{15}ClN_2O_4S$	6.39 / 6.38	245	1564; 1612, 1656; 1716, 1764; 2932, 3052	82
9	6-OMe	–	$C_{19}H_{15}N_3O_3$	12.51 / 12.61	205-210	1576; 1608, 1648; 1712; 2836, 3000, 3064; 3328	45

Введение в иминогруппу арильного заместителя полностью исключает электрофильную атаку молекулы Ac_2O на иминогруппу, при наличии в молекуле производного 2-иминокумарина другого нуклеофильного центра в результате чего ацетилирование проходит по этому центру (таблица 3):

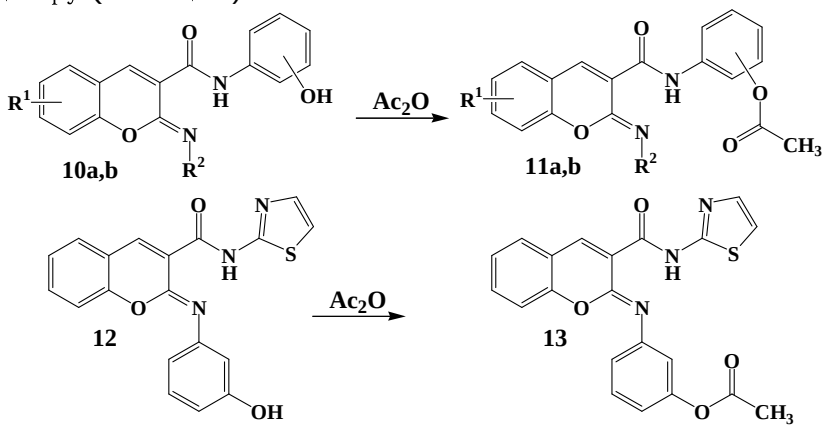


Схема 3.

Таблица 3. Характеристики соединений 11a,b и 13

№	R^1	R^2	Положение OCOMe	Брутто-формула	$N^{найд.}$,% / $N^{выч.}$,%	Тпл.,°C	ИК $\tilde{\nu}$, см$^{-1}$	Выход,%
11a	6-MeO	p-MeC_6H_4	o-OCOMe	$C_{26}H_{22}N_2O_5$	6.24 / 6.33	187-189	1571, 1602; 1634; 1677, 1775; 2963	81
11b	6,8-ди-Br	p-$MeOC_6H_4$	m-OCOMe	$C_{25}H_{18}Br_2N_2O_5$	4.66 / 4.78	200	1551,1599; 1638; 1680,1755; 2930	58
13	–	–	–	$C_{21}H_{15}N_3O_4S$	10.57 / 10.36	190	1548,1592; 1668; 1764; 3096, 3116	70

В случае 2-арилиминокумарин-3-карбоксамидов (14a-f), ацетилирование идет по амидной группе при отсутствии в ней заместителей (таблица 4):

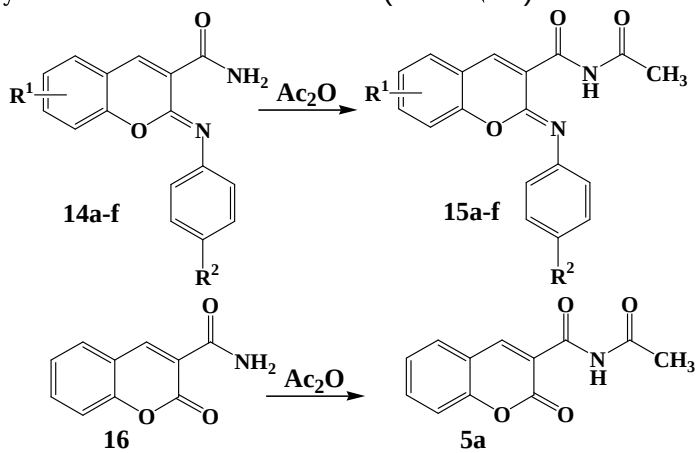


Схема 4.

Таблица 4. Характеристики соединений 15a-g

№	R^1	R^2	Брутто-формула	$N^{найд.}$,% / $N^{выч.}$, %	Тпл.,°C	ИК $\tilde{\nu}$, см$^{-1}$	Выход, %
15a	H	NO_2	$C_{18}H_{13}N_3O_5$	11.85 / 11.96	245-250	1565, 1589; 1605; 1645, 1769; 2978, 3063	61
15b	H	COOCOMe	$C_{21}H_{16}N_2O_6$	7.30 / 7.14	250	1512, 1592; 1652, 1700, 1804; 2996, 3084	65
15c	H	H	$C_{18}H_{14}N_2O_3$	9.04 / 9.15	200	1568, 1592; 1608; 1652, 1700; 2988, 3088; 3436	67
15d	H	OMe	$C_{19}H_{16}N_2O_4$	8.40 / 8.33	215-220	1568, 1596; 1608; 1640, 1684; 2836, 2932, 3064	85
15e	H	NMe_2	$C_{20}H_{19}N_3O_3$	11.92 / 12.03	230-235	1548, 1596; 1608; 1640; 2856, 3056; 3432	66
15f	6-OMe	OMe	$C_{20}H_{18}N_2O_5$	756 / 7,65	210-215	1516, 1572; 1604; 1640, 1688; 2844, 3076; 3484	69
15g	H	2,4,6-три-Me	$C_{21}H_{20}N_2O_3$	8.14 / 8.04	140	1523, 1565; 1602; 1648, 1694; 2855, 2907	65

Один из таких продуктов описан ранее в работе [11], авторов которой интересовали особенности кристаллической структуры этого вещества, и они не обсуждали саму реакцию. Ацетилирование амидной группы этих соединений проходит удивительно легко. Для полного завершения реакции, в зависимости от заместителя R^2, необходимо всего лишь от 20 минут (в случае соединения 14e, R^2=NMe_2) до 1.5 часа (в случае соединения 14a, R^2=NO_2) кипячения в Ac_2O в присутствии каталитических количеств ДМФА. В то же время при переходе к кумаринкарбоксамиду 16 в тех же условиях продолжительность реакции приходится увеличивать до 48 часов (схема 4, таблица 1, метод C). Повышенная нуклеофильность амидной группы, по-видимому, объясняется особым влиянием внутримолекулярной водородной связи в исходных 2-арилиминокумарин-3-карбоксамидах 14a-f. При образовании водородной связи между протоном амидной группы и атомом азота иминогруппы повышается электронная плотность на атоме азота амидной группы и, соответственно, нуклеофильность по отношению к Ac_2O. При этом при переходе к более электронодонорным заместителям R^2 увеличивается прочность водородной связи, электронная плотность на атоме азота амидной группы и скорость реакции ацетилирования.

