УДК 547.587.51 + 547.304.4

4-(4-АЦЕТИЛФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИКУМАРИН В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С НЕОФЛАВОНОИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2019 г. П. И. Ягодинец[a], О. В. Руснак[a], Р. З. Лытвын[b], О. В. Скрипская[a], Х. Е. Питковыч[b], М. Д. Обушак[b,*]

[a] *Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, 58012, Украина, г. Черновцы, ул. Леси Украинки 25*

[b] *Львовский национальный университет имени Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирилла и Мефодия 6*
**e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Поступила в редакцию 19 марта 2019 г.
После доработки 31 мая 2019 г.
Принята к публикации 31 мая 2019 г.

Взаимодействием 3-гидрокси-2*H*-хромен-2-она с 4-ацетилфенилдиазоний хлоридом в условиях реакции Меервейна получен 4-(4-ацетилфенил)-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-он. Реакцией 4-(4-бромацетилфенил)-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-она с пиридином, 4-метилпиридином, хинолином и бензо[*f*]хинолином получены четвертичные соли, а с тиоацетамидом, тиомочевиной, 2-аминопиридином, 2-аминопиримидином и 2-аминотиазолом – соответствующие производные тиазола, имидазо[1,2-*a*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиримидина, имидазо[2,1-*b*]тиазола. При взаимодействии того же бромпроизводного с тиосемикарбазидом и ароматическими альдегидами формируется тиазольный цикл, и образуются соответствующие гидразоны. Установлено, что 4-(4-ацетилфенил)- и 4-[4-(2-бромацетил)фенил]-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-оны можно применять в трехкомпонентных реакциях с формированием тиазольного цикла.

Ключевые слова: неофлавоноиды, 4-арил-2*H*-хромен-2-оны, реакция Меервейна, мультикомпонентные реакции, однореакторные синтезы, кумарины, производные тиазола.

DOI: 10.1134/S0514749219080135

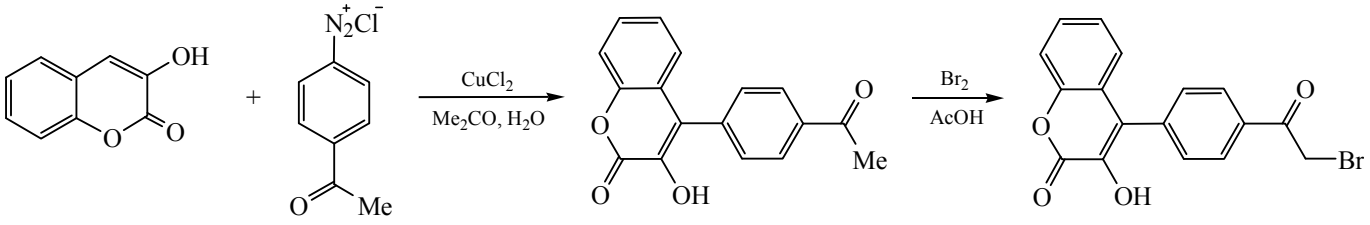
Природные производные с 4-арил-2*H*-хромен-2-оновым скелетом (неофлавоноиды [1]) проявляют широкий спектр фармакологических свойств [2–4]. Эффективным методом синтеза неофлавоноидов является взаимодействие фенолов, резорцина и флороглюцина с этилбензоилацетатом (конденсация Пехмана) в присутствии различных катализаторов [5–13].

Для получения неофлавоноидов используют также конденсацию 2-гидроксибензофенона с диэтилмалонатом [14], уксусным ангидридом [15] или с соответствующими фосфорилидами [16, 17]. Неофлавоноидный скелет формируется также при палладий-каталитическом взаимодействии фенолов с пропаргиловой кислотой и ее эфирами [18–20] или коричными кислотами [21–23]. Если в этой схеме используют уже готовые ариловые эфиры пропаргиловых кислот, то целевые 4-арилкумарины получают с более высокими выходами [24, 25].

Для синтеза 4-арил-2*H*-хромен-2-онов широко применяются каталитические реакции кросс-сочетания (реакция Сузуки–Мияуры). Этим методом осуществлен их синтез на основе арилборных кислот и метиларилпропиолатов [26, 27], 4-трифторметилсульфонилокси-2*H*-хромен-2-онов [28–30], 4-тозилхромен-2-онов [31], 4-трифлатхромен-2-онов [32], 4-гидроксихромен-2-онов [33], 4-галогензамещенных хроменонов [34]. Показано, что 4-бромхромен-2-он эффективно металлируется по положению *4*, а получающийся *in situ* кумаринилцинка бромид вступает в каталитическую реакцию Негиши с арилгалогенидами и хлорангидридами ароматических карбоновых кислот [35].

В настоящей работе мы предложили новый подход к синтезу соединений, содержащих неофлавоноидный скелет. В качестве исходного реагента использовали 3-гидроксикумарин (**1**), который арилировали 4-ацетилфенилдиазоний

Схема 1.



