

О. В. Хиля, О. В. Шаблыкина, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров,  
В. В. Ищенко, В. П. Хиля

## ХИМИЯ 3-ГЕТАРИЛКУМАРИНОВ

### 2\*. 3-(2-ТИАЗОЛИЛ)КУМАРИНЫ

Взаимодействием замещенных салициловых альдегидов с тиазол-2-илацетонитрилами получены 3-(2-тиазолил)кумарины. Для 7-гидроксизамещенных продуктов изучены реакции метилирования, ацилирования и аминометилирования.

**Ключевые слова:** 8-аминометил-7-гидрокси-3-(2-тиазолил)кумарины, 7-ацилокси-3-(2-тиазолил)кумарины, 7-метокси-3-(2-тиазолил)кумарины, 3-(2-тиазолил)кумарины.

Многие синтетические кумарины обладают широким спектром биологической активности [2–5], а также флуоресценцией, что дает возможность применять их как флуоресцентные зонды, метки и в качестве сред для лазеров [6, 7].

Особый интерес представляют гетероциклические аналоги кумаринов в плане изучения влияния природы гетероцикла на их свойства и возможности полезного использования.

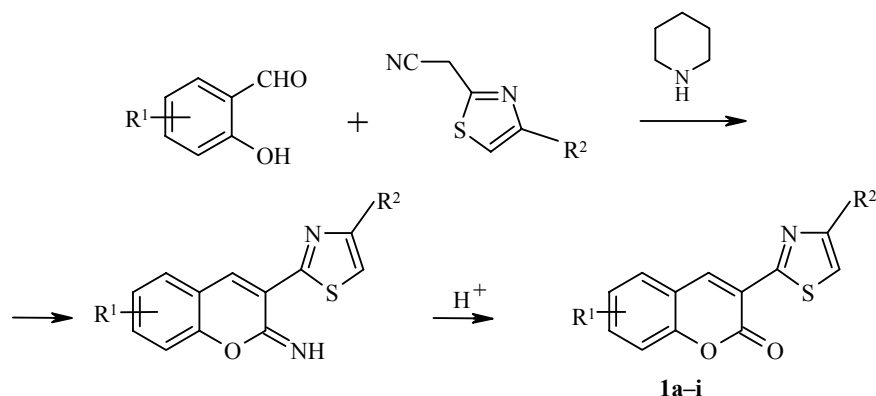
Ранее нами были получены и изучены 3-(2-бензимидазолил)- и 3-(2-бензтиазолил)кумарины [1]. Объекты настоящей работы – 3-(2-тиазолил)кумарины **1a–i** с алкильными и арильными заместителями в положении 4 тиазольного ядра. Обычно подобные соединения синтезируют конденсацией по Кневенагелю салициловых альдегидов и тиазол-2-илацетонитрилов с последующим гидролизом образующихся 2-иминокумаринов (наиболее удобный и часто используемый метод) [8, 9]; взаимодействием 2-иминокумарин-3-тиокарбоксамидов с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями (в этом случае происходит частичный гидролиз иминогруппы) [8–11]; реакцией гетарилацетонитрилов или соответствующих им сложных эфиров с основаниями Шиффа (азометинами) – производными салициловых альдегидов [12]. Исследованы спектральные свойства некоторых 3-(2-тиазолил)кумаринов [13, 14] и возможная фармакологическая активность [15].

3-(2-Тиазолил)кумарины **1a–i** синтезированы конденсацией 4-гидрокси-, 5-бром-, 5-нитро- и 5-хлорсалициловых альдегидов с метил- или арилзамещенными тиазол-2-илацетонитрилами в присутствии пиперидина и последующим гидролизом полученных иминокумаринов 3%  $H_2SO_4$ .

Продукты **1a–i** представляют собой высокоплавкие, кристаллические вещества, преимущественно желтого цвета, нерастворимые в воде и, за исключением соединения **1a**, плохо растворимые в органических растворителях (табл. 1). В их спектрах ЯМР  $^1H$  в слабом поле имеется синглетный

\* Сообщение 1 см. [1].

H-5 (7.0–8.5 м. д.) тиазольного цикла, а также полный набор сигналов остальных протонов фрагмента кумарина и сигналы заместителя R<sup>2</sup> (табл. 2).

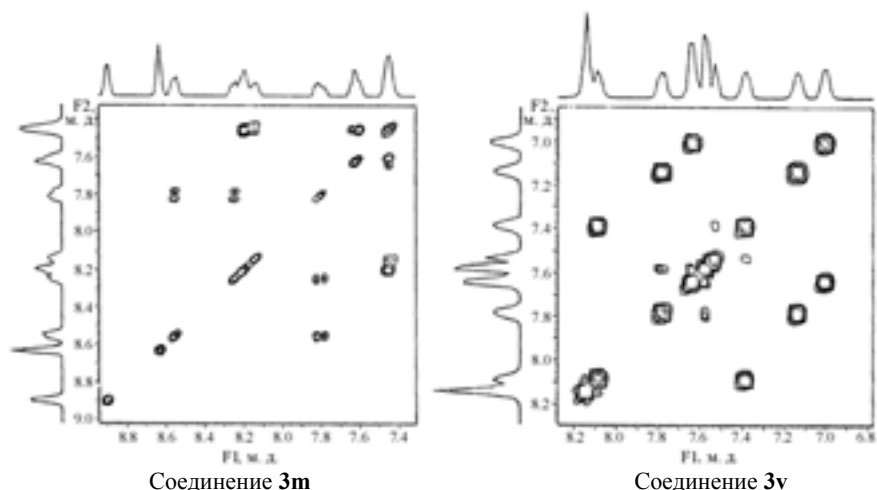


**1 a–d** R<sup>1</sup> = 7-OH, **e, f** R<sup>1</sup> = 6-Br, **g, h** R<sup>1</sup> = 6-NO<sub>2</sub>, **i** R<sup>1</sup> = 6-Cl; **a** R<sup>2</sup> = Me,  
**b, e, g** R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4, **c, f, h, i** R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-3, **d** R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-3,4