Для изучения влияния природы заместителя R^2 на прочность водородной связи мы проанализировали спектры ПМР исходных 2-арилиминокумарин-3-карбоксамидов 14a-e (рисунок 2). При переходе от акцепторных заместителей к донорным сигнал водорода амидной группы, связанного водородной связью (H^a), существенно смещается в слабые поля (от 8.83 м.д. для соединения 14a, R^2=NO_2 до 9.45 м.д. для соединения 14e, R^2=NMe_2, таблица 5), что свидетельствует об увеличении прочности водородной связи. Заметно, что положение сигнала протона амидной группы, не связанного водородной связью (H^b), также подвержено влиянию электронной природы заместителя R^2 и изменяется от 7.76 м.д. до 7.65 м.д. для соединений 14a и 14e соответственно. Этот факт также согласуется с тем, что введение донорных заместителей в арилиминогруппу повышает электронную плотность на атоме азота амидной группы. Необходимо отметить, что изменение электронной природы заместителя R^2 приводит к значительным изменениям положения сигналов протонов иминокумаринового гетероцикла, что хорошо иллюстрируется на примере сигнала протона четвертого положения 2-иминокумарина (изменение от 8.55 м.д. для соединения 14a с R^2=NO_2 до 8.34 м.д. для соединения 14e с R^2=NMe_2). Величины химических сдвигов сигналов протонов H^a, H^b, C-H четвертого положения 2-иминокумарина, а также разности химических сдвигов протонов H^a и H^b хорошо коррелируют с константами Гаммета σ [12] заместителей R^2 (рисунок 3). Разность химических сдвигов сигналов протонов H^a и H^b служит индикатором химической неэквивалентности этих протонов, вызванной образованием водородной связи, и, по-видимому, может являться удобной оценочной характеристикой прочности внутримолекулярной водородной связи в подобных соединениях. Тот факт, что заместитель в 2-арилиминогруппе оказывает влияние не только на прочность водородной связи, но и на распределение электронной плотности в 2-иминокумариновом фрагменте молекулы, свидетельствует о том, что арильный радикал повернут относительно плоскости 2-иминокумарина на некоторый угол, при котором сохраняется возможность как взаимодействия π-системы арильного радикала с n-орбиталью азота 2-иминогруппы, так и сопряжения между арильным и 2-иминокумариновым фрагментами, как это имеет место у большинства азометинов [13]. Высокие значения коэффициентов корреляций r (рисунок 3) говорят о том, что этот угол либо не изменяется с изменением природы заместителя R^2, либо изменяется таким образом, что линейный характер зависимостей $\delta(\sigma)$ и $\Delta\delta(\sigma)$ сохраняется. При замене азота 2-иминогруппы на кислород, в случае кумаринкарбоксамида 16, положения сигналов протонов амидной группы различаются слабо (разность составляет лишь 0.27 м.д., таблица 5), что свидетельствует об образовании слабой внутримолекулярной водородной связи и объясняет низкую реакционную способность этих соединений в реакции с Ac_2O.

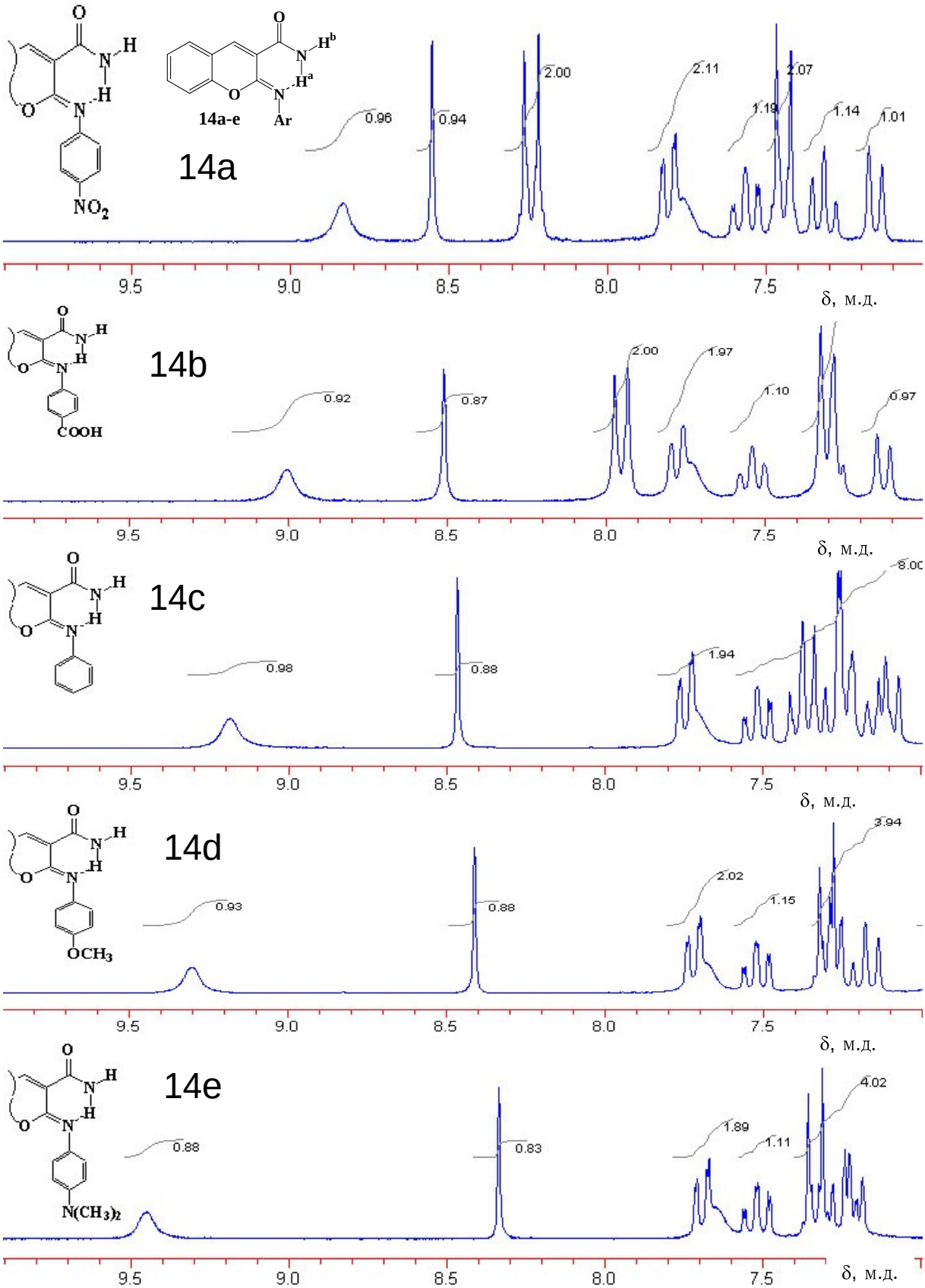


Рис.2. Фрагменты спектров ПМР соединений **14a-e**, содержащие сигналы протонов H^a, H^b и С-Н четвертого положения иминокумарина.

