

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.05.090>

УДК 547.814

Т.В. Шокол¹, <https://orcid.org/0000-0002-8483-703X>

А.В. Супрун¹,

Є.К. Глібов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5987-9510>

В.С. Москвіна¹, <https://orcid.org/0000-0001-5556-9147>

В.П. Хиля¹, <https://orcid.org/0000-0001-9438-572X>

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

² ТОВ “НВП “Єнамін”, Київ

E-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

Модифікації 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю

*Проведено модифікацію 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину, що містить диметиламінометильну та формільну групи в 8-му положенні бензопіран-2-онового циклу, корисні для подальших структурних перетворень. Амінометилуванням 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину за класичних умов реакції Манніха з використанням надлишку формаліну отримані похідні системи дигідрооксазинокумарину. На основі 8-діалкіламінометил-7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину переамінуванням з бензиламинами синтезовані відповідні основи Манніха, в результаті взаємодії з енамінокетонами о-гідроксіаренів — похідні гомоізофлавону, за умов реакції Даффа — 3-(бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-формілкумарин. Останній у реакції з 4-нітрофенацилбромідом утворює похідну системи фуру[2,3-*h*]кумарину. Досліджено рециклізації 3-(бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4Н-3-хроменілметил)-2Н-2-хроменону під дією бінуклеофілів.*

Ключові слова: 7-гідрокси-3-бензотіазолілкумарин, амінометилування, формілювання, гомоізофлаволи, рециклізація.

Кумарини широко представлені в рослинному світі і активно застосовуються в медицині завдяки різноманітній біологічній активності. Також вони мають чудові фотофізичні властивості, такі як високий квантовий вихід, сильна флуоресценція, хороша фотостійкість, що обумовлює їх використання як барвників для біосенсибілізації та біомаркування [1]. Гетероциклічні замісники в 3-му положенні значно підвищують фотофізичні властивості кумарину. 3-Бензотіазолілкумарини активно використовуються як флуоресцентні зонди [2] і запропоновані як потенційні MEK1 інгібітори [3].

7-Гідрокси-3-бензотіазолілкумарин було синтезовано за реакцією Кневенагеля шляхом взаємодії 2,4-дигідроксибензальдегіду з (бензотіазол-2-іл)ацетонітрилом [1–4] або з

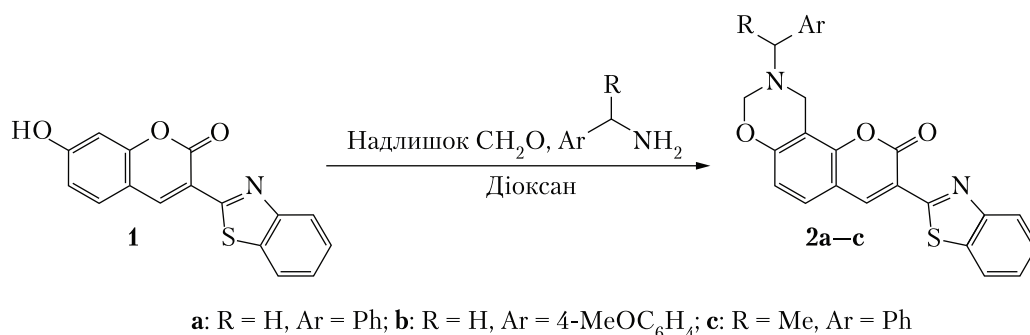


Схема 1

етил-2-бензотіазолацетатом [5]. За другим підходом 7-гідрокси-3-бензотіазолікумарин синтезували з 7-гідрокси-3-ціанокумарину і 2-амінотіофену із застосуванням мікрохвильового опромінення в оцтовій кислоті або в етанолі з каталізатором НРМо (Н₃РМо₁₂О₃) [6]. Для 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину були вивчені реакції алкілювання та ацилювання за гідроксильною групою [1, 4], амінометилування [4, 7] та формілювання [7] по 8-му положенню, а також ціанування по 4-му положенню [3, 5].

Метою дослідження було проведення модифікацій 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину (**1**) із застосуванням введених у 8-ме положення функціональних груп, корисних для подальших структурних перетворень і гетероциклізації та рециклізації на їх основі.