1 **2** **3** **4**

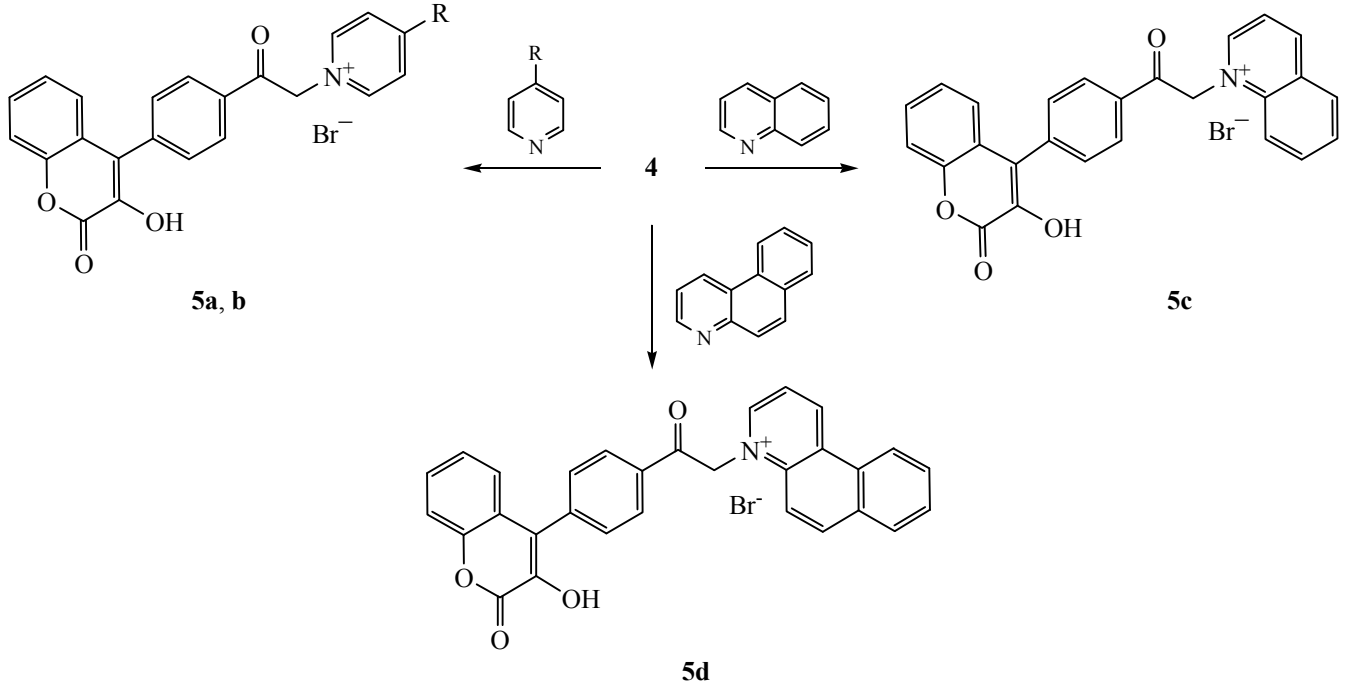
хлоридом (**2**) в условиях реакции Меервейна [36–38]. Образуется соединение **3**, бромированием которого в уксусной кислоте получили 4-[4-(2-бромацетил)фенил]-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (**4**) (схема 1).

Бромацетильная группа соединения **4** позволяет использовать его в конструировании веществ с новыми ансамблями гетероциклов, содержащих неофлавоноидный фрагмент. Нами установлено, что при нагревании в толуоле бромкетон **4** реагирует с пиридином, 4-метилпиридином, хинолином и бензо[*f*]хинолином с образованием четвертичных солей **5a**–**d** (схема 2).

В ИК спектрах солей **5a**–**d** полоса поглощения карбонильной группы фрагмента $COCH_2$ находится в области 1670–1685 $см^{-1}$, карбонильной группы кумаринового цикла – в области 1710–1720 $см^{-1}$, а гидроксильной группы – при 3345–3360 $см^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений сигналы протонов метиленовой группы у четвертичного атома азота проявляются при 6.51–7.15 м.д.

Интерес к синтезу соединений с новыми ансамблями гетероциклов, содержащих неофлавоноидный фрагмент, обусловлен тем, что среди них найдены препараты с высокой биологической активностью [39–42]. Мы исследовали циклоконденсацию 4-[4-(2-бромацетил)фенил]-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**4**) с тиоацетамидом, тиомочевиной, 2-аминопиридином, 2-аминопиримидином и 2-аминотиазолом. Успешное проведение этих реакций позволило получить производные тиазола **6a**, **b**, имидазо[1,2-*a*]пиридина (**7a**), имидазо[1,2-*a*]-пиримидина (**7b**) и имидазо[2,1-*b*]тиазола (**8**) с кумариновым фрагментом (схема 3).

Схема 2.

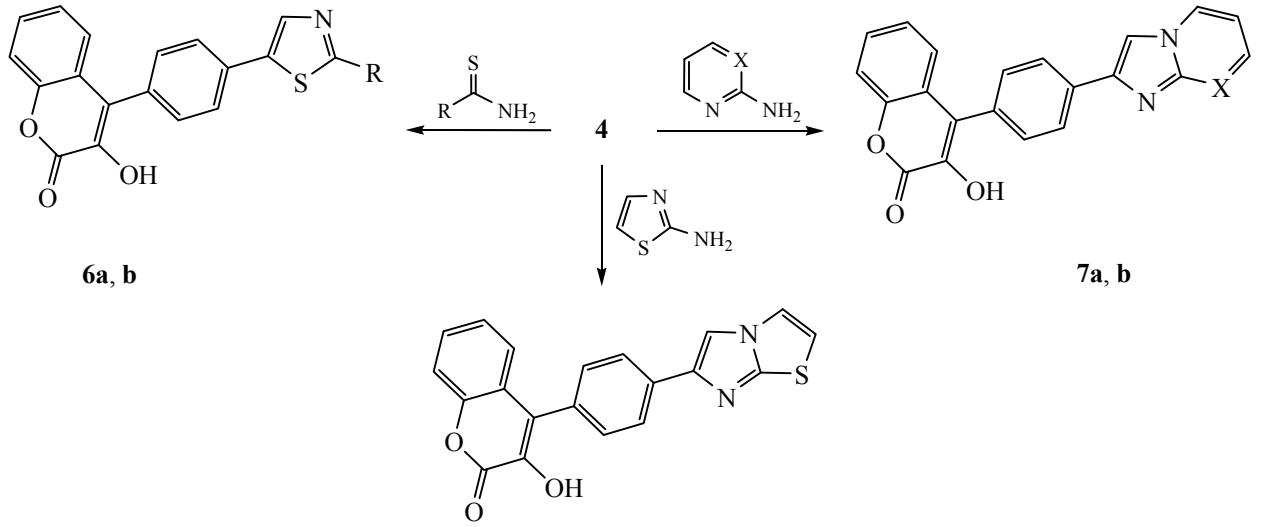


5a, **b** **5c**

5d

R = H (**a**), Me (**b**).

