

М. С. Фрасинюк*, С. В. Горелов^а, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
4-(3-АМИНОБЕНЗОФУРАН-2-ИЛ)КУМАРИНОВ

Алкилированием *o*-цианофенола 4-хлорметилкумаринами с последующей внутримолекулярной конденсацией циано- и метиленовой групп получены замещенные 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарины. Изучено их взаимодействие с ацилирующими реагентами, а также с альдегидами, которое в результате последовательных превращений привело к системе 6Н-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]-пиридин-6-она.

Ключевые слова: 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарин, 6Н-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]пиридин-6-он, 1,2-дигидропиридин, 4-хлорметилкумарин, 5Н-хромено[3,4-*c*]пиридин-5-он, *o*-цианофенол.

Целебные свойства многих растений известны очень давно, а актуальность их применения постоянно возрастает, так как преимуществом препаратов из растительного сырья является их малая токсичность и возможность длительного применения без риска возникновения побочных явлений. Основными группами действующих веществ лекарственных растений являются алкалоиды, стероидные гликозиды, сапонины, флавоноиды, кумарины, органические кислоты и витамины.

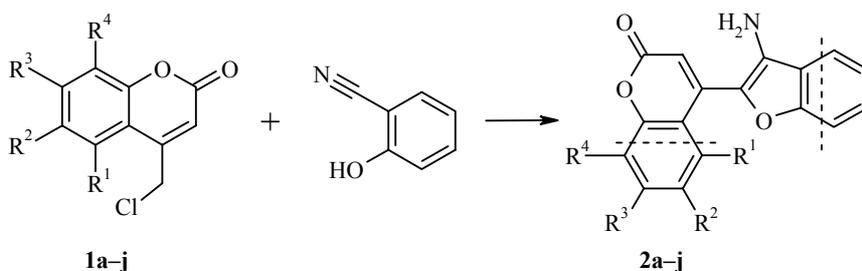
Производные кислородсодержащих гетероциклов являются одним из наиболее распространенных классов природных соединений [1]. Соединения, содержащие два и более кислородсодержащих гетероцикла, встречаются в природе значительно реже, особое место среди них занимают фурукумарины [2], а также линейные и ангулярные фурохромоны, куместаны, ротеноиды [3], производные кумаринов и флавоноидов, содержащие аннелированный по кольцу А или В пирановый цикл [4, 5].

Производные кумарина, содержащие бензофурановый цикл, обладают противовоспалительным, гипотензивным и анальгезирующим действием [6–9], поэтому, продолжая исследования особенностей синтеза и свойств гетероаналогов кумарина, мы изучили получение и реакционную способность замещенных 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов. Особый интерес вызывал синтез конденсированных производных пиридино[3,4-*c*]кумаринов, так как подобные алкалоиды были выделены из *Schumanniohyton problematicum* [10], а многие алкалоиды, как известно, являются ценнейшими лекарственными средствами или служат источником их синтеза.

Алкилирование 4-бромметилкумаринами салицилонитрила в ацетоне в присутствии поташа при комнатной температуре приводит к 4-(2-цианофеноксиметокси)кумаринам, которые при кипячении в спирте в присутствии поташа превращаются в 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарины [9].

Исходя из этого, нами были изучены особенности взаимодействия

4-хлорметилкумаринов **1a–j** с салицилонитрилом в различных растворителях (ацетон, диоксан, ДМФА) и при разной температуре. Так при проведении реакции в безводном ДМФА в присутствии 4-кратного избытка поташа в результате перемешивания реакционной смеси при 80–100 °С нам удалось выделить 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарины **2a–j** (табл. 1). Путем подбора условий реакции нами разработан одностадийный синтез этих аминов.



1a–g, 2a–g $R^1 = R^4 = H$; **1, 2 a** $R^2 = Et, R^3 = H$; **b** $R^2 = Pr-i, R^3 = H$; **c** $R^2 = Cl, R^3 = H$; **d** $R^2 = H, R^3 = Me$; **e** $R^2 = R^3 = Me$; **f** $R^2R^3 = (CH_2)_3$; **g** $R^2 = Cl, R^3 = Me$; **h** $R^1 = R^3 = Me, R^2 = R^4 = H$; **i** $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = Me$; **j** $R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = Me$

Наличие аминогруппы в соединениях **2a–j** доказано методом спектроскопии ЯМР (табл. 2), а также химическими превращениями. Так, в спектрах ЯМР 1H синтезированных замещенных кумаринов **2a–j** наблюдается двухпротонный уширенный синглет при 5.38–6.30 м. д., который соответствует аминогруппе.