Для соединений **1a–d** с активной гидроксильной группой изучены реакции метилирования, ацилирования и аминометилирования.

Метилирование кумаринов **1a–d** действием Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в ацетоне в присутствии поташа привело к 7-метоксикумаринам **2a–d**, при ацилировании действием хлорангидридов кислот в пиридине получены 7-ацилоксикумарины **3a–w** (табл. 1). Для спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных производных характерно незначительное смещение сигналов протонов кумаринового фрагмента в более слабое поле по сравнению с исходными соединениями, а также наличие сигналов протонов метоксигруппы (3.90–3.95 м. д.) или ацильного заместителя R<sup>3</sup>CO (табл. 2).

Для отнесения сложных мультиплетных сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3m** и **3v** применялась двумерная COSY-спектроскопия (рисунок).



Соединение **3m**

Соединение **3v**

## Характеристики синтезированных соединений 1–4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		Hal	N	S		
1	2	3	4	5	6	7
1a	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S		5.47	12.39	295–296	98
				5.40		
1b	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>3</sub> S	20.12 19.96	–	8.19	>330	78
				8.01		
1c	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S		7.38	9.10	321–325	93
				7.65		
1d	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S		4.14	8.99	305 (разл.)	79
				3.83		
1e	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	34.94 34.51	3.14	6.72	246–247	76
				3.02		
1f	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	18.17 18.62	6.11	7.27	262–264	79
				6.53		
1g	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	18.83 18.62	6.30	7.07	232–233	81
				6.53		
1h	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S		10.14	7.70	308–309	71
				10.63		
1i	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8.90 9.21	6.92	8.06	300 (разл.)	86
				7.28		
2a	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S		5.34	11.65	208–211	78
				5.13		
2b	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>3</sub> S	19.66 19.29		7.89	285–286	85
2c	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S		7.23	8.31	259–261	79
				7.37		
2d	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S		4.02	8.36	242–245	91
				3.69		
3a	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S		4.51	10.40	179–184	92
				4.65		
3b	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S			8.76	201–203	91
3c	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub> S	18.30 18.07		7.41	238–239	88
3d	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>4</sub> S	17.89 17.51		6.91	213–215	55
3e	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub> S	16.86 16.50		6.49	217–219	75
3f	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>4</sub> S	15.74 15.42		6.28	220–223	90
3g	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>5</sub> S	15.06 14.95		5.97	241–243	88
3h	C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>6</sub> S	14.50 14.16		5.89	237–237.5	90
3i	C <sub>23</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>5</sub> S	16.42 16.17		6.61	252–254	82
3j	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S		7.07	8.04	230–232	82
				6.85		
3k	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S		6.91	7.86	222–222.5	76
				6.63		
3l	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S		5.98	7.16	227–229	76
				6.22		

## Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
<b>3m</b>	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S		<u>5.72</u> 5.78	<u>6.58</u> 6.62	232–233	51
<b>3n</b>	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S		<u>5.57</u> 5.60	<u>6.43</u> 6.41	243–243.5	68
<b>3o</b>	C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S		<u>5.39</u> 5.28	<u>6.38</u> 6.04	258–260	75
<b>3p</b>	C <sub>23</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S		<u>6.04</u> 6.08	<u>7.24</u> 6.96	246–250	58
<b>3q</b>	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>6</sub> S			<u>7.99</u> 7.86	232–232.5	90
<b>3r</b>	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub> S			<u>7.32</u> 7.61	251–252	86
<b>3s</b>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub> S			<u>6.92</u> 7.13	255–258	78
<b>3t</b>	C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> S			<u>6.56</u> 6.63	237–238	85
<b>3u</b>	C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> S			<u>6.41</u> 6.42	215–218	89
<b>3v</b>	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>8</sub> S			<u>6.06</u> (5.86)	242–243	77
<b>3w</b>	C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>7</sub> S		<u>3.21</u> 3.05	<u>7.11</u> 6.98	224–226	71
<b>4a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S		<u>8.38</u> 8.18	<u>9.54</u> 9.36	175–178	95
<b>4b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S		<u>7.44</u> 7.56	<u>8.49</u> 8.66	202–209	87
<b>4c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S		<u>7.50</u> 7.28	<u>8.51</u> 8.34	78–81	82
<b>4d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>17.87</u> 17.47	<u>6.11</u> 6.13	<u>7.01</u> (7.26)	214–215	92
<b>4e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>16.24</u> 16.63	<u>6.01</u> 5.80	<u>6.63</u> 6.63	228–230	85
<b>4f</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>16.47</u> 16.07	<u>5.48</u> 5.63	<u>6.70</u> 6.45	238–240	87
<b>4g</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>15.82</u> 15.59	<u>8.38</u> 8.20	<u>6.38</u> 6.25	206–208	86
<b>4h</b>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>16.41</u> 16.06	<u>5.89</u> 5.63	<u>6.68</u> 6.45	220 (разл.)	51
<b>4i</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S		<u>10.18</u> 9.92	<u>7.84</u> 7.57	225–226	71
<b>4j</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S		<u>9.66</u> 9.35	<u>6.96</u> 7.13	212–213	84
<b>4k</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S		<u>9.23</u> 9.07	<u>6.81</u> 6.92	235–237	73
<b>4l</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S		<u>12.38</u> 11.71	<u>6.91</u> 6.70	240–243	76
<b>4m</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S		<u>6.69</u> 6.63	<u>7.71</u> 7.59	198–199	93
<b>4n</b>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S		<u>6.47</u> 6.25	<u>7.19</u> 7.15	213–215	89
<b>4o</b>	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S		<u>5.80</u> 6.06	<u>7.14</u> 6.93	228–230	88
<b>4p</b>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S		<u>8.83</u> 8.80	<u>6.96</u> 6.71	212–213	83