Схема 3.



6a, **b** **7a**, **b** **8**

6, R = Me (**a**), NH_2 (**b**); **7**, X = CH (**a**), N (**b**).

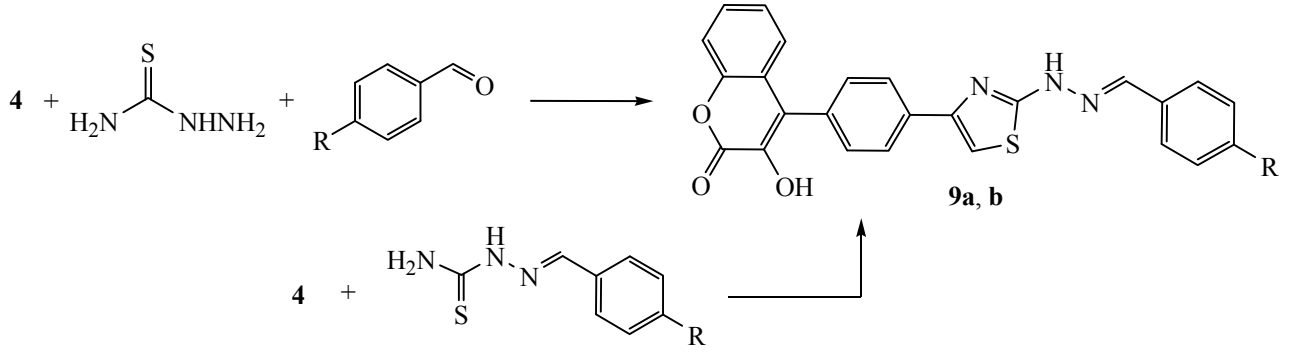
Для конструирования тиазольного цикла на основе бромацетильного и ацетильного фрагментов соединений **4** и **3** исследовали различные варианты трехкомпонентных реакций. Установлено, что при взаимодействии бромкетона **4** с тиосемикарбазидом в этаноле с последующим добавлением к реакционной смеси 4-нитробензальдегида или 4-диметиламинобензальдегида образуются соединения **9a**, **b**. Эти же вещества получены при нагревании бромпроизводного **4** с тиосемикарбазонами соответствующих альдегидов **10a**, **b** (схема 4).

Показано, что трехкомпонентной реакцией α-бромкетона **4** с ароматическим амином и арилизотиоцианатом можно получать тиазолины типа **11** (схема 5).

Использование в трехкомпонентных реакциях 4-(4-ацетилфенил)-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**3**) позволило осуществить циклизацию с образованием различных гетероциклических систем. Установлено, что взаимодействие соединения **3** с тиосемикарбазидом и 4-хлорфенацилбромидом протекает в ацетонитриле, в результате чего получено соединение **12**. Вероятно, сначала образуется промежуточный тиосемикарбазон, который в дальнейшем реагирует с 4-хлорфенацилбромидом (схема 6).

Нам удалось также осуществить однореакторный синтез соединения **13**, содержащего 2 хроменоновых фрагмента (схема 7). Взаимодействие кетона **3** с тиосемикарбазидом и 3-бромацетил-2*H*-

Схема 4.

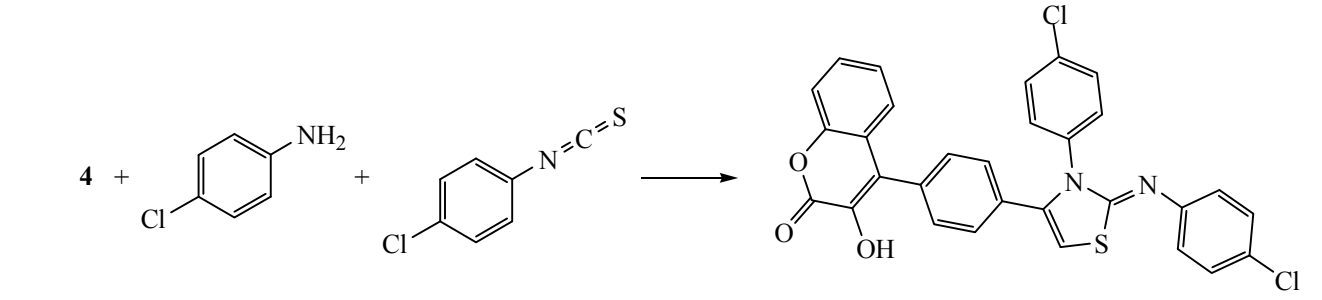


9a, **b**

10a, **b**

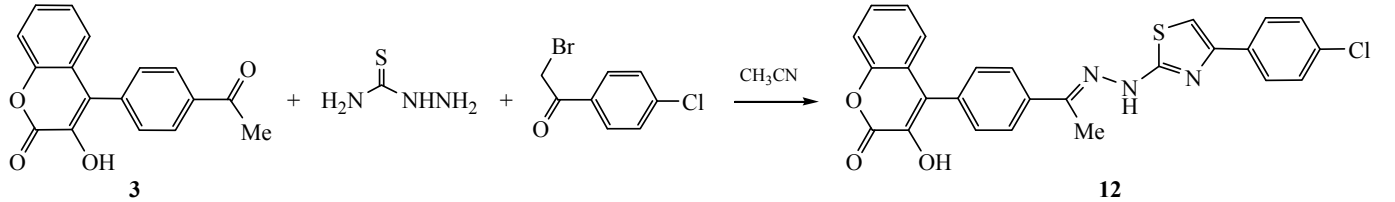
9, **10**, R = NO_2 (**a**), NMe_2 (**b**).

Схема 5.