С целью исследования реакционной способности полученных 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов **2a–j** нами изучена реакция ацилирования аминогруппы.

Как оказалось, синтезированные амины **2a–j** ацилируются при длительном нагревании при 50–60 °С в диоксане хлорангидами алифатических, ароматических и гетероциклических карбоновых кислот в присутствии пиридина с образованием амидов **3a–l**. В аналогичных условиях протекает реакция соединения **2a** с фенилизотиоцианатом с образованием производного мочевины **3m**. При проведении реакции ацилирования соединений **2a, b** со значительным избытком хлорангида 2-фуранкарбоновой или 2-тиофенкарбоновой кислоты в пиридине получены бисацильные производные по атому азота **4a, b**.

Кратковременное нагревание соединений **2a, f** с 2,5-диметокситетрагидрофураном в уксусной кислоте приводит к образованию пирролов **5a, b**, содержащих замещенный бензофурановый заместитель в положении 1.

Синтез замещенных 5Н-хромено[3,4-с]пиридин-5-онов исследовался многими авторами и на данный момент известны различные методы их получения: конденсация производных 4-(2-гидроксифенил)-3-цианопиридина в ПФК или HBr/HCl [11–14], а также 4-(2-фторфенил)никотиновой

Т а б л и ц а 1

Характеристики производных кумарина 1–5, 7

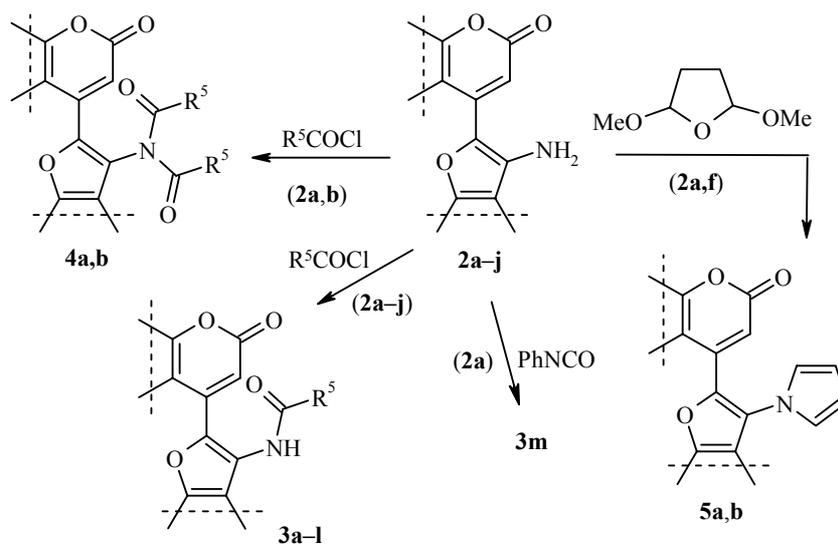
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		Hal	N		
1	2	3	4	5	6
1b	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₂	<u>14.35</u> 14.98		110–112	62
1c	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ O ₂	<u>30.48</u> 30.95		138–140	26
2a	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃		<u>4.73</u> 4.59	204–205	75
2b	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃		<u>4.46</u> 4.39	185–186	56
2c	C ₁₇ H ₁₀ ClNO ₃	<u>11.56</u> 11.37	<u>4.35</u> 4.49	272–273	68
2d	C ₁₈ H ₁₃ NO ₃		<u>4.62</u> 4.81	259–260	63
2e	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃		<u>4.85</u> 4.59	249–250	71
2f	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃		<u>4.47</u> 4.41	237–238	78
2g	C ₁₈ H ₁₂ ClNO ₃	<u>10.67</u> 10.88	<u>4.39</u> 4.30	298–299	58
2h	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃		<u>4.37</u> 4.59	228–230	43
2i	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃		<u>4.67</u> 4.59	274–275	67
2j	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃		<u>4.38</u> 4.59	235–236	62
3a	C ₂₃ H ₁₉ NO ₄		<u>3.56</u> 3.75	188–189	68
3b	C ₂₄ H ₁₇ NO ₅		<u>3.47</u> 3.51	202–204	57
3c	C ₂₈ H ₂₃ NO ₅		<u>3.25</u> 3.09	207–208	74
3d	C ₁₉ H ₁₂ ClNO ₄	<u>10.34</u> 10.02	<u>3.68</u> 3.96	276–278	49
3e	C ₂₃ H ₂₁ NO ₄		<u>3.81</u> 3.73	181–183	42
3f	C ₂₃ H ₂₁ NO ₄		<u>3.65</u> 3.73	286–287	47
3g	C ₂₇ H ₁₉ NO ₆		<u>2.89</u> 3.09	260–262	51
3h	C ₂₉ H ₂₃ NO ₆		<u>2.66</u> 2.91	233–234	49
3i	C ₂₆ H ₁₆ ClNO ₆	<u>7.66</u> 7.48	<u>2.79</u> 2.96	286–288	42
3j	C ₂₂ H ₁₉ NO ₄		<u>3.95</u> 3.88	226–228	45
3k	C ₂₄ H ₁₇ NO ₅		<u>3.67</u> 3.51	275–277	65
3l	C ₂₉ H ₂₅ NO ₇		<u>2.56</u> 2.80	238–239	51
3m	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₄		<u>6.46</u> 6.60	266–267	71
4a	C ₂₉ H ₁₉ NO ₇		<u>2.75</u> 2.84	201–202	75