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  замещенных 7-гидрокси-, 6-галоген-, 6-нитро-, 7-метокси-, 7-ацилоксикумаринов 1–3

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)						
	Остаток кумарина					Н-5 тиазола (1H, с)	$R^2$
	Н-4 (1H, с)	Н-5 (1H)	Н-6 (1H)	Н-7 / $R^3$	Н-8		
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>1a</b>	8.85	7.81 (д, $^3J = 8.0$ )	6.64 (д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 2.5$ )	10.91 (1H, уш. с, OH)	6.83 (д, $^4J = 2.5$ )	7.36	2.44 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
<b>1b</b>	9.00	7.80 (д, $^3J = 8.5$ )	6.8 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	10.9 (1H, уш. с, OH)	6.70 (д, $^4J = 1.5$ )	8.24	7.65 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.20 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
<b>1c</b>	8.99	7.88 (д, $^3J = 8.5$ )	6.88 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	10.80 (1H, уш. с, OH)	6.81 (д, $^4J = 1.5$ )	8.44	8.92 (1H, уш. с, H-2); 8.48 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.75 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.26 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
<b>1d</b>	8.99	7.82 (д, $^3J = 8.5$ )	6.89 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	10.89 (1H, уш. с, OH)	6.82 (д, $^4J = 1.5$ )	8.03	7.62 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 6.99 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.61 (1H, д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.07 (2H, с, $\text{OCH}_2\text{O}$ )
<b>1e</b>	8.96	8.21 (д, $^4J = 2.0$ )	–	7.80 (1H, д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 2.0$ )	7.4 (д, $^3J = 8.5$ )	8.21	7.65 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.00 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
<b>1f</b>	9.03	8.03 (д, $^4J = 2.0$ )	–	7.81 (1H, д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 2.0$ )	7.44 (д, $^3J = 8.5$ )	8.56	8.92 (1H, уш. с, H-2); 8.48 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.75 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.26 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
<b>1g</b>	9.22	8.94 (д, $^4J = 2.0$ )	–	8.45 (1H, д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 2.0$ )	7.68 (д, $^3J = 8.5$ )	8.28	7.67 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.03 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
<b>1h</b>	9.28	9.05 (д, $^4J = 2.0$ )	–	8.43 (1H, д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 2.0$ )	7.69 (д, $^3J = 8.5$ )	8.64	8.84 (1H, уш. с, H-2); 8.49 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.78 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.22 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
<b>1i</b>	9.06	8.17	–	8.48 (1H, д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.5$ )	7.51	8.55	8.83 (1H, уш. с, H-2); 8.64 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4);

<b>2a</b>	8.85	(д, $^4J = 1.5$ ) 7.81 (д, $^3J = 8.0$ )	6.96 (д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 2.5$ )	3.90 (3H, с, CH <sub>3</sub> O)	(д, $^3J = 8.0$ ) 7.04 (д, $^4J = 2.5$ )	7.22 2.47 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	7.71 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.24 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
<b>2b</b>	9.03	7.95 (д, $^3J = 8.5$ )	7.07 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	3.95 (3H, с, CH <sub>3</sub> O)	7.13 (д, $^4J = 1.5$ )	8.23 7.68 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.05 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)	
<b>2c</b>	9.00	7.94 (д, $^3J = 8.5$ )	7.02 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	3.95 (3H, с, CH <sub>3</sub> O)	7.06 (д, $^4J = 1.5$ )	8.48 8.72 (1H, уш. с, H-2); 8.48 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.74 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.18 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)	
<b>2d</b>	9.00	7.91 (д, $^3J = 8.0$ )	7.07 (д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.5$ )	3.91 (3H, с, CH <sub>3</sub> O)	7.08 (д, $^4J = 1.5$ )	8.01 7.61 (1H, д, $^4J = 1$ , H-2); 6.97 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.62 (1H, д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.07 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)	
<b>3a</b>	8.81	7.67 (д, $^3J = 8.0$ )	7.31 (д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 2.5$ )	2.36 (3H, с, CH <sub>3</sub> CO)	7.22 (д, $^4J = 2.5$ )	7.10 2.54 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	
<b>3b</b>	8.84	7.72 (д, $^3J = 8.0$ )	7.26 (д. д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 2.5$ )	7.45 (1H, уш. с, H-3); 6.64 (1H, м, H- 4); 7.73 (1H, уш. с, H-5)	7.36 (д, $^4J = 2.5$ )	7.11 2.50 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	
<b>3c</b>	9.08	8.07 (д, $^3J = 8.5$ )	7.26 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> CO)	7.39 (д, $^4J = 1.5$ )	8.32 7.67 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.06 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)	
<b>3d</b>	8.94	7.72 (д, $^3J = 8.5$ )	7.26 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	1.29 (3H, т, $^3J = 8.0$ , CH <sub>3</sub> ); 2.63 (2H, к, $^3J = 8.0$ , CH <sub>2</sub> )	7.21 (д, $^4J = 1.5$ )	7.68 7.58 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2, H-6); 7.89 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)	
<b>3e</b>	9.04	8.07 (д, $^3J = 8.5$ )	7.22 (д. д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	1.35 (9H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C)	7.35 (д, $^4J = 1.5$ )	8.29 7.66 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.04 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)	