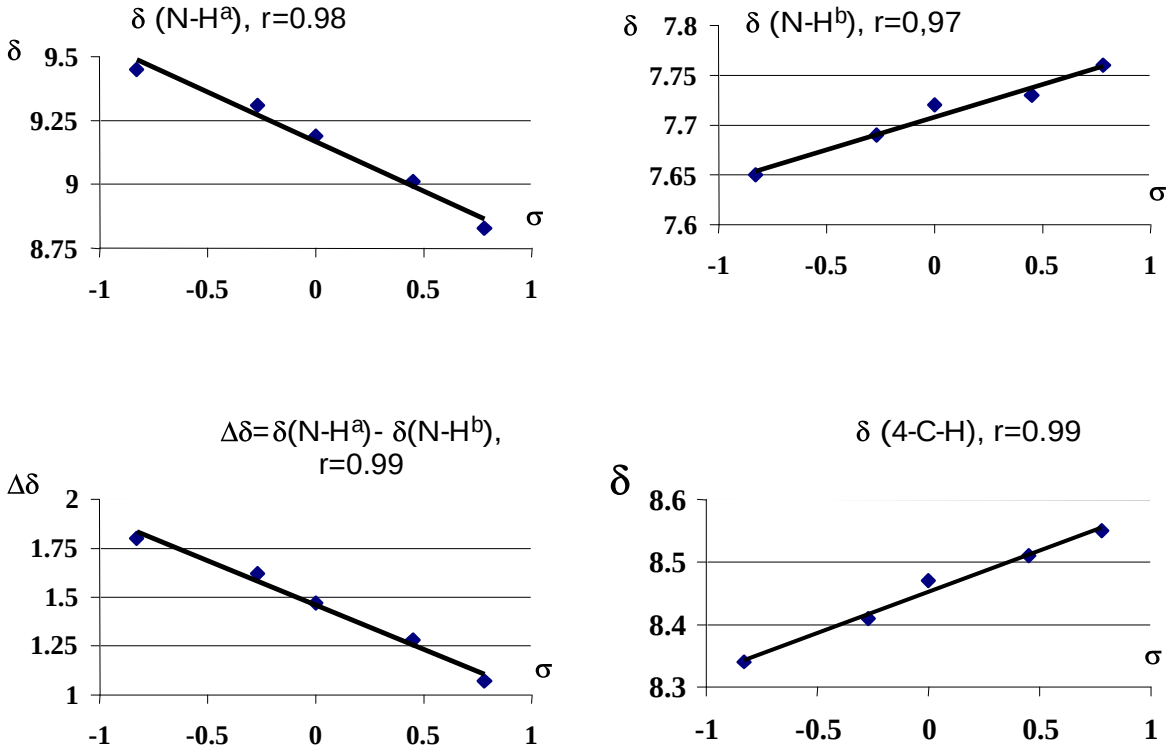
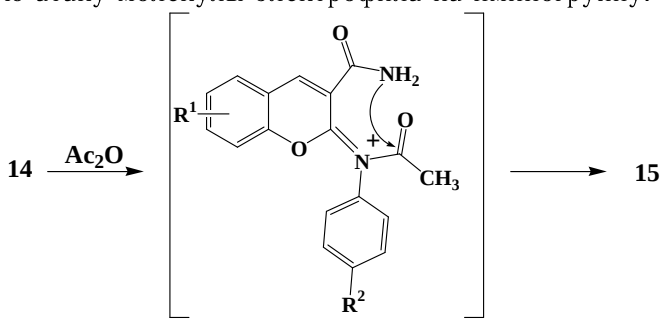


Рис.3. Корреляционные зависимости химических сдвигов сигналов протонов N-H^a, N-H^b, разности этих величин - Δδ, и протона С-Н четвертого положения иминокумарина для соединений **14a-e** от констант Гаммета заместителей R^2 и соответствующие коэффициенты корреляции (r).

Таблица 5. Обсуждаемые сигналы в спектрах ПМР соединений 14a-e, 16, 18

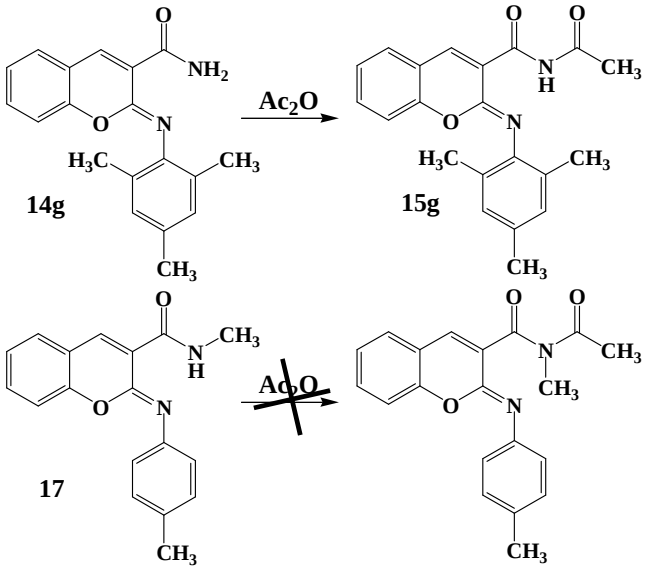
№	R^2	σ	δ (N-H$^{a\cdots}$N), м.д.	δ (N-H^b), м.д.	Δδ=δ(N-H^a)-δ(N-H^b), м.д.	4-C-H
14a	NO_2	0.78	8.83	7.76	1.07	8.55
14b	COOH	0.45	9.01	7.73	1.28	8.51
14c	H	0	9.19	7.72	1.47	8.47
14d	OMe	−0.27	9.31	7.69	1.62	8.41
14e	NMe_2	−0.83	9.45	7.65	1.80	8.34
16	–	–	7.99	7.72	0.27	8.82
18	–	–	8.42	7.68	0.74	7.78

В тоже время нельзя не отметить возможности реализации альтернативного пути активации амидной группы 2-арилиминокумарин-3-карбоксамидов в реакции ацетилирования через первоначальную атаку молекулы электрофила на иминогруппу:



С этой позиции характер влияния заместителя R^2 на реакционную способность также легко объяснить.

Для выяснения вопроса о том, какой из путей активации амидной группы реализуется, мы провели ацетилирование 2-(2,4,6-триметилфенил)иминокумарин-3-карбоксамида 14g, в котором первоначальная атака на иминогруппу затруднена, и (4-метилфенил)иминокумарин-3-метилкарбоксамида 17, в котором метильная группа в амидной группе должна препятствовать первоначальной атаке молекулы Ac_2O на амидную группу, а замещение одного из атомов водорода – затруднять уход протона из переходного состояния:



В то время как ацетилирование соединения 14g полностью завершается за 1 час кипячения в Ac_2O в присутствии каталитических количеств ДМФА (образуется продукт 15, таблица 4), соединение 17 не ацетилируется в течение 5 часов кипячения. Таким образом, *орто*-заместители в арильном радикале не замедляют реакцию ацетилирования, а замещение амидной группы ее полностью останавливает. Эти факты свидетельствуют в пользу первоначальной гипотезы о повышении нуклеофильности амидной группы посредством внутримолекулярной водородной связи.