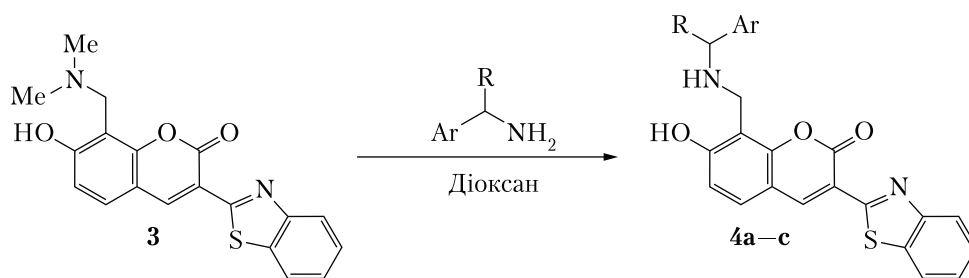
Амінометилування 7-гідроксикумарину **1** за класичних умов з використанням бензиламінів і надлишку 37 %-го розчину формаліну в діоксані привело до анелювання дигідрооксазинового циклу до ядра кумарину по грані С(7)–С(8) і утворення 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-9-бензил-9,10-дигідро-2Н,8Н-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-онів (**2а–с**) (схема 1), що підтверджується наявністю в спектрах ¹Н ЯМР сполук **2а,б** трьох двопротонних синглетів метиленових груп, які належать бензильній групі при 3,81–3,90 м. ч. та двом метиленовим групам дигідрооксазинового циклу при 4,13–4,16 м. ч. (10-СН₂) і 4,97–4,98 м. ч. (8-СН₂). У спектрі ¹Н ЯМР 9-(1-фенілетил)-похідної **2с** сигнали протонів дигідрооксазинового циклу, що поглинають у тих же областях, не є еквівалентними через близькість до асиметричного центру.

Як відомо, у результаті амінометилування 7-гідроксикумарину **1** із застосуванням бісдиметиламінометану в діоксані утворюється 8-диметиламінометильна похідна **3** [4], яка була використана нами як вихідна сполука у низці хімічних перетворень.

Переамінуванням сполуки **3**, проведеним при кип'ятінні з бензиламинами в діоксані протягом 2 год, отримано основи Манніха з вторинною аміногрупою – 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-бензиламінометил-7-гідрокси-2Н-2-хроменони **4а–с** (схема 2).

У спектрах ¹Н ЯМР сполук **4а,б** на відміну від вихідного продукту **3**, у спектрі якого спостерігається один двопротонний синглет метиленової групи при 4,08 м. ч., присутні два двопротонні синглети метиленових груп при 4,17–4,21 м. ч. (8-СН₂) і 3,91–3,92 м. ч. (СН₂Ph).

У результаті кип'ятіння основи Манніха **3** з енамінокетонами *орто*-гідроксіаренів **5** і **6** у диметилформаміді були отримані сполуки **7** і **8**, що містять кумариновий і хромоновий або піранонеофлавоновий гетероцикли, зв'язані метиленовою ланкою (схема 3).



a: R = H, Ar = Ph; b: R = H, Ar = 4-MeOC₆H₄; c: R = Me, Ar = Ph

Схема 2

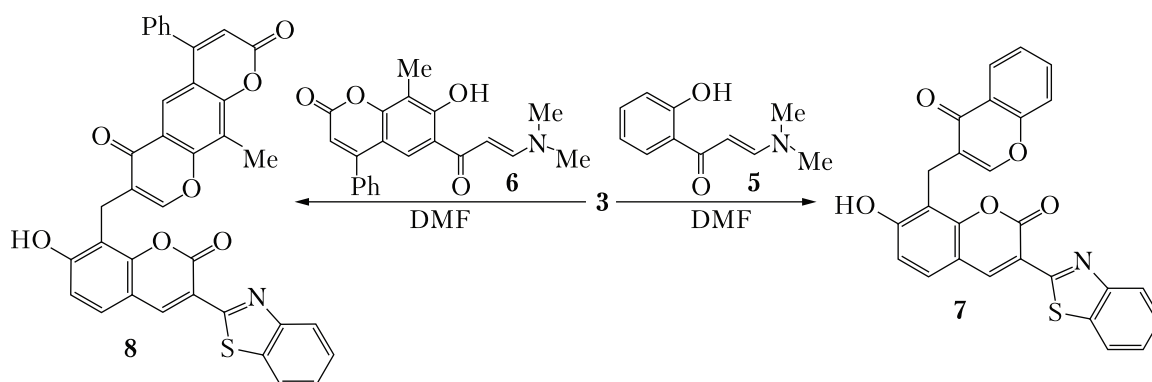


Схема 3

У спектрах ¹H ЯМР сполук **7**, **8** двопротонний синглет метиленової групи спостерігається при 3,86–3,93 м. ч., а найслабкопольніший синглет при 10,89–10,97 м. ч. належить ОН-групі. Однопротонний синглет при 9,07–9,09 м. ч. відповідає протону Н-4 кумаринового циклу, а в області 7,81 м. ч. з'являється синглет протона хромонового ядра Н-2" (для гомоізофлавонону **7**) або 7,95 м. ч. (Н-8" для сполуки **8**). У спектрі ¹H ЯМР сполуки **8** найсильніший синглет в області поглинання ароматичних протонів при 6,46 м. ч. належить протону Н-3" неофлавонової частини молекули.