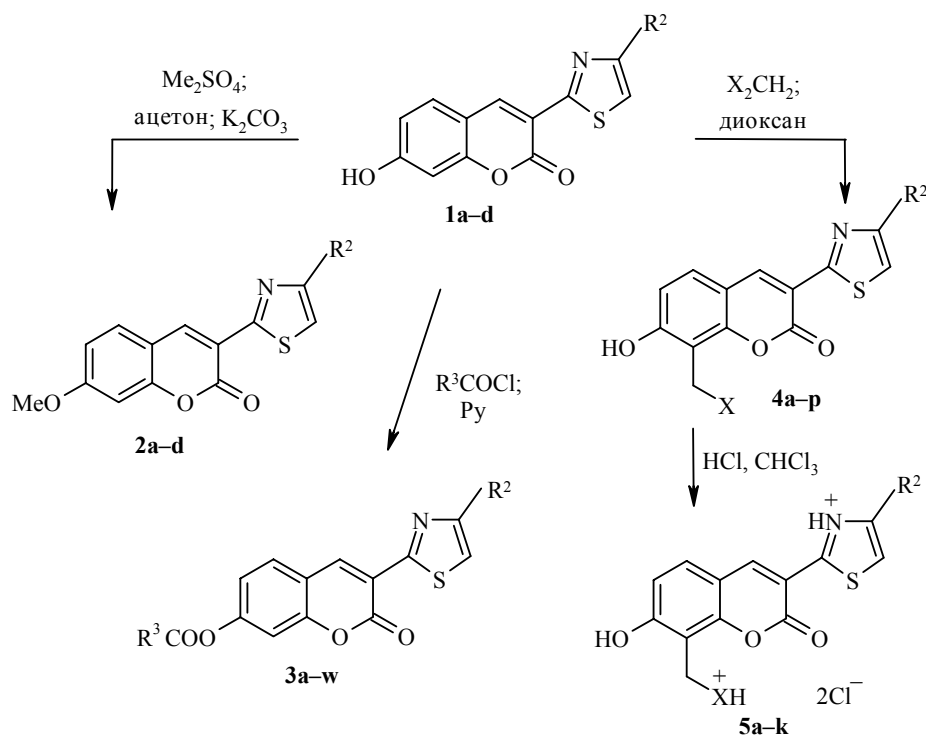
Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>3f</b>	9.19	8.14–8.18 (м)	7.45–7.47 (м)	2.63 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 7.45–7.47 (2H, м, H-3,5); 7.61–7.65 (1H, м, H-4); 8.14–8.18 (1H, м, H-6)	7.61–7.65 (м)	8.42	7.72 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2,6); 8.05 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3,5)
<b>3g</b>	8.99	7.81 (д, <sup>3</sup> J = 8.5)	7.29 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 1.5)	3.92 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> O); 7.03 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3,5); 8.17 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2,6)	7.34 (д, <sup>4</sup> J = 1.5)	7.73	7.59 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2,6); 7.92 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3,5)
<b>3h</b>	9.15	8.13 (д, <sup>3</sup> J = 8.0)	7.42 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.0, <sup>4</sup> J = 2.0)	3.89 (3H, c, 3-CH <sub>3</sub> O); 3.87 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> O); 7.60 (1H, д, <sup>4</sup> J = 1.5, H-2); 7.17 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-5); 7.81 (1H, д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 1.5, H-6)	7.58 (д, <sup>4</sup> J = 2.0)	8.39	7.70 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2,6); 8.07 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3,5)
<b>3i</b>	9.15	8.14 (д, <sup>3</sup> J = 9.0)	7.43 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.0, <sup>4</sup> J = 1.5)	7.61 (1H, уш. c, H-3); 6.85 (1H, м, H-4); 8.17 (1H, уш. c, H-5)	7.65 (д, <sup>4</sup> J = 1.5)	8.32	7.67 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-2,6); 8.06 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3,5)
<b>3j</b>	9.12	8.11 (д, <sup>3</sup> J = 8.5)	7.56 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 2.0)	2.32 (3H, c, CH <sub>3</sub> CO)	7.39 (д, <sup>4</sup> J = 2.0)	8.57	8.85 (1H, уш. c, H-2); 8.51 (1H, д, J = 8.0, H-4); 7.77 (1H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, H-5); 8.21 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)
<b>3k</b>	9.02	7.80 (д, <sup>3</sup> J = 8.5)	7.20 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 2.0)	1.31 (3H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, CH <sub>3</sub> ); 2.66 (2H, κ, <sup>3</sup> J = 8.0, CH <sub>2</sub> )	7.26 (д, <sup>4</sup> J = 2.0)	7.84	8.92 (1H, уш. c, H-2); 8.31 (1H, д, J = 8.0, H-4); 7.64 (1H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, H-5); 8.23 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)
<b>3l</b>	9.01	8.05 (д, <sup>3</sup> J = 8.5)	7.18 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 2.0)	1.35 (9H, c, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO)	7.30 (д, <sup>4</sup> J = 2.0)	8.48	8.77 (1H, уш. c, H-2); 8.44 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-4); 7.72 (1H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, H-5); 8.18 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)
<b>3m</b>	9.20	8.14 (д, <sup>3</sup> J = 8.0)	7.43–7.46 (3H, м)	2.63 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 7.43–7.46 (2H, м, H-3,5); 7.60–7.64 (1H, м, H-4); 8.19 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)	7.60–7.64 (м)	8.63	8.90 (1H, уш. c, H-2); 8.55 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-4); 7.81 (1H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, H-5); 8.25 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)
<b>3n</b>	9.08	7.90 (д, <sup>3</sup> J = 8.5)	7.35 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 2.0)	3.93 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> O); 7.04 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3,5); 8.18 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2,6)	7.45 (д, <sup>4</sup> J = 2.0)	7.96	8.93 (1H, уш. c, H-2); 8.38 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-4); 7.68 (1H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, H-5); 8.24 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)
<b>3o</b>	9.15	8.16 (д, <sup>3</sup> J = 8.5)	7.42 (д, д, <sup>3</sup> J = 8.5, <sup>4</sup> J = 2.0)	3.89 (3H, c, 3-CH <sub>3</sub> O); 3.87 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> O); 7.60 (1H, д, <sup>4</sup> J = 1.5, H-2); 7.17 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-5); 7.81 (1H,	7.56 (д, <sup>4</sup> J = 2.0)	8.60	8.86 (1H, уш. c, H-2); 8.52 (1H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-4); 7.79 (1H, τ, <sup>3</sup> J = 8.0, H-5); 8.23 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-6)