Неожиданно, кипячение 6-метокси-2-[(4-бромфенил)гидразоно]кумарин-3-карбоксамида (18) в Ac_2O в присутствии каталитических количеств ДМФА уже через 15 минут приводило к двум продуктам, которые удалось разделить благодаря их различной растворимости в кипящем диоксане:

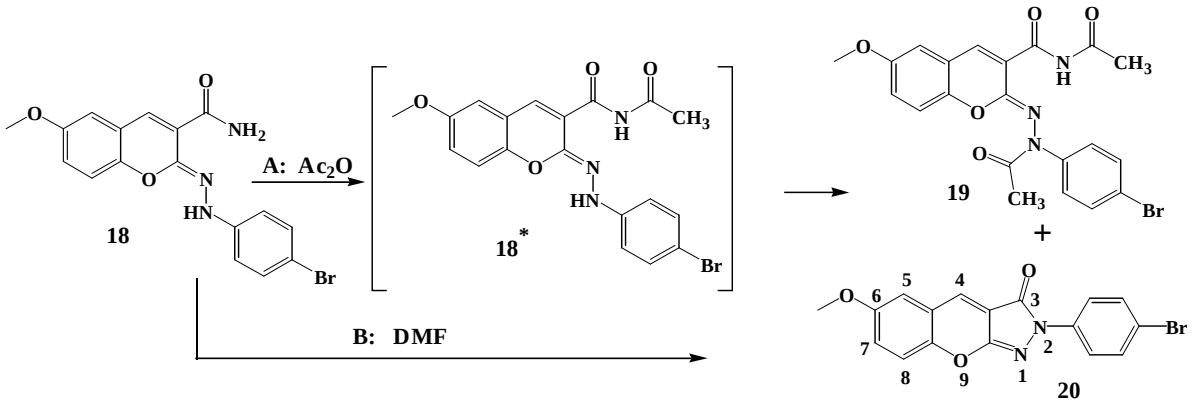
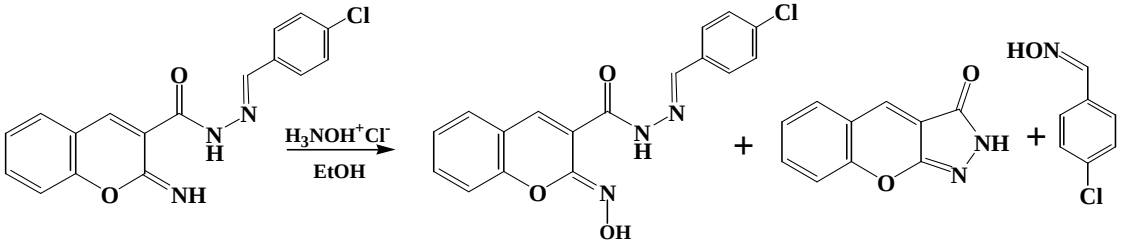


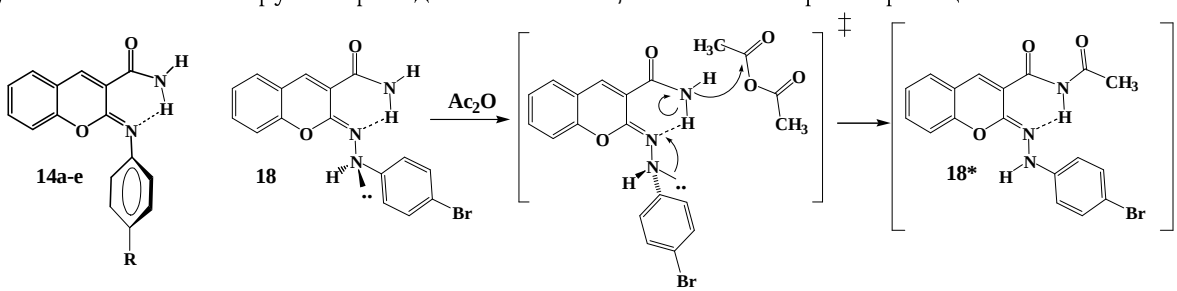
Схема 5.

Структура растворимого в кипящем диоксане красного вещества 20 была предложена на основании данных спектроскопии ПМР, ИК, масс-спектрометрии и данных элементного анализа на азот и бром. Для подтверждения строения труднорастворимого в кипящем диоксане желтого вещества 19 также была привлечена спектроскопия ЯМР-^{13}C (см. экспериментальную часть). В масс-спектре соединения 20 наблюдается интенсивный дублет молекулярного иона (m/ z 370 и 372), что свидетельствует о его стабильности. В тоже время в масс-спектре соединения 19 дублет молекулярного иона (m/ z 471 и 473) гораздо менее интенсивен, а присутствие в этом спектре интенсивного дублета (m/ z 370 и 372)

молекулярного иона соединения 20 говорит о превращении [19]+→[20]+ при электронном ударе. Дополнительным подтверждением структуры соединения 20 явился тот факт, что то же самое соединение образовывалось при кипячении гидразона 18 в ДМФА в течение 36 часов. При этом было замечено, что добавление к реакционной среде двухкратного избытка Ac_2O снижает время реакции до 6 часов и не приводит к образованию продукта 19. Следует отметить, что синтез одного представителя такого рода гетероциклической системы, не содержащего арильного заместителя, ранее был описан [14]:



Мы считаем, что первой стадией превращений гидразона 18 (схема 5) является образование ацетилированного по амидной группе промежуточного продукта 18*, который в дальнейшем может либо циклизоваться в продукт 20 с элиминированием молекулы ацетамида, либо ацетилироваться другой молекулой Ac_2O с образованием диацетильного производного 19. Низкая скорость дезаминирования в чистом ДМФА и увеличение скорости этой реакции при добавлении Ac_2O подтверждает предположение об образовании промежуточного продукта 18* в Ac_2O и согласуется с тем, что молекула ацетамида отщепляется лучше молекулы аммиака при гетероциклизации. Высокая скорость реакции в Ac_2O и, следовательно, образования промежуточного продукта 18* должна быть вызвана повышенной прочностью внутримолекулярной водородной связи в исходном гидразоне 18. Однако в спектре ПМР соединения 18 химические сдвиги сигналов протонов H^a и H^b равны соответственно 8.42 м.д. и 7.68 м.д. (таблица 5), а их разность составляет лишь 0.74 м.д., что свидетельствует о довольно слабой водородной связи в этом соединении в сравнении с 2-арилиминокумарин-3-карбоксамидами 14a-e. При этом сигнал протона в четвертом положении 2-иминокумарина существенно смещен в сильные поля (δ=7.78 м.д.), что говорит о значительном повышении электронной плотности на иминокумариновом фрагменте в случае соединения 18. Эти факты хорошо согласуются с предположением о том, что в гидразоне 18 n-орбиталь неподеленной пары азота группы NH сопряжена в большей мере с π-системой иминокумарина, нежели с n-орбиталью неподеленной пары азота иминогруппы. Это ведет к большему увеличению электронной плотности на иминокумариновом фрагменте и снижению прочности водородной связи, в сравнении с соединениями 14a-e. При электрофильной атаке на амидную группу легко может происходить вращение вокруг N-N-связи таким образом, что электронная пара азота группы NH стабилизирует переходное состояние, повышая скорость реакции:



Этот пример наглядно демонстрирует, что процессы, вследствие которых увеличивается нуклеофильность амидной группы в 2-иминокумарин-3-арилкарбоксамидах, играют особенно важную роль в стабилизации переходного состояния. При этом изучение внутримолекулярной водородной связи в исходных соединениях оказывается очень полезным в исследовании реакционной способности 2-иминокумаринов.