Досліджено поведінку 3-(бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменону (**7**) під дією біноклеофілів. Після кип'ятіння сполуки **7** з надлишком гідразину гідрату в етанолі, гідрохлориду гідроксиламіну в піридині або гуанідину карбонату в диметилформаміді кумариновий цикл залишається незмінним, а хромоновий цикл зазнає рециклізації з утворенням продуктів **9**, **10** та **11**, що містять піразольний, ізоксазолний або піримідиновий цикли відповідно (схема 4). Це підтверджується зникненням у спектрах ¹H ЯМР сполук **9–11** сигналу протона Н-2 хромонового кільця при 7,81 м. ч., характерного для продукту **7**. Натомість з'являється уширений сигнал протона Н-5 піразольного циклу при 7,85 м. ч. (у сполуці **9**), синглет протона Н-3 ізоксазолного циклу при 8,11 м. ч. (у сполуці **10**) або однопротонний синглет Н-4 при 7,79 м. ч. і двопротонний синглет NH₂ групи при 6,21 м. ч. піримідинового фрагмента продукту **11** та сигнал 2-ОН групи фенольного замісника.

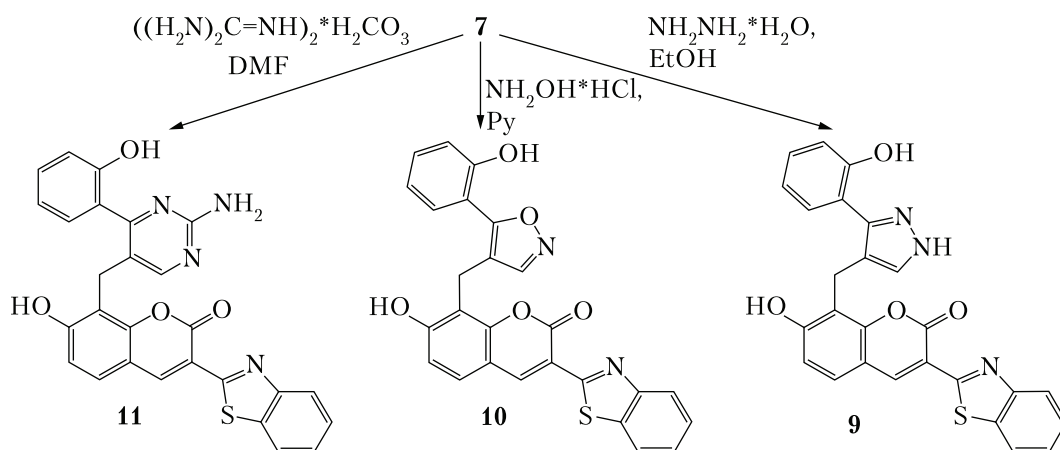


Схема 4

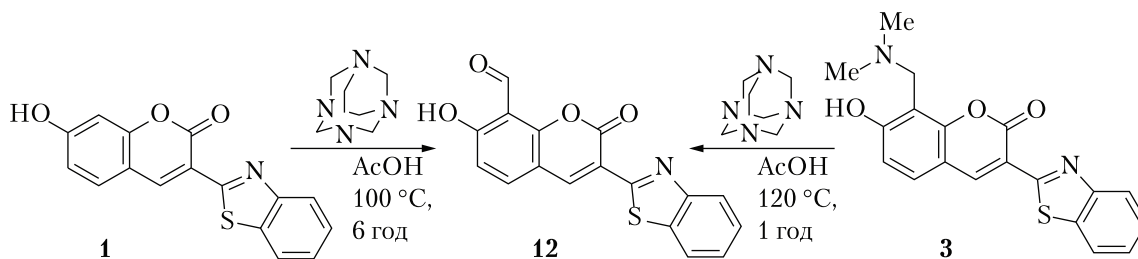


Схема 5

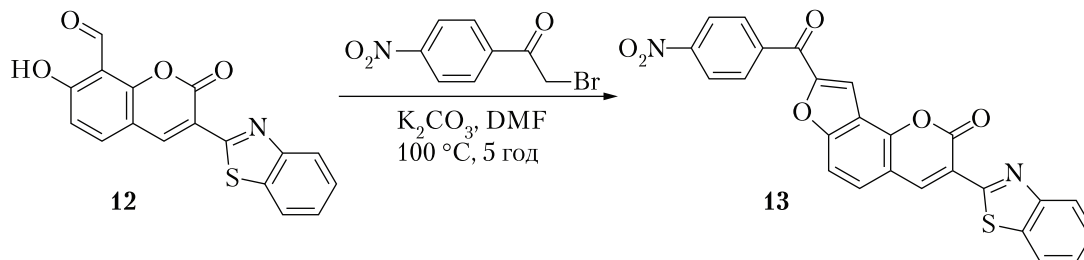


Схема 6

З введенням основи Манніха **3** або кумарину **1** у реакцію Даффа при кип'ятінні в оцтовій кислоті з двократним надлишком уротропіну з подальшим кислотним гідролізом реакційної суміші було отримано 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-8-хроменкарбальдегід (**12**) (схема 5).