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

4b*	C ₃₀ H ₂₁ NO ₅ S ₂		<u>2.79</u> 2.60	244–245	68
5a	C ₂₃ H ₁₇ NO ₃		<u>3.69</u> 3.94	174–175	70
5b	C ₂₄ H ₁₇ NO ₃		<u>3.76</u> 3.81	233–235	65
7a	C ₂₈ H ₂₁ NO ₅		<u>2.86</u> 3.10	270–271	48
7b	C ₂₉ H ₂₁ NO ₅		<u>3.31</u> 3.02	> 300	43
7c	C ₂₀ H ₁₃ NO ₃		<u>4.65</u> 4.44	> 300	57
7d	C ₂₇ H ₁₉ NO ₃		<u>3.18</u> 3.45	> 300	61
7e	C ₂₆ H ₁₂ F ₅ NO ₃	<u>19.76</u> 19.73	<u>3.12</u> 2.91	> 300	47
7f	C ₂₅ H ₁₆ N ₂ O ₃		<u>7.22</u> 7.14	> 300	36
7g	C ₂₅ H ₁₆ N ₂ O ₃		<u>7.36</u> 7.14	232–234	40
7h	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₅		<u>5.88</u> 6.19	268–270	32

* Найдено, %: S 11.76; вычислено, %: S 11.88.



3a–i R¹ = R⁴ = H, **a** R² = Et, R³ = H, R⁵ = циклопропил, **b** R² = Et, R³ = H, R⁵ = фурил-2,
c R² = *i*-Pr, R³ = H, R⁵ = C₆H₄OMe-4, **d** R² = Cl, R³ = H, R⁵ = Me, **e** R² = H, R³ = Me, R⁵ = *t*-Bu,
f R² = R³ = Me, R⁵ = *i*-Pr, **g** R² = R³ = Me, R⁵ = C₆H₃(OCH₂O)-3,4, **h** R² R³ = CH₂CH₂CH₂,
R⁵ = C₆H₃(OMe)₂-3,5, **i** R² = Cl, R³ = Me, R⁵ = C₆H₃(OCH₂O)-3,4, **j** R¹ = R³ = Me, R² = R⁴ = H,
R⁵ = Et, **k** R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = Me, R⁵ = фурил-2, **l** R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Me,
R⁵ = C₆H₂(OMe)₃-3,4,5, **m** R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Et, R⁵ = NHPh, **4a**, **5a** R¹ = R³ = R⁴ = H,
R² = Et; **4a** R⁵ = фурил-2, **b** R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = *i*-Pr, R⁵ = тиенил-2;
5b R¹ = R⁴ = R²R³ = CH₂CH₂CH₂