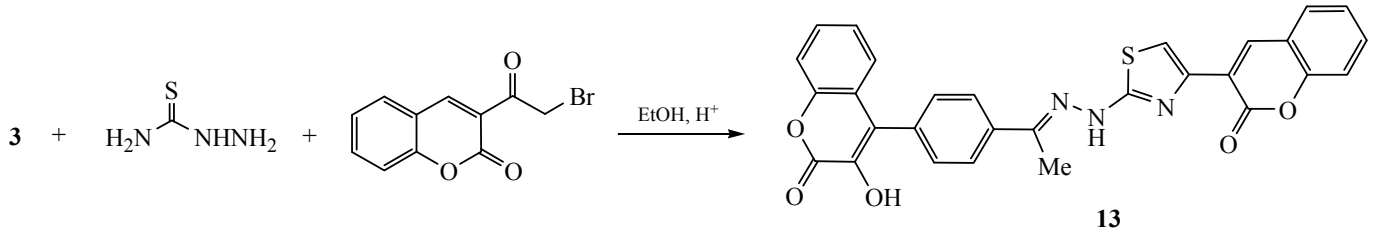
11

Схема 6.



3 **12**

Схема 7.



13

хромен-2-оном протекает в этаноле в присутствии каталитического количества уксусной кислоты. В ИК спектре соединения **13** полоса поглощения C=N связи наблюдается при 1635 см$^{-1}$, а NH связи – при 3250 см$^{-1}$.

Взаимодействие соединения **3** с тиосемикарбазидом и монохлоруксусной кислотой протекает в ацетонитриле и приводит к формированию 4-тиазолидинонового цикла (соединение **14**, схема 8).

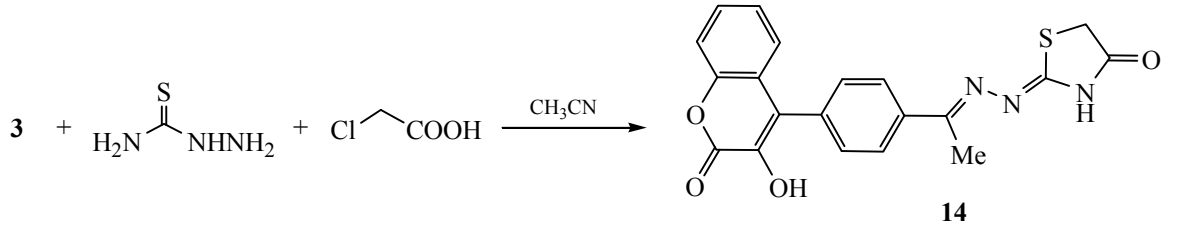
Таким образом, предложен подход к конструированию молекулярных ансамблей с неофлавоноидным фрагментом, основанный на простом способе синтеза 4-(4-ацетилфенил)-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-она и его применении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовались реагенты компании Sigma-Aldrich, с чистотой не менее 97%.

ИК спектры соединений записаны на спектрометре Specord IR-75 (Германия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker DR-500 (США) (500 МГц) или Varian Mercury (США) (400 МГц, соединения **3** и **5b**), а спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker DR-500 (США) (125 МГц). Растворитель ДМСО-d_6, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 (Италия). Температуры плавления определяли на приборе Boetius (Германия).

Схема 8.



14

4-Ацетилфенилдиазония хлорид (2). Смешивали 3.8 г (28 ммоль) 4-аминоацетофенона с 18 мл конц. HCl и 10 мл воды. Полученную смесь охлаждали до 0–5°C и выдерживали 5 мин. К образовавшейся суспензии гидрохлорида 4-аминоацетофенона при интенсивном перемешивании и охлаждении прибавляли по каплям раствор 2.4 г (34 ммоль) $NaNO_2$ в 10 мл воды, после чего реакционную смесь оставляли на 15 мин в ледяной бане. Полученный раствор диазониевой соли фильтровали.

4-(4-Ацетилфенил)-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (3). К смеси 6.5 г (40 ммоль) 3-гидрокси-2*H*-хромен-2-она, 0.34 г (2 ммоль) $CuC1_2 \cdot 2H_2O$ и 35 мл ацетона при перемешивании прибавляли по каплям охлажденный раствор 4-ацетилфенилдиазония хлорида (**2**) со скоростью 1–2 капли в секунду. После окончания выделения азота (~2 ч) образовавшийся маслообразный продукт промывали водой и прибавляли 20 мл этанола. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси этанол–ДМФА, 2:1. Выход 4.9 г (44%), т.пл. 234–236°C (с возгонкой). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (C=O), 3330 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.65 с (3H, CH_3), 7.04 д (1H, хроменон, *J* 7.9 Гц), 7.23–7.26 м (1H, хроменон), 7.43–7.48 м (2H, хроменон), 7.56 д (2H, C_6H_4, *J* 7.0 Гц), 8.11 д (2H, C_6H_4, *J* 7.0 Гц), 10.20 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 72.80; H 4.37. $C_{17}H_{12}O_4$. Вычислено, %: C 72.85; H 4.32.

4-[4-(2-Бромацетил)фенил]-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (4). К раствору 1.40 г (5 ммоль) соединения **3** в 40 мл уксусной кислоты при температуре 90–95°C прибавляли по каплям 0.25 мл (5 ммоль) брома. Затем раствор охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.34 г (74%), т.пл. 222–224°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 5.01 с (2H, CH_2), 7.04 д (1H, хроменон, *J* 7.8 Гц), 7.24–7.26 м (1H, хроменон), 7.43–7.48 м (2H, хроменон), 7.59 д (2H, C_6H_4, *J* 7.2 Гц), 8.16 д (2H, C_6H_4, *J* 7.2 Гц), 10.26 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 56.98; H 3.16. $C_{17}H_{11}BrO_4$. Вычислено, %: C 56.85; H 3.09.

Четвертичные соли 5a–d (*общая методика*). Смесь эквимолярных количеств (1 ммоль) соединения **4** и соответствующего гетероциклического основания кипятили в 20 мл безводного толуола 0.5–1 ч. Образовавшиеся осадки солей **5a–d** отфильтровывали, промывали эфиром.