У результаті нагрівання 7-гідрокси-8-формілкумарину **12** з 4-нітрофенацилбромідом у диметилформаміді при 100°C у присутності карбонату калію утворився фуро[2,3-*h*]кумарин **13**, який містить ароільний замісник в 2-му положенні (схема 6), що підтверджується появою в спектрі ^1H ЯМР синглету протона H-3 при 8,19 м. ч.

Таким чином, вивчено шляхи структурної модифікації 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину, з використанням на першому етапі дослідження реакції амінометилування та формілювання. На наступному етапі дослідження проведені реакції гетероциклізації

та рециклізації із застосуванням відповідних 8-амінометил-7-гідрокси- та 8-форміл-7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумаринів.

Експериментальна частина. Контроль за чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом ТШХ на платівках Silufol UV-254 з використанням як елюенту системи розчинників CHCl_3 – MeOH , 9 : 1. Спектри ^1H ЯМР реєстрували на приладі Varian Mercury 400 із використанням сигналу залишкового розчинника DMSO як внутрішнього стандарту. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LC/MSD з хімічною іонізацією (CI).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2H-2-хроменон (1) і 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-диметиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменон (3) синтезовано за методиками, наведеними у роботі [4].

Загальна методика синтезу 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-9-бензил-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-онів (2a–c). До 0,16 г (0,5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2H-2-хроменону (1) у 4 мл діоксану додали 2 ммоль відповідного бензиламіну і 4 мл 37 %-го формаліну і кип'ятили 3 год (контроль за ТШХ). Охолодили, відфільтрували осад, промили діоксаном.

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-9-бензил-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (2a). Вихід 62 %. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. $T_{\text{пл}}$ 196–197 °С (з діоксану). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3,90 (2H, с, PhCH_2), 4,16 (2H, с, 10- CH_2), 4,98 (2H, с, 8- CH_2), 6,84 (1H, д, $J = 8,8$, H-6), 7,26–7,39 (6H, м, H-6', Ph), 7,47 (1H, т, $J = 8,0$, H-5'), 7,73 (1H, д, $J = 8,8$, H-5), 7,96 (1H, д, $J = 8,4$, H-4'), 7,99 (1H, д, $J = 8,4$, H-7'), 9,08 (1H, с, H-4). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 415 [$\text{MH}^+ - 12$] (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-9-(4-метоксибензил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (2b). Вихід 74 %. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. $T_{\text{пл}}$ 203–204 °С (з діоксану). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3,77 (3H, с, CH_3O), 3,81 (2H, с, PhCH_2), 4,13 (2H, с, 10- CH_2), 4,97 (2H, с, 8- CH_2), 6,85 (3H, д, $J = 8,4$, H-6, H-3'',5''), 7,23 (2H, д, $J = 8,0$, H-2'',6''), 7,39 (1H, т, $J = 8,0$, H-6'), 7,49 (1H, т, $J = 8,0$, H-5'), 7,77 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 7,97 (1H, д, $J = 8,0$, H-4'), 8,01 (1H, д, $J = 8,0$, H-7'), 9,11 (1H, с, H-4). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 444,9 [$\text{MH}^+ - 12$] (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-9-(1-фенілетил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (2c). Вихід 79 %. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. $T_{\text{пл}}$ 104–105 °С (з діоксану). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 1,45 (3H, д, $J = 7,2$, CH_3), 3,91 (1H, к, $J = 7,2$, CHCH_3), 3,97 (1H, д, $J = 17,2$, 10- CH_α), 4,26 (1H, д, $J = 17,2$, 10- CH_β), 4,96 (1H, д, $J = 10,4$, 8- CH_α), 5,20 (1H, д, $J = 10,4$, 8- CH_β), 6,83 (1H, д, $J = 8,8$, H-6), 7,26–7,33 (5H, м, Ph), 7,38 (1H, т, $J = 8,0$, H-6'), 7,49 (1H, т, $J = 8,0$, H-5'), 7,74 (1H, д, $J = 8,8$, H-5), 7,97 (1H, д, $J = 8,0$, H-4'), 8,01 (1H, д, $J = 8,0$, H-7'), 9,01 (1H, с, H-4). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 429 [$\text{MH}^+ - 12$] (100).