Подводя итоги работы, следует отметить, что 2-ацетилиминокумарины являются синтетическими эквивалентами обычных 2-иминокумаринов в реакциях с нуклеофильными соединениями, идущих по 2-иминогруппе. Однако ацетилированные производные могут обладать рядом преимуществ. Во-первых, замещение протона 2-иминогруппы ацетильным

радикалом должно увеличивать реакционную способность таких соединений в реакциях с нуклеофилами. Во вторых, в случае 2-иминокумарин-3-карбоксамидов использование ацетилированных по 2-иминогруппе производных исключает побочную рециклизацию исходных 2-иминокумаринов в нитрилы кумарин-3-карбоновых кислот, рассмотренную ранее [4, 15]. Так, используя этот подход, мы синтезировали 7-диэтиламино-2-алкилиминокумарин-3-карбоксамиды 21a-c (схема 6, таблица 6), необходимые нам для решения вопроса о конформационном строении 2-иминокумарин-3-карбоксамидов, возникшего ранее в процессе анализа их электронных спектров поглощения [16]. Такие алкилпроизводные не удавалось получить напрямую из 7-диэтиламино-2-иминокумарин-3-карбоксамидов 2a,d по общим методикам, описанным в литературе [1]:

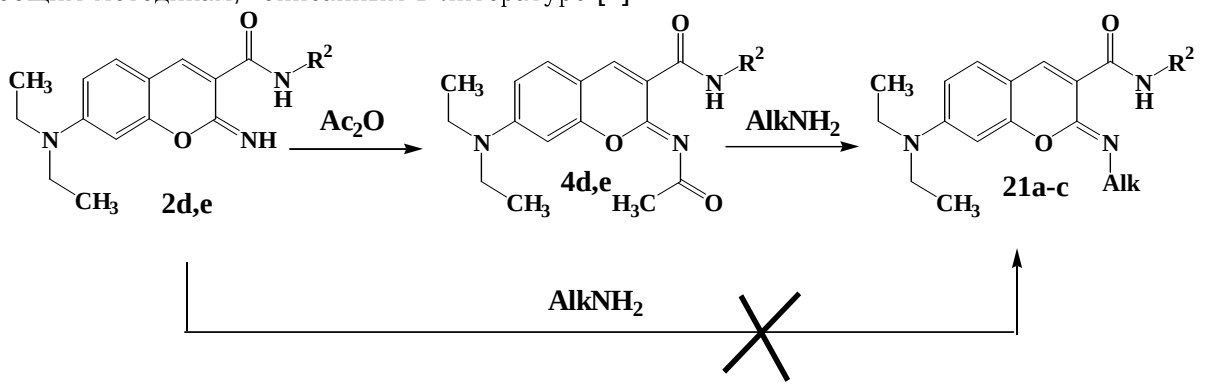
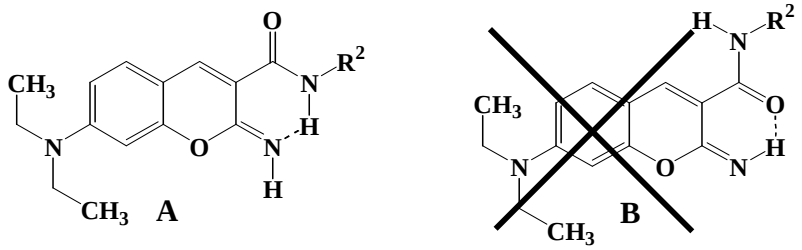


Схема 6.

Таблица 6. Характеристики соединений 21a-c

№	R^2	Alk	Брутто-формула	$N^{найд.}$,% / $N^{выч.}$, %	Тпл.,°C	ИК $\tilde{\nu}$, см$^{-1}$	Выход, %
21a	p-MeC_6H_4	*н*-C_4H_9	$C_{25}H_{31}N_3O_2$	10.30 / 10.36	155-158	1545, 1581; 1606; 1664; 2857, 2912, 2950; 3328	61
21b	Тиазолил-2	Me	$C_{18}H_{20}N_4O_2S$	15.52 / 15.72	190-192	1514, 1583; 1610; 1661; 2865, 2927, 2972	72
21c	Тиазолил-2	*н*-C_4H_9	$C_{21}H_{26}N_4O_2S$	13.99 / 14.06	186-188	1516, 1584; 1608; 1664; 2880, 2936, 2968; 3440	65

Электронные спектры поглощения этанольных растворов соединений 21a-c полностью совпадают с соответствующими спектрами 7-диэтиламино-2-иминокумарин-3-карбоксамидов 2d,e, что говорит о существовании только конформера A:



В ИК-спектрах синтезированных соединений (таблицы 1-4, 6) полосы карбонильных групп наблюдаются в области 1640-1804 см$^{-1}$, а сильная полоса C=N иминолактонной группы кумаринового цикла в области 1602-1668 см$^{-1}$. В области 1492-1602 см$^{-1}$ проявляются полосы C=C-связей ароматических и гетероароматических колец. Полосы колебаний C-H-алкильных связей наблюдаются в области 2804-3000 см$^{-1}$. В области 3052-3116 см$^{-1}$ выявляются слабые полосы колебаний C-H-ароматических и гетероароматических связей. Полосы колебаний NH-групп находятся в области 3200-3484 см$^{-1}$.

Экспериментальная часть

ИК-Спектры измерены в таблетках KBr на спектрофотометре Specord M82 в области от 400 до 4000 см$^{-1}$. Спектры ЯМР были измерены на приборе Varian Mercury 200 в ДМСО-

D_6 или $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры измерены на приборе Varian Mat-311A, 70 эв. Чистота всех продуктов контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol 200x200 мм в элюэнте этилацетат-толуол (1:2).

2-*ацетилиминокумарин*-3-R^2-*карбоксамиды* 4a-f (*общая методика*). Нагревают 0.002 моль 2-иминокумарин-3-R^2-карбоксамида 2b,c,e,f в 3-4 мл смеси пиридин-Ac_2O (3:1 по объему), для легкорастворимых в Ac_2O соединений 2a,d — в 3 мл Ac_2O до растворения, оставляют на 2-3 часа при комнатной температуре, образуется осадок. Реакционную смесь разбавляют 10-15 мл воды. После разложения Ac_2O продукт фильтруют и перекристаллизовывают (обычно из диоксана или из бутанола-1).

Кумарин-3-*ацетилкарбоксамиды* 5a,b. Метод А. Методика для соединения 5a из работы [9]. 1) Получение продукта 3a. Растворяют при 40°С 0.005 моль 2-иминокумарина 1a в 20 мл Ac_2O и 10 мл уксусной кислоты. Оставляют при комнатной температуре, образуется обильный осадок, реакционную массу выдерживают при 20 °С в течение 12 часов, разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из диоксана. Выход продукта 3a — 93%. Продукт 3b получен аналогичным методом. 2) Получение кумарин-3-ацетилкарбоксамида 5a. Осторожно смешивают 15 мл Ac_2O с 1 мл 57 % $HClO_4$, затем прибавляют 0.004 моль продукта 3a. Нагревают на водяной бане 20 минут до растворения. Охлаждают, выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой перекристаллизовывают из этанола.