1-{2-[4-(3-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-фенил]-2-оксоэтил}пиридиния бромид (5a). Выход 0.34 г (77%), т.пл. 258–260°C (осаждение эфиром из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 6.59 с (2H, CH_2), 7.03 д (1H, хроменон, *J* 7.4 Гц), 7.27–7.29 м (1H, хроменон), 7.45–7.50 м (2H, хроменон), 7.71 д (2H, C_6H_4, *J* 7.1 Гц), 8.23 д (2H, C_6H_4, *J* 6.8 Гц), 8.29–8.33 м (2H, пирид.), 8.76 т (1H, пирид., *J* 7.7 Гц), 9.05 д (2H, пирид., *J* 3.5 Гц), 10.32 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 60.42; H 3.72; N 3.36. $C_{22}H_{16}BrNO_4$. Вычислено, %: C 60.29; H 3.68; N 3.20.

1-{2-[4-(3-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-фенил]-2-оксоэтил}-4-метилпиридиния бромид (5b). Выход 0.36 г (80%), т.пл. 192–194°C (CH_3COOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.70 с (3H, CH_3), 6.51 с (2H, CH_2), 7.03 д (1H, хроменон, *J* 7.7 Гц), 7.27–7.29 м (1H, хроменон), 7.46–7.50 м (2H, хроменон), 7.70 д (2H, C_6H_4, *J* 7.4 Гц), 8.12 д (2H, пирид., *J* 5.6 Гц), 8.22 д (2H, C_6H_4, *J* 7.4 Гц), 8.88 д (2H, пирид., *J* 5.6 Гц), 10.32 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 61.23; H 4.15; N 3.16. $C_{23}H_{18}BrNO_4$. Вычислено, %: C 61.08; H 4.01; N 3.10.

1-{2-[4-(3-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-фенил]-2-оксоэтил}хинолиния бромид (5c). Выход 0.25 г (51%), т.пл. 250–252°C (осаждение эфиром из этанола). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 6.70 с (2H, CH_2), 7.03–7.10 м ($2H_{аром}$), 7.28–7.31 м (1H, хроменон), 7.47–7.52 м (2H, хроменон), 7.73 д (2H, C_6H_4, *J* 7.0 Гц), 8.02–8.40 м ($4H_{аром}$), 8.48–8.63 м (1H, хинолиний), 8.74 д (1H, хинолиний, *J* 8.7 Гц), 9.41–9.59 м (1H, хинолиний), 10.04–10.06 м (1H, хинолиний), 10.34 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 64.18; H 3.83; N 2.93. $C_{26}H_{18}BrNO_4$. Вычислено, %: C 63.95; H 3.72; N 2.87.

1-{2-[4-(3-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-фенил]-2-оксоэтил}бензо[*f*]хинолиния бромид (5d). Выход 0.40 г (74%), т.пл. 238–240°C (осаждение эфиром из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.08 д (1H, хроменон, *J* 7.6 Гц), 7.15 с (2H, CH_2), 7.28–7.31 м (1H, хроменон), 7.45–7.50 м (2H, хроменон), 7.74 д (2H, C_6H_4, *J* 7.1 Гц), 7.99 т (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 6.0 Гц), 8.05 т (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 6.0 Гц), 8.25–8.43 м (4H, C_6H_4 + $C_{13}H_9N$), 8.48 т (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 6.0 Гц), 8.64 д (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 9.4 Гц), 9.17 д (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 9.0 Гц), 9.52 д (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 4.7 Гц), 10.28 д (1H, $C_{13}H_9N$, *J* 8.6 Гц), 10.34 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 67.15; H 3.85; N 2.74. $C_{30}H_{20}BrNO_4$. Вычислено, %: C 66.93; H 3.74; N 2.60.

Соединения 6, 7 (*общая методика*). К 0.36 г (1 ммоль) бромкетона **4** в 15 мл безводного этанола

прибавляли эквимолярное количество соответствующего реагента (тиоацетамида, тиомочевины, 2-аминопиридина, 2-аминопиримидина). Реакционную смесь кипятили 2–2.5 ч. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали.

3-Гидрокси-4-[4-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-фенил]-2*H*-хромен-2-он (6a). Выход 0.23 г (69%), т.пл. 258–260°C (C_2H_5OH–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.75 с (3H, CH_3), 7.16 д (1H, хроменон, *J* 7.4 Гц), 7.25–7.27 м (1H, хроменон), 7.43–7.48 м (4$H_{аром}$), 8.03–8.11 м (3$H_{аром}$), 10.04 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 68.16; H 3.85; N 4.04. $C_{19}H_{13}NO_3S$. Вычислено, %: C 68.04; H 3.91; N 4.18.

4-[4-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)фенил]-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (6b). Выход 0.24 г (71%), т.пл. >280°C (водный ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.07–7.47 м (9H, Ar+NH_2), 7.95 д (2H, *J* 7.0 Гц, C_6H_4), 10.00 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 64.32; H 3.52; N 8.18. $C_{18}H_{12}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 64.27; H 3.60; N 8.33.

3-Гидрокси-4-[4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)фенил]-2*H*-хромен-2-он (7a). Выход 0.16 г (45%), т.пл. > 260°C (осаждение водой из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 6.92 т (1H, имидазопирид., *J* 6.7 Гц), 7.20 д (1H, хроменон, *J* 7.9 Гц), 7.27–7.29 м (2$H_{аром}$), 7.44–7.49 м (4$H_{аром}$), 7.62 д (1H, имидазопирид., *J* 9.1 Гц), 8.13 д (2H, C_6H_4, *J* 8.1 Гц), 8.49 с (1H, имидазопирид.), 8.56 д (1H, имидазопирид., *J* 6.7 Гц), 10.03 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 74.48; H 3.84; N 7.98. $C_{22}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C 74.56; H 3.98; N 7.91.