Загальна методика синтезу 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-бензиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменонів (4a-c). До розчину 0,18 г (0,5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-диметиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменону (3) у 3 мл діоксану додали 2,5 ммоль відповідного бензиламіну і кип'ятили 2 год (контроль за ТШХ). Охолодили, відфільтрували осад, промили діоксаном.

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-8-бензиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменон (4a). Вихід 50 %. $C_{24}H_{18}N_2O_3S$. $T_{пл}$ 242–243 °С (з діоксану). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., J /Гц): 3,92 (2H, с, $PhCH_2$), 4,21 (2H, с, $NHCH_2$), 6,61 (1H, д, $J = 8,4$, H-6), 7,29–7,46 (7H, м, H-5',6', Ph), 7,56 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 7,90 (1H, д, $J = 8,0$, H-4'), 7,96 (1H, д, $J = 8,0$, H-7'), 8,94 (1H, с, H-4), OH та NH обмінялися з H_2O). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 415 $[MH]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-метоксибензиламінометил)-2H-2-хроменон (4b). Вихід 49 %. $C_{25}H_{20}N_2O_4S$. $T_{пл}$ 257–258 °С (з діоксану). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., J /Гц): 3,77 (3H, с, CH_3O), 3,91 (2H, с, $PhCH_2$), 4,17 (2H, с, $NHCH_2$), 6,54 (1H, д, $J = 8,4$, H-6), 6,88 (2H, д, $J = 8,4$, H-3'',5''), 7,29–7,35 (3H, м, H-6',2'',6''), 7,43 (1H, т, $J = 8,0$, H-5'), 7,53 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 7,89 (1H, д, $J = 8,0$, H-4'), 7,96 (1H, д, $J = 8,0$, H-7'), 8,90 (1H, с, H-4), OH та NH обмінялися з H_2O). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 445 $[MH]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(1-фенілетиламінометил)-2H-2-хроменон (4c). Вихід 55 %. $C_{25}H_{20}N_2O_3S$. $T_{пл}$ 189–190 °С (з діоксану). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., J /Гц): 1,48 (3H, д, $J = 6,0$, CH_3), 3,93–4,07 (3H, м, CH_3CH_2 , $NHCH_2$), 6,61 (1H, д, $J = 8,4$, H-6), 7,6–7,46 (7H, м, H-5',6', Ph), 7,57 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 7,91 (1H, д, $J = 8,0$, H-4'), 7,97 (1H, д, $J = 8,0$, H-7'), 8,94 (1H, с, H-4), OH та NH обмінялися з H_2O). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 429 $[MH]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменон (7). До розчину 0,18 г (0,5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-диметиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменону (**3**) у 2 мл диметилформаміду додали 0,1 г (0,5 ммоль) 3-диметиламіно-1-(2-гідроксифеніл)-2-пропен-1-ону (**5**) і кип'ятили 3 год (контроль за ТШХ). Охолодили, відфільтрували осад, промили ДМФА, етанолом. Вихід 0,7 г (75 %). $C_{26}H_{16}NO_5S$. $T_{пл}$ 273–274 °С (з ДМФА). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 - CCl_4 , δ , м. д., J /Гц): 3,93 (2H, с, CH_2), 6,99 (1H, д, $J = 8,4$, H-6), 7,35 (1H, т, 8,0, H-6'), 7,42–7,49 (3H, м, H-5',6'',8''), 7,68–7,70 (2H, м, H-5,7''), 7,81 (1H, с, H-2''), 7,95 (1H, д, $J = 8,0$, H-4'), 7,99 (1H, д, $J = 8,0$, H-7'), 8,12 (1H, д, $J = 8,4$, H-5), 9,07 (1H, с, H-4), 10,89 (1H, уш. с, OH). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 454 $[MH]^+$ (100).