<b>3p</b>	9.19	8.19 (д, $^3J = 8.0$ )	7.44 (д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.5$ )	д, д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ , H-6) 7.62 (1H, уш. с, H-3); 6.86 (1H, м, H-4); 8.17 (1H, уш. с, H-5)	7.69 (д, $^4J = 1.5$ )	8.59	8.90 (1H, уш. с, H-2); 8.55 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.81 (1H, τ, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.25 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
<b>3q</b>	9.07	8.05 (д, $^3J = 8.5$ )	7.25 (д, д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> CO)	7.37 (д, $^4J = 1.5$ )	8.10	7.67 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 6.99 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.67 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.09 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>3r</b>	8.95	7.77 (д, $^3J = 8.5$ )	7.17 (д, д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	1.30 (3H, τ, $^3J = 8.0$ , CH <sub>3</sub> ); 2.65 (2H, κ, $^3J = 8.0$ , CH <sub>2</sub> )	7.24 (д, $^4J = 1.5$ )	7.58	7.51 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 6.90 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.45 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.09 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>3s</b>	9.08	8.08 (д, $^3J = 8.5$ )	7.23 (д, д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	1.34 (9H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO)	7.39 (д, $^4J = 1.5$ )	8.14	7.66 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 7.01 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.65 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.09 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>3t</b>	9.15	8.13 (2H, уш. д, H-2)	7.42–7.45 (3H, м)	2.62 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 7.42–7.45 (2H, м, H-3,5); 7.60–7.67 (1H, м, H-4); 8.13 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)	7.60–7.67 (м)	8.17	7.67 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 7.04 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.65 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.09 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>3u</b>	8.97	7.76 (д, $^3J = 8.5$ )	7.28 (д, д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	3.93 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> O); 7.02 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5); 8.17 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6)	7.34 (д, $^4J = 1.5$ )	7.55	7.54 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 6.90 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.54 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.09 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>3v</b>	9.17	8.13 (д, $^3J = 8.5$ )	7.43 (д, д, $^3J = 8.5$ , $^4J = 1.5$ )	3.89 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 3.87 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 7.60 (1H, д, $^4J = 1.5$ , H-2); 7.18 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.83 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6)	7.61 (д, $^4J = 1.5$ )	8.20	7.69 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 7.05 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.68 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.10 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>3w</b>	9.17	8.13 (д, $^3J = 9.5$ )	7.43 (д, д, $^3J = 9.5$ , $^4J = 1.5$ )	7.62 (1H, уш. с, H-3); 6.85 (1H, м, H-4); 8.17 (1H, уш. с, H-5)	7.65 (д, $^4J = 1.5$ )	8.20	7.62 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 6.99 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.61 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.09 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)