3-Гидрокси-4-[4-(имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-ил)фенил]-2*H*-хромен-2-он (7b). Выход 0.21 г (59%), т.пл. > 260°C (осаждение водой из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.11 т (1H, имидазопиримид., *J* 6.6 Гц), 7.19 д (1H, хроменон, *J* 8.0 Гц), 7.27–7.29 м (1H, хроменон), 7.44–7.50 м (2H, хроменон), 7.51 д (2H, C_6H_4, *J* 8.0 Гц), 8.17 д (2H, C_6H_4, *J* 8.0 Гц), 8.47 с (1H, имидазопиримид.), 8.56 д (1H, имидазопиримид., *J* 6.6 Гц), 9.00 д (1H, имидазопиримид., *J* 6.6 Гц), 10.06 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 70.77; H 3.62; N 11.88. $C_{21}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 70.98; H 3.69; N 11.82.

3-Гидрокси-4-[4-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-фенил]-2*H*-хромен-2-он (8). Смесь 0.36 г (1 ммоль) соединения **4**, 0.2 г (2 ммоль) 2-аминотиазола в 20 мл ацетонитрила кипятили 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.26 г (72%), т.пл. 327–330°C (осаждение эфиром из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.19 д (1H, хроменон, *J* 7.8 Гц), 7.23–7.29 м (1H, хроменон), 7.32 д (1H, имидазотиазол, *J* 4.4 Гц), 7.41–7.47 м (4$H_{аром}$), 7.94–8.03 м (3$H_{аром}$), 8.34 с (1H, имидазотиазол), 10.00 ш.с (1H, OH). Найдено, %: C 66.51; H 3.22; N 7.64. $C_{20}H_{12}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 66.65; H 3.36; N 7.77.

3-Гидрокси-4-(4-{2-[*N*'-(4-нитробензилиден)-гидразино]тиазол-4-ил}фенил)-2*H*-хромен-2-он (9a). Смесь 0.36 г (1 ммоль) соединения **4**, 0.09 г (1 ммоль) тиосемикарбазида в 20 мл безводного этанола кипятили 10–15 мин. К реакционной смеси прибавляли 0.15 г (1 ммоль) 4-нитробензальдегида и кипятили еще 20 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром. Выход 0.38 г (78%), т.пл. > 260°C (осаждение эфиром из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.17 д (1H, хроменон, *J* 8.0 Гц), 7.22–7.31 м (1H, хроменон), 7.39–7.47 м (4H, хроменон + C_6H_4), 7.49 с (1H, тиазол), 8.02 д (2H, C_6H_4, *J* 8.1 Гц), 8.09 д (2H, $C_6H_4NO_2$, *J* 8.1 Гц), 8.19 д (2H, $C_6H_4NO_2$, *J* 8.1 Гц), 8.47 с (1H, CH), 10.04 ш.с (1H, OH), 12.54 ш.с (1H, NH). Найдено, %: C 61.76; H 3.17; N 11.42. $C_{25}H_{16}N_4O_5S$. Вычислено, %: C 61.97; H 3.33; N 11.56.

Встречный синтез соединения 9a. Смесь 0.36 г (1 ммоль) соединения **4** и 0.22 г (1 ммоль) тиосемикарбазона 4-нитробензальдегида в 25 мл этанола кипятили 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.31 г (64%).

3-Гидрокси-4-(4-{2-[*N*'-(4-диметиламинобензилиден)гидразино]тиазол-4-ил}-фенил)-2*H*-хромен-2-он (9b) получен аналогично соединению **9a.** Выход 0.43 г (89%), т.пл. 238–240°C (осаждение эфиром из смеси C_2H_5OH–ДМФА, 1:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.99 с (3H, NMe_2), 3.01 с (3H, NMe_2), 6.76 д (2H, $C_6H_4NMe_2$, *J* 9.2 Гц), 7.12 д (1H, хроменон, *J* 7.3 Гц), 7.20–7.32 м (1H, хроменон), 7.41–7.59 м (5H, хроменон + C_6H_4 + тиазол), 7.75 д (2H, $C_6H_4NMe_2$, *J* 9.1 Гц), 7.96 д (2H, C_6H_4, *J* 8.5 Гц), 8.28 с (1H, CH), 10.09 ш.с (1H, OH), 12.70 ш.с (1H, NH). Найдено, %: C 67.25; H 4.42; N 11.46. $C_{27}H_{22}N_4O_3S$. Вычислено, %: C 67.20; H 4.60; N 11.61. Встречным синтезом соединение **9b** получено с выходом 0.30 г (62%).

3-Гидрокси-4-{4-[3-(4-хлорфенил)-2-[(4-хлорфенил)имино]-2,3-дигидротиазол-4-ил]фенил}-2*H*-хромен-2-он (11). Смесь 0.36 г (1 ммоль) соединения **4**, 0.13 г (1 ммоль) 4-хлоранилина, 0.17 г (1 ммоль) 4-хлорфенилизотиоцианата кипятили в

20 мл безводного этанола 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.38 г (68%), т.пл. 268–270°C (водный ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 6.65 с (1H, тиазол), 6.90 д (1H, хроменон, *J* 7.9 Гц), 6.96 д (2H$_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 7.20–7.25 м (1H, хроменон), 7.28–7.34 м (4H$_{аром}$), 7.35 д (2H$_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 7.39 д (2H$_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 7.40–7.44 м (2H, хроменон), 7.47 д (2H$_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 10.04 ш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 99.3, 116.7, 121.4, 121.5, 123.3 (2C), 125.1, 125.2, 127.3, 128.4, 128.8 (2C), 129.4 (2C), 129.9 (2C), 130.2 (2C), 131.1, 131.4 (2C), 132.7, 132.8, 137.1, 139.0, 149.0, 149.7, 150.5, 159.2, 160.2. Найдено, %: C 64.45; H 3.02; N 4.87. $C_{30}H_{18}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 64.64; H 3.25; N 5.03.