7-[3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-8-хроменілметил]-10-метил-4-феніл-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (8). До розчину 0,08 г (0,2 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-диметиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменону (**3**) в 1 мл диметилформаміду додали 0,07 г (0,2 ммоль) 3-диметиламіно-1-(7-гідрокси-8-метил-2-оксо-4-феніл-2H-6-хроменіл)-2-пропен-1-ону (**6**) і кип'ятили 1 год. Охолодили, відфільтрували осад, промили ДМФА, етанолом. Вихід 0,09 г (75 %). $C_{36}H_{21}NO_7S$. $T_{пл}$ вище 300 °С (з ДМФА). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. д., J /Гц): 3,86 (2H, с, CH_2), 6,46 (1H, с, H-3''), 6,99 (1H, д, $J = 8,0$, H-6), 7,42 (1H, т, $J = 8,4$, H-6'), 7,51–7,60 (6H, м, H-5', Ph), 7,81 (1H, д, $J = 7,6$, H-5), 7,95–8,02 (3H, м, H-4', H-5'', H-8''), 8,11 (1H, д, $J = 8,4$, H-7'), 9,09 (1H, с, H-4), 10,97 (1H, уш. с, OH). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 612 $[MH]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-[3-(2-гідроксифеніл)-1H-4-піразоліл-метил]-2H-2-хроменон (9). До суспензії 0,19 г (0,4 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменону (**7**) у 5 мл етанолу додали 0,1 мл (3 ммоль) гідразин-гідрату і кип'ятили 1,5 год (контроль за ТШХ). Охолодили, відфільтру-

вали осад, промили етанолом. Вихід 0,11 г (59 %). $C_{26}H_{17}N_3O_4S$. $T_{пл}$ вище 300 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$, δ , м. д., $J/Гц$): 4,20 (2H, с, CH_2), 6,91–6,92 (2H, м, Н-6,3'''), 7,00–7,18 (3H, м, Н-4''',5''',6'''), 7,36 (1H, т, $J = 7,2$, Н-6'), 7,48 (1H, т, $J = 7,2$, Н-5'), 7,68 (1H, д, $J = 6,4$, Н-5), 7,85 (1H, уш. с, Н-5''), 7,96 (1H, д, $J = 8,4$, Н-4'), 7,99 (1H, д, $J = 8,4$, Н-7'), 9,09 (1H, с, Н-4), 11,11 (1H, уш. с, 7-ОН), 12,86 (1H, уш. с, 2'''-ОН), NH обмінявся з H_2O . Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 468 $[M+H]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-[5-(2-гідроксифеніл)-4-ізоксазолілметил]-2H-2-хроменон (10). До розчину 0,23 г (0,5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменону (7) в 1 мл піридину додали 0,1 г (1,5 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну і кип'ятили 5 год, охолодили, відфільтрували осад, промили водою, перекристалізували з діоксану. Вихід 0,18 г (78 %). $C_{26}H_{16}N_2O_5S$. $T_{пл}$ вище 300 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$, δ , м. д., $J/Гц$): 3,95 (2H, с, CH_2), 6,89 (1H, т, $J = 6,8$, Н-5'''), 6,94–7,00 (2H, м, Н-6,3'''), 7,28 (1H, т, $J = 7,2$, Н-4'''), 7,38–7,42 (2 м, Н-6',6'''), 7,49 (1H, т, $J = 7,2$, Н-5'), 7,68 (1H, д, $J = 8,8$, Н-5), 7,97 (1H, д, $J = 8,0$, Н-4'), 8,04 (1H, д, $J = 8,0$, Н-7'), 8,11 (1H, с, Н-3''). 9,06 (1H, с, Н-4), 9,89 (1H, с, 7-ОН), 10,92 (1H, с, 2'''-ОН). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 469 $[MH]^+$ (100).

8-[2-аміно-4-(2-гідроксифеніл)-5-піримідинілметил]-3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2H-2-хроменон (11). До розчину 0,23 г (0,5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменону (9) у 2 мл ДМФА додали 0,09 г (0,5 ммоль) карбонату гуанідину і кип'ятили 6 год, охолодили, розбавили водою, нейтралізували $AcOH$, відфільтрували осад, перекристалізували із суміші ДМФА-ацетон. Вихід 0,13 г (53 %). $C_{27}H_{18}N_4O_4S$. $T_{пл}$ 261–262 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$, δ , м. д., $J/Гц$): 3,92 (2H, с, CH_2), 6,21 (2H, с, NH_2), 6,78 (1H, т, $J = 7,2$, Н-5'''), 6,88–6,92 (2H, м, Н-3''',6), 7,13 (1H, т, $J = 7,2$, Н-4'''), 7,22 (1H, д, $J = 7,6$, Н-6'''), 7,38 (1H, т, $J = 7,6$, Н-6'), 7,48 (1H, т, $J = 7,6$, Н-5'), 7,64 (1H, д, $J = 8,4$, Н-5), 7,79 (1H, с, Н''), 7,96 (1H, д, $J = 8,4$, Н-4'), 8,02 (1H, д, $J = 8,4$, Н-7'), 9,02 (1H, с, Н-4), 10,04 (1H, уш. с, 7-ОН), 10,75 (1H, уш. с, 2'''-ОН). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 496 $[MH]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-8-хроменкарбальдегід (12).