Метод В. Кипятят 0.001 моль продукта 3a,b в 3 мл Ac_2O в течение 3 часов, охлаждают. Выпавший осадок 5a,b отфильтровывают, промывают этанолом и очищают кипячением в 5 мл этилацетата.

Метод С. К 0.002 моль кумарин-3-карбоксамида 16 в смеси 3 мл Ac_2O и 1 мл уксусной кислоты добавляют 2 капли ДМФА и кипятят 36 часов. Охлаждают, разбавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают этанолом и очищают кипячением в 10 мл этилацетата (характеристики соединений представлены в таблицах 1 и 7).

7-*ацетокси*-2-*иминокумарин*-3-(4-*хлорфенил*)*карбоксамид* 2g. К раствору 0.001 моль 2-иминокумарин-3-карбоксамида 2f в 2 мл пиридина при 20°С добавляют 0.0015 моль Ac_2O. Смесь выдерживают 2 часа при 20°С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2-3 мл этанола и перекристаллизовывают из диоксана (характеристики представлены в таблицах 1 и 7).

3-*гетарил*-2-*ацетилиминокумарины* 7a-c *и* 9 (*общая методика*). Кипятят 0.001 моль 2-иминокумарина 6a-c в 3 мл Ac_2O (для бензимидазольнлго производного 8 в смеси 2 мл пиридина и 2 мл Ac_2O) в течение 10-15 минут (для бензимидазольнлго производного 8 в течение 1 минуты). охлаждают, разбавляют 10-15 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают 2-3 мл этанола и перекристаллизовывают из бутанола (7a), из толуола (6b,c) или из ДМФА (9) (характеристики соединений представлены в таблицах 2 и 7).

Ацетоксипроизводные 2-*арилиминокумарин*-3-(*гет*)*арилкарбоксамидов* 11a,b *и* 13 (*общая методика*). Кипятят 0.001 моль соединения 10a,b или 12 в 3 мл Ac_2O в течение 1.5 часов. Смесь охлаждают, разбавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают 2-3 мл этанола и перекристаллизовывают из бутанола (характеристики соединений представлены в таблицах 3 и 7).

2-*Арилиминокумарин*-3-*ацетилкарбоксамиды* 15a-g (*общая методика*). Кипятят 0.001 моль 2-арилиминокумарина 14a-g в 3 мл Ac_2O в присутствии 4-5 капель ДМФА в течение 20 минут – 1.5 часа (контроль методом ТСХ по исчезновению пятна исходного соединения). Смесь охлаждают, разбавляют 5-8 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают 2-3 мл этанола и перекристаллизовывают из бутанола (характеристики соединений представлены в таблицах 4 и 7).

Ацетилирование 6-метокси-2-[(4-бромфенил)гидразоно]кумарин-3-карбоксамида (18): получение 6-метокси-2-[(4-бромфенил)ацетилгидразоно]кумарин-3-ацетилкарбоксамида (19) и 2-(4-бромфенил)-6-метокси-2,3-дигидробензопирано[2,3-c]пиразол-3-она (20). Метод А. Кипятят 0.002 моль гидразона 18 в 3 мл Ac_2O в присутствии 4 капель ДМФА в течение 15 минут, охлаждают, разбавляют 5-8 мл воды, осадок, представляющий собой смесь двух продуктов 19 и 20, отфильтровывают, промывают водой и сушат. Смесь обрабатывают 10 мл кипящего диоксана. Горячий темно-красный раствор декантируют и охлаждают до 20°С, выпавший по охлаждении красный осадок 20 отфильтровывают, промывают 2 мл диоксана, сушат, выход 27 %, Т.пл=295°С. Нерастворимый в кипящем диоксане желтый

остаток 19 очищают кипячением в диоксане (две порции по 3 мл). Выход 16 %, $T_{пл}$=252-255°С.

2,3-*Дигидробензопирано*[2,3-c]*пиразол*-3-*он* 20. Метод B. Кипятят 0.001 моль гидразона 18 в 3 мл ДМФА в течение 36 часов, охлаждают, разбавляют 8 мл воды, отфильтровывают, промывают 3 мл воды и сушат, выход 91 %, перекристаллизовывают из диоксана, $T_{пл}$=295°С.

2,3-*Дигидробензопирано*[2,3-c]*пиразол*-3-*он* 20. Метод C. Кипятят 0.001 моль гидразона 18 в 3 мл ДМФА в присутствии 0.002 моль Ac_2O в течение 6 часов, охлаждают, разбавляют 8 мл воды, отфильтровывают, промывают 3 мл воды и сушат, выход 70 %, перекристаллизовывают из диоксана, $T_{пл}$=295°С.

Элементный анализ, %: 19 ($C_{21}H_{18}BrN_3O_5$) Br; N вычислено: 16.92; 8.90 найдено: 17.21; 8.79. 20 ($C_{17}H_{11}BrN_2O_3$) Br; N вычислено: 21.53; 7.55 найдено: 21.93; 7.74.

ИК-спекры, $\tilde{\nu}$, см$^{-1}$: 19 1520, 1570 (C=C); 1623 (C=N); 1674, 1700, 1722 (C=O); 2955, 3071 (C-H). 20 1572 (C=C); 1662 (C=N); 1785 (C=O); 2832 (C-H).

ПМР-спектры, δ, м.д.: 19 2.15 (3H, c, COMe); 2.30 (3H, c, COMe); 3.76 (3H, c, MeO); CH 2-иминокумарина: 5.81 (1H, д, 8); 7.09 (1H, д, 7); 7.28 (1H, c, 5); 8.09 (1H, c, 4); CH ароматические: 7.38 (2H, д, 2,6); 7.55 (2H, д, 3,5); NH: 11.53 (1H, c). 20 3.84 (3H, c, MeO); CH бензопиранового фрагмента: 7.38 (1H, д, 7); 7.48-7.66 (2H, м, 5,8); CH ароматические: 7.61 (2H, д, 3,5); 7.92 (2H, д, 2,6).

ЯМР-^{13}C-спектр δ, м.д.: 19 23 (COMe); 25 (COMe); 56 (OMe); CH 2-иминокумарина: 113 (8-CH); 116 (7-CH); 120 (5-CH); 138 (4-CH); CH ароматические 127 (2,6-CH); 131 (3,5-CH); C-четвертичные: 118, 121, 122, 140, 141, 146, 152, 156, 162, 171 (отнесение сделано с помощью эксперимента DEPT).

7-*Диэтиламино*-2-*алкилиминокумарин*-3-*карбоксамиды* 21a-c. К взвеси 0.001 моль 2-ацетилиминокумарина 4d,e в 1 мл бутанола-1 добавляют 1 мл *н*-бутиламина и нагревают до кипения. Исходный 2-ацетилиминокумарин растворяется, при охлаждении выпадает осадок 2-бутилпроизводного 21a,c, добавляют 8 мл гексана, отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. Для получения 2-метилпроизводного 21d, к взвеси 0,001 моль 2-ацетилиминокумарина 4e в 4 мл пиридина добавляют 2 мл 25 % раствора метиламина, кмпятят 3 минуты, по охлаждении выпадает осадок 2-метилпроизводного 21b. К смеси добавляют 10 мл воды, фильтруют, несколько раз промывают этанолом, сушат (характеристики соединений представлены в таблицах 4 и 7).