4-[4-(1-{[4-(4-Хлорфенил)-2-тиазолил]гидразоно}этил)фенил]-3-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (12). Смесь 0.28 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.09 г (1 ммоль) тиосемикарбазида, 0.23 г (1 ммоль) 4-хлорфенацилбромида в 20 мл ацетонитрила кипятили 3 ч. Затем раствор охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 0.42 г (86%), т.пл. 300–302°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.39 с (3H, CH_3), 7.19 д (1H, хроменон, *J* 7.8 Гц), 7.22–7.28 м (1H, хроменон), 7.41 с (1H, тиазол), 7.43–7.50 м (6H, H$_{аром}$ + хроменон), 7.90 д (2H$_{аром}$, *J* 8.6 Гц), 7.94 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц,), 10.05 ш.с (1H, OH), 11.37 ш.с (1H, NH). Найдено, %: C 64.15; H 3.62; N 8.77. $C_{26}H_{18}ClN_3O_3S$. Вычислено, %: C 64.00; H 3.72; N 8.61.

3-Гидрокси-4-[4-[1-{[4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)тиазол-2-ил]гидразоно}этил]-фенил]-2*H*-хромен-2-он (13). Смесь 0.28 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.09 г (1 ммоль) тиосемикарбазида, 0.27 г (1 ммоль) 3-(2-бромацетил)хромен-2-она в 15 мл этанола и 0.5 мл уксусной кислоты кипятили 2.5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.44 г (84%), т.пл. > 300°C (осаждение водой из ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.41 с (3H, CH_3), 7.14 д (1H, хроменон, *J* 7.9 Гц), 7.22–7.29 м (1H, хроменон), 7.40 т (1H, кумарин, *J* 7.5 Гц), 7.42–7.48 м (5H, C_6H_4 + хроменон + кумарин), 7.64 т (1H, кумарин, *J* 8.6 Гц), 7.80 с (1H, тиазол), 7.84 д (1H, кумарин, *J* 7.8 Гц), 7.95 д (2H, C_6H_4, *J* 8.4 Гц), 8.59 с (1H, кумарин), 10.05 ш.с (1H, OH), 11.42 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.5, 111.6, 111.7, 116.4, 116.7, 119.7, 121.4, 125.18, 125.2 (2C), 125.3, 125.5, 126.3 (2C), 126.7, 128.5, 129.3, 130.3 (2C), 132.2, 132.8, 138.2, 138.3, 138.5, 138.6, 149.1, 152.8, 159.2, 169.7. Найдено, %: C 66.54; H 3.46; N 7.87. $C_{29}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 66.79; H 3.67; N 8.06.

2-({1-[4-(3-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-фенил]этилиден}гидразоно)-тиазолидин-4-он (14). Смесь 0.28 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.09 г (1 ммоль) тиосемикарбазида, 0.19 г (2 ммоль) монохлоруксусной кислоты в 15 мл ацетонитрила кипятили 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход 0.36 г (92%), т.пл. 313–315°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH_3), 3.88 с (2H, CH_2), 7.13 д (1H, хроменон, *J* 7.8 Гц), 7.28–7.22 м (1H, хроменон), 7.42–7.46 м (2H, хроменон), 7.47 д (2H, C_6H_4, *J* 8.5 Гц), 8.00 д (2H, C_6H_4, *J* 8.5 Гц), 10.19 ш.с (1H, OH), 11.96 ш.с (1H, NH). Найдено, %: C 61.15; H 3.72; N 10.77. $C_{20}H_{15}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 61.06; H 3.84; N 10.68.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eyton W.B., Ollis W.D., Sutherland I.O., Gottlieb O.R., Magalhaes M.T., Jackman L.M. *Tetrahedron*. **1965**, *21*, 2683. doi 10.1016/S0040-4020(01)93924-9
2. Smyth T., Ramachandran V.N., Smyth W.F. *Int. J. Antimicrob Agents*. **2009**, *33*, 421. doi 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.022
3. Sun J., Ding W.-X., Hong X.-P., Zhang K., Zou Y. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, *48*, 16. doi 10.1007/s10600-012-0149-9
4. Liu C.-F., Shen Q.-K., Li J.-J., Tian Y.-S., Quan Z. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. **2017**, *32*, 1111. doi 10.1080/14756366.2017.1344982
5. Garazd M.M., Garazd Ya. L., Khilya V.P. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 245.
6. Wu L.-Q., Yang C.-G., Wu Y.-F., Yang L.-M. *J. Chin. Chem. Soc*. **2009**, *56*, 606. doi 10.1002/jccs.200900090
7. Mukerjee S.K., Saroja T., Seshadri T.R. *Tetrahedron*. **1968**, *24*, 6527. doi 10.1016/S0040-4020(01)96865-6
8. Shaterian H.R., Aghakhanizadeh M. *Chin. J. Catal*. **2013**, *34*, 1690. doi 10.1016/S1872-2067(12)60654-8
9. Sugino T., Tanaka K. *Chem. Lett*. **2001**, *30*, 110. doi 10.1246/cl.2001.110
10. Karimi-Jaberi Z., Zarei L. *Acta Chim. Slov.* **2013**, *60*, 178.
11. Karami B., Eskandari K., Khodabakhshi S. *Arkivoc*. **2012**, *9*, 76. doi 10.3998/ark.5550190.0013.907
12. Woods L.L., Sapp J. *J. Org. Chem*. **1962**, *27*, 3703. doi 10.1021/jo01057a519