Метод А. Розчин 0,53 г (1,5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-8-диметиламінометил-7-гідрокси-2H-2-хроменону (3) і 0,42 г (3 ммоль) уротропіну в 5 мл оцтової кислоти кип'ятили протягом 1 год. Гарячий розчин вилили у гарячий розчин 1,5 мл HCl і 1,5 мл води, розбавили 15 мл води. Через 1 год відфільтрували осад, перекристалізували з $AcOH$. Вихід 73 %.

Метод В. Розчин 1,48 г (5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2H-2-хроменону (1) і 7 г (50 ммоль) уротропіну у 20 мл оцтової кислоти нагрівали на водяній бані протягом 6 год. Гарячий розчин вилили у гарячий розчин 12 мл HCl і 12 мл води, розбавили 40 мл води. Через 1 год відфільтрували осад, перекристалізували з $AcOH$. Вихід 85 %. $C_{17}H_9NO_4S$. $T_{пл}$ 234–235 °С (з $AcOH$). Спектр ЯМР 1H (δ , м. ч., $J/Гц$): (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$, δ , м. д., $J/Гц$): 7,02 (1H, д, $J = 8,8$, Н-6), 7,36 (1H, т, $J = 7,6$, Н-6'), 7,46 (1H, т, $J = 7,6$, Н-5'), 7,94 (1H, д, $J = 7,6$, Н-4'), 7,98 (1H, д, $J = 7,6$, Н-7'), 8,08 (1H, д, $J = 8,8$, Н-5), 9,09 (1H, с, Н-4), 10,48 (1H, с, CHO), 12,19 (1H, уш. с, OH). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 324 $[MH]^+$ (100).

3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-8-(4-нітробензоїл)-2H-фуоро[2,3-*h*]хромен-2-он (13). До розчину 0,32 г (1 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-8-хроменкарбальдегіду (12) і 0,24 г (1 ммоль) 4-нітрофенацилброміду у 2 мл ДМФА додали 0,14 г (1 ммоль)

K_2CO_3 та інтенсивно перемішували, нагріваючи (100 °C) протягом 5 год, охолодили, розбавили водою (20 мл), нейтралізували HCl, відфільтрували осад і перекристалізували з діоксану. Вихід 32 %. $C_{25}H_{12}N_2O_6S$. $T_{пл}$ вище 300 °C (з діоксану). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. д., J/Гц): 7,45 (1H, т, $J = 8,0$, H-6'), 7,55 (1H, т, $J = 8,0$, H-5'), 7,90 (1H, д, $J = 8,0$, H-5), 8,05 (1H, д, $J = 8,0$, H-6), 8,15 (5H, м, H-4',7',9,2'',6''), 8,42 (2H, д, $J = 7,6$, H-3'',5''), 9,38 (1H, с, H-4). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 469 [MH] $^+$ (100).

Робота виконана за підтримки Міністерства освіти і науки України: грант Міністерства освіти і науки України для перспективного розвитку наукового напрямку "Математичні науки та природничі науки" у Київському національному університеті ім. Тараса Шевченка.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Chao R.Y., Ding M.F., Chen J.Y., Lee C.C., Lin S.T. Preparation and characterization of substituted 3-benzothiazol-2-ylcoumarins. *J. Chin. Chem. Soc.* 2010. **57**, № 2. P. 213–221. <https://doi.org/10.1002/jccs.201000033>
2. Zhang H., Li M., Feng W., Feng G. Rapid and selective detection of selenocysteine with a known readily available colorimetric and fluorescent turn-on probe. *Dyes and Pigments.* 2017. **149**. P. 475–480. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.10.031>
3. Wang C., Xu F., Niu Y., Wu Y., Sun Y., Peng Y., Liang L., Xu P. Synthesis and biological evaluations of 3-benzothiazol-2-yl coumarin derivatives as MEK1 inhibitors. *Letters in drug design and discovery.* 2013. **10**, № 8. P. 727–732. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9664>
4. Khilya O.V., Frasinuk M.S., Turov A.V., Khilya V.P. Chemistry of 3-hetarylcoumarins. 1. 3-(2-benzazolyl)-coumarins. *Chem. Het. Compd.* 2001. **37**, № 8. P. 1029–1037. <https://doi.org/10.1023/A:1012704121345>
5. Wolfbeis O.S, Koller E., Hochmuth P. The unusually strong effect of a 4-cyano group upon electronic spectra and dissociation constants of 3-substituted 7-hydroxycoumarin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985. **58**, № 2. P. 731–734. <https://doi.org/10.1246/bcsj.58.731>
6. Khoobi M., Ramazani A., Foroumadi A.R., Hamadi H., Hojjati Z., Shafiee A. Efficient microwave-assisted synthesis of 3-benzothiazolo and 3-benzothiazolino coumarin derivatives catalyzed by heteropoly acids. *J. Iran. Chem. Soc.* 2011. **8**, № 4. P. 1036–1042. <https://doi.org/10.1007/BF03246560>
7. Roubinet B., Renard P.-Y., Romieu A. New insights into the water-solubilization of thiol-sensitive fluorogenic probes based on long-wavelength 7-hydroxycoumarin scaffolds. *Dyes and Pigments.* 2014. **110**. P. 270–284. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.02.004>