Известно, что реакция аминотилирования в ряду изофлавонов, кумаринов и их гетероаналогов проходит легко, а полученные основания Манниха биологически активны [16, 17]. Для синтеза подобных оснований из 7-ОН-3-тиазолилкумаринов **1a-d** (в отсутствие сильного донорного заместителя – гидроксигруппы аминотилирование не происходит) нами были использованы амины, так как при проведении реакции в стандартных условиях (действие гидрохлоридов аминов в спирте) имеет место протонирование азота тиазольного цикла, что дезактивирует кумариновую систему в реакциях электрофильного замещения [1]. Кипячение кумарина с небольшим избытком аминаля (10–20%) в диоксане на протяжении 1 ч 30 мин – 2 ч приводит к образованию с достаточно высоким выходом исключительно соответствующего 8-аминометильного производного **4a-o**. При синтезе соединения **4h**, имеющего у атома азота наиболее объемный заместитель, продолжительность реакции была наибольшей (3 ч), а выход продукта – наименьший (51%) (табл. 1).



**2a, 3 a, b**  $R^2 = \text{Me}$ , **2b, 3c-i**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$ , **2c, 3 j-p**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-3}$ ,  
**2d, 3q-w**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{O-3,4}$ ; **3 a, c, j, q**  $R^3 = \text{Me}$ , **b, i, p, w**  $R^3 = 2\text{-фурил}$ , **d, k, r**  $R^3 = \text{Et}$ ,  
**e, l, s**  $R^3 = \text{CMe}_3$ , **f, m, t**  $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-2}$ , **g, n, u**  $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ ,  
**h, o, v**  $R^3 = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2\text{-3,4}$ , **4 a-c**  $R^2 = \text{Me}$ , **d-h**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$ , **i-l**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-3}$ ,  
**m-p**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{O-3,4}$ ; **a**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_4$ .

**b**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CHMe}(\text{CH}_2)_2$ , **c**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHEt}$ ; **d, i, m**  $\text{X} = \text{NMe}_2$ , **e, j, n**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_4$ .

**f, k, o**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ , **g, l, p**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$ , **h**  $\text{X} = \text{NCHMe}(\text{CH}_2)_3\text{CHMe}$ ;  
**5a-c**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$ ; **d-g**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-3}$ , **h-k**  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{O-3,4}$ , **a, d, h**  $\text{X} = \text{NMe}_2$ ,

**b, e, i**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_4$ , **c, f, j**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ , **g, k**  $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$

Аминометильные производные лучше, чем исходные соединения, растворимы в органических растворителях, многие умеренно растворимы в разбавленных минеральных кислотах, а некоторые – в воде. Растворы в органических растворителях (этанол, ацетон) соединений **4a–c, d–g, m–p**, как и соответствующих исходных кумаринов и их метильных и ацильных производных, флуоресцируют при возбуждении видимым светом. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных оснований Манниха имеются сигналы протонов аминоалкильных остатков; сигналы протонов Н-5 и Н-6 (дублеты с  $^3J = 8.5\text{--}9.0$  Гц) по сравнению с аналогичными сигналами исходных кумаринов сдвинуты в сильное поле (табл. 3); сигнал протона Н-8 отсутствует.

При насыщении  $\text{HCl}$  растворов оснований Манниха **4d–f, i–l, m–p** выпадает осадок соответствующих гидрохлоридов **5a–k**. Протонирование происходит по двум атомам азота, о чем свидетельствуют данные элементного анализа полученных солей (см. экспериментальную часть). Соли **5a–k** – гигроскопичные соединения, которые при нагревании выше  $\sim 60$  °С разлагаются до исходного основания с выделением  $\text{HCl}$ . Они очень плохо растворимы в органических растворителях, но хорошо растворяются в воде; водные растворы гидрохлоридов **5a–k** интенсивно флуоресцируют. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **5a–k** наблюдается значительный сдвиг в слабое поле сигналов протонов аминоалкильных остатков по сравнению с аналогичными сигналами оснований **4d–f, i–l, m–p** (табл. 3).

Таким образом, конденсация салициловых альдегидов с тиазол-2-илацетонитрилами является препаративным методом синтеза 3-(2-тиазолил)кумаринов, а наличие в последних гидроксильной группы позволяет получать их алкильные и ацильные производные и селективно проводить реакцию аминометилирования действием аминалей формальдегида.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюенты хлороформ–метанол 9 : 1, 19 : 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на приборах Bruker WP 100SY и Varian Mercury 400 (100 и 400 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС.

**6- или 7- $\text{R}^1$ -Замещенные 3-(4- $\text{R}^2$ -тиазолил-2)кумарины 1a–i.** В минимальном объеме этанола или 2-пропанола при 50–60 °С растворяют 100 ммоль замещенного салицилового альдегида и 0.1 моль соответствующего тиазол-2-илацетонитрила (при синтезе соединений **1e–i** готовят суспензию указанных количеств реагентов в 50 мл спирта). К раствору добавляют 3–5 капель пиперидина, реакцию смесь выдерживают 1 сут при комнатной температуре, после чего выпавший осадок 2-иминокумарина отфильтровывают, промывают спиртом, гидролизуют кипячением с 50 мл 3% водного раствора серной кислоты 6–48 ч. Образовавшийся кумарин отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из ДМФА.