13. Sharma G.V.M., Reddy J.J., Lakshmi P.S., Krishna P.R. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 6119. doi 10.1016/j.tetlet.2005.06.166
14. Crecente-Campo J., Vazguez-Tato M.P., Seijas J.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, *2010*, 4130. doi 10.1002/ejoc.201000051
15. Hwang I.-T., Lee S.-A., Hwang J.-S., Lee K.-I. *Molecules*. **2011**, *16*, 6313. doi 10.3390/molecules16086313
16. Upadhyay P.K., Kumar P. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 236. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.133
7. Ahluwalia V.K., Singh D., Singh R.P. *Monatsh. Chem*. **1985**, *116*, 869. doi 10.1007/BF00809163
18. Trost B.M., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 6305. doi 10.1021/ja961107i
19. Jia C., Lu W., Oyamada J., Kitamura T., Matsuda K., Irie M., Fujiwara Y. *J. Amer. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 7252. doi 10.1021/ja0005845
20. Jia C., Piao D., Oyamada J., Lu W., Kitamura T., Fujiwara Y. *Science*. **2000**, *287*, 1992. doi 10.1126/science.287.5460.1992
21. Aoki S., Oyamada J., Kitamura T. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2005**, *78*, 468. doi 10.1246/bcsj.78.468
22. Aoki S., Amamoto C., Oyamada J., Kitamura T. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 9291. doi 10.1016/j.tet.2005.07.062
23. Rizzi E., Dallgyalle S., Merlini L., Pratesi G., Zunino F. *Synth. Commun*. **2006**, *36*, 1117. doi 10.1080/00397910500501235
24. Jia C., Piao D., Kitamura T., Fujiwara Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7516. doi 10.1021/jo000861q
25. Shi Z., He C. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3669. doi 10.1021/jo0497353
26. Li K., Zeng Y., Neuenswander B., Tunge J.A. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 6515. doi 10.1021/jo050671l
27. Yamamoto Y., Kirai N. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 5513. doi 10.1021/ol802239n
28. Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Guiry P.J., Rea M.D. *Synth. Commun*. **1999**, *29*, 2719. doi 10.1080/00397919908086434
29. Combes S., Barbier P., Douillard S., McLeer-Florin A., Bourgarel-Rey V., Pierson J.-T., Fedorov A.Yu., Finet J.-P., Boutonnat J., Peyrot V. *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 3153. doi 10.1021/jm901826e
30. Bailly C., Bal C., Barbier P., Combes S., Finet J.-P., Hildebrand M.-P., Peyrot V., Wattez N. *J. Med. Chem*. **2003**, *46*, 5437. doi 10.1021/jm030903d
31. Wu J., Wang L., Fathi R., Yang Z. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 4395. doi 10.1016/S0040-4039(02)00718-9
32. Zhang L., Meng T., Fan R., Wu J. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7279. doi 10.1021/jo071117+
33. Luo Y., Wu J. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 2103. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.116
34. Boland G.M., Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Rea M.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1996**, 2591. doi 10.1039/P19960002591
35. Rieke R.D., Kim S.-H. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 3094. doi 10.1016/j.tetlet.2011.03.151
36. Скрипская О.В., Фейло Н.О., Нещадин А.О., Еленич О.В., Лытвын Р.З., Обушак Н.Д., Ягодинец П.И. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1673. [Skripskaya O.V., Feilo N.O., Neshchadin A.O., Elenich O.V., Lytvyn R.Z., Obushak N.D., Yagodinets P.I. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 1655.] doi 10.1134/S1070428013110158
37. Еленич О.В., Лытвын Р.З., Скрипская О.В., Лявинец О.С., Питковыч Х.Е., Ягодинец П.И., Обушак М.Д. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 394. [Elenich O.V., Lytvyn R.Z., Skripskaya O.V., Lyavinets O.S., Pitkovych Kh.E., Yagodinets P.I., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 373.] doi 10.1134/S1070428016030131
38. Обушак Н.Д., Ляхович М.Б., Билая Е.Е. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 47. [Obushak N.D., Lyakhovich M.B., Bilaya E.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2002**, *38*, 38.] doi 10.1023/A:1015394423091
39. Argotte-Ramos R., Ramirez-Avila G., Rodriguez-Gutierrez M.C., Ovilla-Munoz M., Lanz-Mendoza H., Rodriguez M.H., Gonzalez-Cortazar M., Alvarez L. *J. Nat. Prod*. **2006**, *69*, 1442. doi 10.1021/np060233p
40. Verotta L., Lovaglio E., Vidari G., Finzi P.V., Neri M.G., Raimondi A., Parapini S., Taramelli D., Riva A., Bombardelli E. *Phytochem*. **2004**, *65*, 2867. doi 10.1016/j.phytochem.2004.07.001
41. Pierson J.-T., Dumetre A., Hutter S., Delmas F., Laget M., Finet J.-P., Azas N., Combes S. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 864. doi 10.1016/j.ejmech.2009.10.022
42. Feuer G. *Prog.Med. Chem*. **1974**, *10*, 85. doi 10.1016/S0079-6468(08)70267-4

4-(4-Acethylphenyl)-3-hydroxycoumarin in the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles with Neoflavonoid Moiety

P. I. Yagodinets[a], O. V. Rusnak[a], R. Z. Lytvyn[b], O. V. Skrypska[a], Kh. Ye. Pitkovych[b], and M. D. Obushak[b, *]

[a] *Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, 58012, Ukraine, Chernivtsi, ul. Lesi Ukrainki 25*

[b] *Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya 6*

**e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Received March 19, 2019; revised May 31, 2019; accepted May 31, 2019

4-(4-Acetylphenyl)-3-hydroxy-2*H*-chromen-2-one has been prepared by the reaction of 4-acetylphenyl diazonium chloride with 3-hydroxy-2*H*-chromen-2-one under Meerwein reaction conditions. Reactions of 4-(4-bromoacetylphenyl)-3-hydroxy-2*H*-chromen-2-one with pyridine, 4-methylpyridine, quinoline and benzo[*f*]-quinoline afforded quaternary salts, and with thioacetamide, thiourea, 2-aminopyridine, 2-aminopyrimidine and 2-aminothiazole provided the corresponding derivatives of thiazole, imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]-pyrimidine, imidazo[2,1-*b*]thiazole. In the reaction of the same bromo-derivative with thiosemicarbazide and aromatic aldehydes a thiazole ring is built and the corresponding hydrazones are formed. It was found that 4-(4-acetylphenyl)- and 4-[4-(2-bromoacetyl)phenyl]-3-hydroxy-2*H*-chromen-2-ones can be used in three-component reactions with the formation of a thiazole cycle.

Keywords: neoflavonoids, 4-aryl-2*H*-chromen-2-ones, Meerwein reaction, multicomponent reactions, one-pot synthesis, coumarins, thiazole derivatives