Надійшло до редакції 01.07.2021

REFERENCES

1. Chao, R. Y., Ding, M. F., Chen, J. Y., Lee, C. C. & Lin, S. T. (2010). Preparation and characterization of substituted 3-benzothiazol-2-ylcoumarins. *J. Chin. Chem. Soc.*, 57, No. 2, pp. 213-221. <https://doi.org/10.1002/jccs.201000033>
2. Zhang, H., Li, M., Feng, W. & Feng, G. (2017). Rapid and selective detection of selenocysteine with a known readily available colorimetric and fluorescent turn-on probe. *Dyes and Pigments*, 149, pp. 475-480. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.10.031>
3. Wang, C., Xu, F., Niu, Y., Wu, Y., Sun, Y., Peng, Y., Liang, L. & Xu, P. (2013). Synthesis and biological evaluations of 3-benzothiazol-2-yl coumarin derivatives as MEK1 inhibitors. *Letters in drug design and discovery*, 10, No. 8, pp. 727-732. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9664>
4. Khilya, O. V., Frasinuk, M. S., Turov, A. V. & Khilya, V. P. (2001). Chemistry of 3-hetarylcoumarins. 1. 3-(2-benzazolyl)-coumarins. *Chem. Het. Compd.* 37, No. 8, pp. 1029-1037. <https://doi.org/10.1023/A:1012704121345>

5. Wolfbeis, O. S, Koller, E. & Hochmuth, P. (1985). The unusually strong effect of a 4-cyano group upon electronic spectra and dissociation constants of 3-substituted 7-hydroxycoumarin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, No. 2, pp. 731-734. <https://doi.org/10.1246/bcsj.58.731>
6. Khoobi, M., Ramazani, A., Foroumadi, A. R., Hamadi, H., Hojjati, Z. & Shafiee, A. (2011). Efficient microwave-assisted synthesis of 3-benzothiazolo and 3-benzothiazolino coumarin derivatives catalyzed by heteropoly acids. *J. Iran. Chem. Soc.*, 8, No. 4, pp. 1036-1042. <https://doi.org/10.1007/BF03246560>
7. Roubinet, B., Renard, P. -Y. & Romieu, A. (2014). New insights into the water-solubilization of thiol-sensitive fluorogenic probes based on long-wavelength 7-hydroxycoumarin scaffolds. *Dyes and Pigments*, 110, pp. 270-284. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.02.004>

Received 01.07.2021

*T.V. Shokol*¹, <https://orcid.org/0000-0002-8483-703X>

*A.V. Suprun*¹,

Є.K. Hlibov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5987-9510>

*V.S. Moskvina*¹, <https://orcid.org/0000-0001-5556-9147>

*V.P. Khilya*¹, <https://orcid.org/0000-0001-9438-572X>

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv

²Enamine Ltd., Kyiv

E-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

MODIFICATIONS OF 7-HYDROXY-3-(BENZOTHAZOL-2-YL)COUMARIN

This paper is devoted to 7-hydroxy-3-(benzothiazol-2-yl)coumarin modifications using the dimethylaminomethyl and formyl groups introduced in 8 position, useful for further structural transformations. Derivatives of the dihydrooxazinocoumarin system were obtained by aminomethylation of 7-hydroxy-3-(benzothiazol-2-yl)coumarin under the classical Mannich reaction conditions using an excess of formalin.

Starting from 8-dialkylaminomethyl-7-hydroxy-3-(benzothiazol-2-yl)coumarin the corresponding Mannich bases were synthesized by transamination with benzylamines, homoisoflavone derivatives were obtained as a result of the interaction with *o*-hydroxyarene enamino ketones and 3-(benzothiazol-2-yl)-7-hydroxy-8-formylcoumarin was obtained under the Duff reaction conditions. The latter in the reaction with 4-nitrophenacyl bromide formed the furo[2,3-*h*]coumarin system derivative. The recyclizations of 3-(benzothiazol-2-yl)-7-hydroxy-8-(4-oxo-4*H*-3-chromenylmethyl)-2*H*-2-chromenone under the action of binucleophiles were studied.

Keywords: *7-hydroxy-3-benzothiazolylcoumarin, aminomethylation, formylation, homoisoflavones, recyclization.*