**7-Метокси-3-(4- $\text{R}^2$ -тиазолил-2)кумарины 2a–d.** К суспензии 2.5 ммоль кумарина **1a–d** и 1 г свежепрокаленного поташа в 40 мл ацетона добавляют 3 ммоль диметилсульфата, и смесь кипятят при перемешивании 1 ч 30 мин – 2 ч 30 мин. Далее реакцию массу выливают в 100 мл воды, осадок продукта **2a–d** отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из ДМФА.

**7-Ацилокси-3-(4- $\text{R}^2$ -тиазолил-2)кумарины 3a–w.** К раствору или суспензии 2.5 ммоль 7-гидроксикумарина **1a–d** в 5 мл пиперидина добавляют 5.0 ммоль ангидрида или хлорангидрида кислоты и смесь выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок продукта **3a–w** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, сушат и кристаллизуют из ДМФА.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  оснований Манниха 4а-р и гидрохлоридов 5а-к

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц) *						
	Остаток кумарина					Н-5 тиазола (1H, c)	R <sup>2</sup>
	Н-4 (1H, c)	Н-5 **	Н-6**	8-CH <sub>2</sub> (2H, c)	X		
4а	8.73	6.80	7.44	4.23	1.92 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2.77 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	7.01	2.52 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
4б	8.72	7.44	6.79	4.08	1.7 (3H, м, CH <sub>3</sub> ); 2.29 (5H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 3.03 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	7.00	2.51 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
4с	8.69	7.37	6.79	4.20	0.93 (5H, м, CH <sub>3</sub> , 4-CH <sub>2</sub> ); 1.65 (6-H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 2.9 (3H, м, CH <sub>2</sub> NCH)	6.97	2.49 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
4д	8.92	7.71	6.67	4.07	2.53 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> )	8.12	7.68 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.05 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
4е	8.88	7.67	6.64	4.19	1.88 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2.92 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.14	7.67 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.03 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
4ф	8.94	7.74	6.74	4.05	1.55 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 2.71 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.21	7.66 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.05 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
4г	8.80	7.48	6.81	4.07	2.31 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.71 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	7.38	7.50 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 7.84 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
4h	8.92	7.67	6.65	4.25	1.09 (6H, м, 2CH <sub>3</sub> ); 1.66 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 2.80 (2H, м, 2CHN)	8.19	7.65 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2,6); 8.04 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3,5)
4и	8.92	7.74	6.68	4.07	2.50 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> )	8.39	8.86 (1H, уш. c, H-2); 8.52 (1H, д, $J = 8.0$ , H-4); 7.79 (1H, т, $J = 8.0$ , H-5); 8.23 (1H, уш. д, $J = 8.0$ , H-6)
4j	8.87	7.68	6.63	4.20	1.88 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2.92 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.35	8.86 (1H, уш. c, H-2); 8.52 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.79 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.23 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
4к	8.95	7.67	6.73	4.06	1.57 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 2.74 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.42	8.83 (1H, уш. c, H-2); 8.51 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.77 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.21 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
4л	8.92	7.77	6.79	3.98	2.20 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.65 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	8.39	8.80 (1H, уш. c, H-2); 8.48 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-4); 7.73 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-5); 8.17 (1H, уш. д, $^3J = 8.0$ , H-6)
4м	8.92	7.71	6.71	4.05	2.50 (6H, c, CH <sub>3</sub> )	7.97	7.63 (1H, д, $^4J = 1.0$ , H-2); 7.00 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5); 7.62 (1H, д, д, $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.0$ , H-6); 6.07 (2H, c, OCH <sub>2</sub> O)

<b>4n</b>	8.90	7.62	6.66	4.19	1.86 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2.90 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	7.95	7.63 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.00 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.63 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.07 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>4o</b>	8.94	7.73	6.75	4.05	1.56 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 2.70 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	7.99	7.63 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.00 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.63 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.08 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>4p</b>	8.95	7.78	6.73	3.99	2.18 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.64 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	8.02	7.62 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.00 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.61 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.08 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>5a</b>	8.99	7.95	7.31	4.40	2.83 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	8.25	7.65 (2H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-2,6); 8.03 (2H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-3,5)
<b>5b</b>	9.04	7.99	7.28	4.50	1.99 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.44 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.31	7.69 (2H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-2,6); 8.07 (2H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-3,5)
<b>5c</b>	9.02	7.98	7.30	4.36	1.81 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 3.38 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.28	7.67 (2H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-2,6); 8.06 (2H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-3,5)
<b>5d</b>	9.08	8.03	7.29	4.42	2.35 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	8.54	8.87 (1H, уш. с, H-2); 8.55 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-4); 7.79 (1H, т, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 8.23 (1H, уш. д, <sup>3</sup> J=8.0, H-6)
<b>5e</b>	9.04	8.00	7.28	4.47	1.99 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.40 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.50	8.85 (1H, уш. с, H-2); 8.51 (1H, д, J=8.0, H-4); 7.77 (1H, т, J=8.0, H-5); 8.22 (1H, уш. д, J=8.0, H-6)
<b>5f</b>	9.01	7.79	7.27	4.30	1.83 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 3.39 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.48	8.81 (1H, уш. с, H-2); 8.50 (1H, д, J=8.0, H-4); 7.76 (1H, т, J=8.0, H-5); 8.18 (1H, уш. д, J=8.0, H-6)
<b>5g</b>	9.02	8.01	7.67	4.50	2.83 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.66 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	8.49	8.83 (1H, уш. с, H-2); 8.51 (1H, д, J=8.0, H-4); 7.77 (1H, т, J=8.0, H-5); 8.20 (1H, уш. д, J=8.0, H-6)
<b>5h</b>	9.03	7.97	7.29	4.41	2.82 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	8.07	7.64 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.00 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.64 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.08 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>5i</b>	9.05	7.97	7.27	4.20	2.0 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.36 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.10	7.66 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.02 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.67 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.07 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>5j</b>	9.01	7.97	7.29	4.38	1.84 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 3.82 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> N)	8.07	7.64 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.00 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.64 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.07 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)
<b>5k</b>	9.04	7.79	7.26	4.2	2.82 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.64 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	8.10	7.66 (1H, д, <sup>4</sup> J=1.0, H-2); 7.01 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0, H-5); 7.66 (1H, д, д, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.0, H-6); 6.07 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)