Таблица 7. Спектры ПМР соединений 4b-f, 5a,b, 2g, 7a-c, 9, 11a,b, 13, 15a-g, 21a-c в ДМСО-D_6

№	Химический сдвиг δ, м.д.					
	4-H кумарина	CH 2-иминокумарина	CH ароматические в 3-м положении 2-иминокумарина	CH ароматические заместители в 2-иминогруппе	CH алифатические	NH, OH
4b	8.30	7.37 (1H, д, 8); 7.73 (1H, д, 7); 8.04 (1H, c, 5)	6.94 (2H, д, 3,5); 7.61 (2H, д, 2,6)	–	2.26 (3H, c, COMe); 3.75 (3H, c, MeO)	10.95 (1H, c, NH)
4c	8.54	7.22 (1H, д, 7); 7.35 (1H, д, 8); 7.45 (1H, c, 5)	7.17 (2H, д, 3,5); 7.56 (2H, д, 2,6)	–	2.27 (3H, c, COMe); 2.33 (3H, c, Me); 3.80 (3H, c, MeO)	10.94 (1H, c, NH)
4d	8.53	6.52 (1H, c, 8); 6.75 (1H, д, 6); 7.60 (1H, д, 5)	7.14 (2H, д, 3,5); 7.53 (2H, д, 2,6)	–	1,15 (6H, т, CH_2Me); 2.27 (3H, c, COMe); 2.35 (3H, c, Me); 3.48 (4H, к, CH_2Me)	11.06 (1H, c, NH)
4e	8.64	6.58 (1H, c, 8); 6.80 (1H, д, 6); 7.66 (1H, д, 5)	7.27 (1H, д, 5^{Tz}); 7.50 (1H, д, 4^{Tz})	–	1,14 (6H, т, CH_2Me); 2.37 (3H, c, COMe); 3.50 (4H, к, CH_2Me)	12.46 (1H, c, NH)

Таблица 7. Продолжение

№	Химический сдвиг δ, м.д.					
	4-H кумарина	CH 2-имино-кумарина	CH ароматические в 3-м положении 2-имино-кумарина	CH ароматические заместители в 2-иминогруппе	CH алифатические	NH, OH
4f	8.54	7.16 (1H, д, 6); 7.29 (1H, с, 8); 7.89 (1H, д, 5)	7.40 (2H, д, 2,6); 7.71 (2H, д, 3,5)	–	2.29 (3H, с, COMe); 2.33 (3H, с, COMe)	10.92 (1H, с, NH)
5a	8.74	7.38 – 7.54 (2H, м, 6,8); 7.76 (1H, т, 7); 7.94 (1H, д, 5)	–	–	2.33 (3H, с, COMe)	10.94 (1H, с, NH)
5b	8.72	7.29 – 7.57 (3H, м, 5,7,8)	–	–	2.32 (3H, с, COMe); 3.81 (3H, с, MeO)	11.08 (1H, с, NH)
2g*	8.55	6.93 – 7.09 (2H, м, 6,8); 7.55 (1H, д, 5)	7.32 (2H, д, 3,5); 7.69 (2H, д, 2,6)	–	2.34 (3H, с, COMe)	7.72 (1H, с, NH); 12.55 (1H, с, C=NH)
7a	8.91	7.23 – 7.36 (2H, м, 6,8); 7.61 (1H, т, 7); 7.95 (1H, д, 5)	7.40 (2H, д, 3,5); 8.00 (2H, д, 2,6); 8.21 (1H, с, 4^{Tz})	–	2.35 (6H, с, Me, COMe)	–
7b	8.76	6.53 (1H, с, 8); 6.75 (1H, д, 6); 7.65 (1H, д, 5)	8.31 (4H, дд, 2,6, 3,5); 8.43 (1H, с, 4^{Tz})	–	1.13 (6H, т, CH_2Me); 2.33 (3H, с, COMe); 3.46 (4H, к, CH_2Me)	–
7c	8.92	7.18 (1H, д, 6); 7.33 (1H, с, 8); 7.98 (1H, д, 5)	7.55 (2H, д, 3,5); 8.13 (2H, д, 2,6); 8.35 (1H, с, 4^{Tz})	–	2.30 (3H, с, COMe); 2.34 (3H, с, COMe)	–
9	8.82	7.07 – 7.38 (2H, м, 7,8); 7.45 (1H, с, 5)	бензимидазолил 7.07-7.38 (2H, м, 5,7); 7.59-7.54 (2H, м, 4,6);	–	2.36 (3H, с, COMe); 3.82 (3H, с, MeO)	12.23 (1H, с, NH)
11a	8.68	7.04 – 7.36 (2H, м, 7,8); 7.47 (1H, с, 5)	7.04 – 7.36 (3H, м, 3,4,5); 8,44 (1H, д, 6)	7.04 – 7.36 (4H, м, 2,6, 3,5)	1.76 (3H, с, Me); 2.32 (3H, с, COMe); 3.79 (3H, с, MeO)	12.54 (1H, с, NH)
11b	8.42	8.07 (2H, с, 5,7)	6.81 – 7.07 (1H, м, 4); 7.32 – 7.52 (2H, м, 5,6); 7.54 – 7.74 (1H, м, 2)	6.81 – 7.07 (2H, м, 3,5); 7.54 – 7.74 (2H, м, 2,6)	2.27 (3H, с, COMe); 3.77 (3H, с, MeO)	12.43 (1H, с, NH)
13	8.76	7.20 – 7.58 (2H, м, 6,8); 7.65 (1H, т, 7); 7.90 (1H, д, 5)	7.20 – 7.58 (2H, м, 4^{Tz},5^{Tz})	6.98 (1H, д, 4); 7.16 (1H, с, 2); 7.20 – 7.58 (2H, м, 5,6)	2.28 (3H, с, COMe)	13.74 (1H, с, NH)
15a	8.49	7.21 (1H, д, 8); 7.35 (1H, т, 6) 7.60 (1H, т, 7); 7.83 (1H, д, 5)	–	7.43 (2H, д, 2,6); 8.26 (2H, д, 3,5)	2.35 (3H, с, COMe)	11.91 (1H, с, NH)
15b	8.49	7.07 – 7.39 (2H, м, 6,8); 7.59(1H, т, 7); 7.81 (1H, д, 5)	–	7.07 – 7.39 (2H, м, 2,6); 7.97 (2H, д, 3,5)	1.89 (3H, с, COOCOMe); 2.36 (3H, с, COMe)	12.18 (1H, с, NH)