\* Положение сигналов групп 7-OH установить не удалось из-за их сильного уширения.

\*\* 1H, д, <sup>3</sup>J=9.0–9.5 Гц.

**8-Аминометил-7-гидрокси-3-(4-R<sup>2</sup>-тиазолил-2)кумарины 4a-p.** Кипятят смесь 2.5 ммоль кумарина **1a-d** и 3 ммоль соответствующего аминаля формальдегида в 25 мл абсолютного диоксана до образования прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы продукта **4a-p** отфильтровывают и кристаллизуют из ДМФА.

**Гидрохлориды оснований Манниха 4a-p (5a-k).** Раствор 0.2 г аминотильного производного кумарина **4a-p** в минимальном объеме хлороформа насыщают хлороводородом и выдерживают 20–30 мин при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы соли **5a-k** отфильтровывают и промывают хлороформом.

Соединение **5b**. Найдено, %: Cl 12.61. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: Cl 12.75.

Соединение **5c**. Найдено, %: Cl 12.17. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: Cl 12.43.

Соединение **5d**. Найдено, %: Cl 14.09. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 14.27.

Соединение **5e**. Найдено, %: Cl 13.32. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 13.57.

Соединение **5f**. Найдено, %: Cl 13.02. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 13.22.

Соединение **5g**. Найдено, %: Cl 12.99. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 12.86.

Соединение **5h**. Найдено, %: Cl 14.31. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 14.31.

Соединение **5i**. Найдено, %: Cl 13.87. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 13.60.

Соединение **5j**. Найдено, %: Cl 13.09. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 13.24.

Соединение **5k**. Найдено, %: Cl 12.73. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: Cl 12.88.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. В. Хиля, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 1120 (2001).
2. K. Kuriyama, Y. Niyaama, Y. Ito, *Jpn. J. Pharmacol.*, **50**, 111 (1989).
3. D. Chiarino, G. C. Grancini, V. Frigeni, A. Carezzi, Eur. Pat. Appl. EP 284017; *Chem. Abstr.*, **110**, 114824 (1989).
4. И. А. Журавель, С. Н. Коваленко, В. М. Маркова, Е. Н. Квац, А. О. Прохняк, в кн. *Тез. докл. респ. науч. конф.*, 1991, Харьков, 1991, с. 126.
5. К. М. Лякин, Т. В. Смирнова, Г. М. Вишнякова, Е. Г. Лобанова, Н. В. Новикова, В. И. Склярченко, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, 1212 (1989).
6. S. S. Anufrić, V. V. Tarkovskii, V. M. Nikitchenko, *Appl. Spectrosc.*, **66**, 772 (1999).
7. А. А. Карасев, Л. Л. Лукацкая, М. И. Рубцов, З. А. Сизова, А. О. Дорошенко, *Вестн. Харьковського ун-та*, **454**, 146 (1999).
8. О. В. Силин, Автореф. дис. канд. хім. наук, Харків, 1998.
9. Я. В. Белоконь, С. Н. Коваленко, А. В. Силин, В. М. Никитченко, *XTC*, 1345 (1997).
10. P. Czekney, H. Hartman, *J. Prakt. Chem.*, **325**, 551 (1983).
11. С. Vamvacaris, M. Patsch, W. Mach, Ger. Offen. 2807761; *Chem. Abstr.*, **92**, 41931 (1979).
12. P. Czekney, H. Hartman, *J. Prakt. Chem.*, **324**, 21 (1982).
13. H. Takeshi, O. Yoshiyuki, N. Nishizono, O. Kazuaki, M. Mashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1702 (2000).
14. А. В. Силин, В. М. Никитченко, *Вестн. Харьковського ун-та*, **395**, 257 (1997).
15. M. Orita, S. Yamamoto, N. Katayama, M. Aoki, K. Takayama, Y. Yamagiva, N. Seki, H. Suzuki, H. Kurihara, H. Sakashita, M. Takeuchi, S. Fujita, T. Yamada, A. Tanaka, *J. Med. Chem.*, **44**, 540 (2001).
16. M. H. Khan, S. Giri, *Indian J. Chem.*, **32B**, 984 (1993).
17. J. N. Gadre, S. Raote Prasad, *Indian J. Chem.*, **32B**, 1285 (1993).

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

Поступило в редакцию 08.04.2002  
После доработки 23.03.2004