Таблица 7. Продолжение

№	Химический сдвиг δ, м.д.					
	4-H кумарина	CH 2-иминокумарина	CH ароматические в 3-м положении 2-иминокумарина	CH ароматические заместители в 2-иминогруппе	CH алифатические	NH, OH
15c	8.51	7.23 – 7.47 (2H, м, 6,8); 7.58(1H, т, 7); 7.80 (1H, д, 5)	–	7.11 – 7.24 (2H, м, 3,5); 7.23 – 7.47 (3H, м, 2,4,6,)	2.37 (3H, c, COMe)	12.50 (1H, c, NH)
15d	8.48	7.22 – 7.42 (2H, м, 6,8); 7.59(1H, т, 7); 7.80 (1H, д, 5)	–	6.98 (2H, д, 3,5); 7.36 (2H, д, 2,6)	2.38 (3H, c, COMe); 3.78 (3H, c, MeO)	12.72 (1H, c, NH)
15e	8.39	7.22 – 7.33 (2H, м, 6,8); 7.58(1H, т, 7); 7.74 (1H, д, 5)	–	6.76 (2H, д, 3,5); 7.39 (2H, д, 2,6)	2.38 (3H, c, COMe); 2.92 (6H, c, Me_2N)	12.97 (1H, c, NH)
15f	8.44	7.09-7.25 (2H, м, 5,7); 7.28-7.41 (1H, м, 8)	–	6.96 (2H, д, 3,5); 7.28-7.41 (2H, м, 2,6)	2.38 (3H, c, COMe); 3.78 (3H, c, MeO); 3.79 (3H, c, MeO)	12.84 (1H, c, NH)
15g	8.52	7.04 (1H, д, 8); 7.29 (1H, т, 6) 7.52 (1H, т, 7); 7.81 (1H, д, 5)	–	6.89 (2H, c, 3,5)	2.04 (6H, c, 2,6-Me); 2.23 (3H, c, 4-Me); 2.38 (3H, c, COMe)	12.51 (1H, c, NH)
21a	8.25	6.44 (1H, c, 8); 6.59 (1H, д, 6); 7.40 – 7.55 (1H, м, 5)	7.13 (2H, д, 3,5); 7.40 – 7.55 (2H, м, 2,6)	–	0,96 (3H, т, $C_3H_6\underline{Me}$); 1.12 (6H, т, $CH_2\underline{Me}$); 1.48 (2H, секстет, $C_2H_4\underline{CH_2}Me$); 1.69 (2H, квинтет, $CH_2\underline{CH_2}C_2H_5$); 2.25 (3H, c, Me); 3.42 (4H, к, $\underline{CH_2}Me$); 3.54 (2H, т, $\underline{CH_2}C_3H_7$)	12.89 (1H, c, NH)
21b	8.33	6.51 (1H, c, 8); 6.64 (1H, д, 6); 7.38 – 7.60 (1H, м, 5)	7.23 (2H, д, 5^{Tz}); 7.38 – 7.60 (1H, м, 4^{Tz})	–	1.14 (6H, т, $CH_2\underline{Me}$); 3.25 (3H, c, Me частично скрыт сигналом воды); 3.45 (4H, к, $\underline{CH_2}Me$)	14.12 (1H, c, NH)
21c	8.33	6.48 (1H, c, 8); 6.63 (1H, д, 6); 7.44 – 7.57 (1H, м, 5)	7.23 (2H, д, 5^{Tz}); 7.44 – 7.57 (1H, м, 4^{Tz})	–	0,96 (3H, т, $C_3H_6\underline{Me}$); 1.12 (6H, т, $CH_2\underline{Me}$); 1.53 (2H, секстет, $C_2H_4\underline{CH_2}Me$); 1.67 (2H, квинтет, $CH_2\underline{CH_2}C_2H_5$); 3.45 (4H, к, $\underline{CH_2}Me$); 3.55 (2H, т, $\underline{CH_2}C_3H_7$)	14.39 (1H, c, NH)

*Спектр раствора в $CDCl_3$.

Литература

1. Зубков В.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Ивков С.М. Хим. гетероцикл. соед. 1994. №6. С.760-766.

2. Reynolds G.A., VanAllan J.A., Petropoulos C.C. J. Heterocycl. Chem. 1970. V.7. No.5. P.1061-1069.

3. O'Callaghan C.N. J. Chem. Soc. C. 1971. No.2. P.207-210.

4. Силин А.В., Никитченко В.М., Горобец Н.Ю., Борисов А.В., Чуев В.П. Сборник «Азотистые гетероциклы и алкалоиды». М.:Иридиум-пресс, 2001.Т.1. 601 с. С.521-526.

5. Bilokin Y.V., Vasylyev M.V., Branytska O.V., Kovalenko S.M., and Chernykh V.P. Tetrahedron. 1999. V.55. P.13757-13766.

6. Коваленко С.Н., Сытник К.М., Никитченко В.М., Русанова С.В., Черных В.П., Порохняк А.О. Хим. гетероцикл. соед. 1999. №2. С.190-193.

7. Sakurai A., Motomura J., Midorikawa H. Bull. Chem. Soc. Jap. 1973. V.46 P.973-977.

8. Deger H.-M., Erekel R., Frubeis H. US Pat . No.4578469. 1986.

9. Ухов С.В., Никулина С.Н., Дровосекова Л.П., Колла В.Э., Коншин М.Е. Рук. деп. в ВИНИТИ. 1988. №4189-В88. 7 с.

10. O'Callaghan C.N., McMurry T.B.H., O'Brien J.E. J. Chem. Soc. Perkin II. 1998. No.2. P.425-429.

11. Kovalenko S.N., Baumer V.N., Rusanova S.V., Chernykh V.P. Z. Kristallogr. 1999. B. 214. P.580-583.

12. Днепровский С.А., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии: строение, реакционная способность и механизмы реакций органических соединений. Л.: Химия. 1991. 560 с.

13. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. М.: Наука. 1974. 415 с.

14. O'Callaghan C.N. J. Chem. Soc. Perkin Trans.I. 1980. P.1335-1337.

15. Силин А.В., Горобец Н.Ю., Сытник К.М., Никитченко В.М. Вестник Харьк. унив. 1997. Химические науки. №1. С.274-277.

16. Горобец Н.Ю., Абакумов В.В., Силин А.В., Никитченко В.М. Сборник тезисов. Химия азотсодержащих соединений. 2000. Харьков. С.214.

Поступила в редакцию 12 *мая* 2002 *г.*

Kharkov University Bulletin. 2002. №573. Chemical Series. Issue 9(32). N.Yu.Gorobets, S.A.Ermolaev, A.V.Silin, V.M.Nikitchenko. The interaction of 2-iminocoumarine derivatives with acetic anhydride.

The reactions of 2-iminocoumarins with acetic anhydride were studied. It was shown that unsubstituted 2-iminogroup derivatives underwent transformation into corresponding 2-acetyliminocoumarines, 7-hydroxy-2-iminocoumarin was regioselectively acetylated at the 7-hydroxygroup. Substituted at 2-iminogroup, 2-iminocoumarin-3-carboxamides were acetylated at the amide group. 6-Methoxy-2-[(4-bromophenyl)-hydrazono]coumarin-3-carboxamide was desaminated under acetylation into 2,3-dihydrobenzopyrano[2,3-c]pyrazol-3-one. Reaction mechanisms and the influence of substituents were considered.