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H соединений 2-5

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J, Гц)									
	Остаток кумарина					Остаток бензофурана				
	H-3 (с)	5-R	6-R	7-R	8-R	3'-R	H-4' (м)	H-5' (м)	H-6' (м)	H-7' (м)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2a	6.50	8.23 (1H, м)	1.23 (3H, т, $J=7.0$); 2.71 (2H, к, $J=7.0$)	7.44 (1H, м)	7.36 (1H, м)	6.12 (2H, с)	7.98	7.30	7.49	7.58
2b	6.52	8.27 (1H, м)	1.26 (6H, м); 3.01 (1H, м)	7.55 (1H, м)	7.38 (1H, м)	6.16 (2H, с)	8.00	7.31	7.47	7.58
2c	6.56	8.43 (1H, м)	-	7.70 (1H, м)	7.49 (1H, м)	6.30 (2H, с)	7.99	7.31	7.47	7.60
2d	6.47	8.34 (1H, м)	7.23 (1H, м)	2.44 (3H, с)	7.27 (1H, м)	6.17 (2H, с)	7.98	7.29	7.45	7.58
2e	6.44	8.18 (1H, м)	2.31 (3H, с)	2.34 (3H, с)	7.26 (1H, м)	6.13 (2H, с)	7.98	7.29	7.45	7.60
2f	6.44	8.19 (1H, м)	2.08 (2H, м); 2.96 (4H, м)		7.30 (1H, м)	6.10 (2H, с)	7.97	7.29	7.44	7.58
2g	6.49	8.43 (1H, м)	-	2.44 (3H, с)	7.47 (1H, м)	6.30 (2H, с)	7.99	7.30	7.47	7.59
2h	6.49	2.37 (3H, с)	6.99 (1H, м)	2.06 (3H, с)	7.11 (1H, м)	5.38 (2H, с)	7.84	7.26	7.35	7.45
2i	6.47	8.15 (1H, м)	7.22 (1H, м)	2.32 (3H, с)	2.38 (3H, с)	6.12 (2H, с)	7.97	7.29	7.44	7.57

2j	6.50	8.00 (1H, m)	2.36 (3H, c)	7.34 (1H, m)	2.37 (3H, c)	6.06 (2H, c)	7.97	7.29	7.44	7.58
3a	6.66	7.73 (1H, m)	1.20 (3H, t, $J = 7.5$); 2.65 (2H, m)	7.27 (1H, m)	7.54 (1H, m)	0.64 (2H, m); 0.75 (2H, m); 1.81 (1H, m); 10.41 (1H, c)	7.71	7.39	7.50	7.53
3b	6.76	7.56 (1H, m)	1.03 (3H, t, $J = 7.5$); 2.53 (2H, m)	7.28 (1H, m)	7.40 (1H, m)	6.68 (1H, m); 7.50 (1H, m); 7.93 (1H, m); 10.50 (1H, c)	7.72	7.38	7.52	7.75
3c	6.75	7.57 (1H, m)	1.02 (6H, d, $J = 7.2$); 2.81 (2H, m)	7.52 (1H, m)	7.42 (1H, m)	3.82 (3H, c); 7.03 (2H, m); 7.91 (2H, m); 10.33 (1H, c)	7.75	7.39	7.52	7.72
3d	6.78	7.73 (1H, m)	–	7.73 (1H, m)	7.56 (1H, m)	2.03 (3H, c); 10.21 (1H, c)	7.75	7.39	7.50	7.73
3e	6.62	7.58 (1H, m)	7.22 (1H, m)	2.44 (3H, c)	7.34 (1H, m)	1.19 (9H, c); 9.51 (1H, c)	7.73	7.38	7.49	7.73
3f	6.57	7.50 (1H, m)	2.24 (3H, c)	2.34 (3H, c)	7.31 (1H, m)	1.04 (6H, d, $J = 7.2$); 2.62 (1H, m); 9.96 (1H, c)	7.72	7.50	7.38	7.66
3g	6.66	7.54 (1H, m)	2.14 (3H, c)	2.29 (3H, c)	7.29 (1H, m)	7.04 (1H, m); 6.12 (2H, c); 7.43 (1H, m); 7.52 (1H, m); 10.29 (1H, c)	7.76	7.39	7.52	7.71
3h	6.67	7.60 (1H, m)	1.99 (2H, m); 2.77 (2H, m); 2.93 (2H, m)	1.99 (2H, m); 2.77 (2H, m); 2.93 (2H, m)	7.35 (1H, m)	3.78 (6H, c); 7.02 (2H, m); 6.72 (1H, m); 10.37 (1H, c)	7.76	7.39	7.52	7.74

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3i	6.77	7.75 (1H, м)	–	2.40 (3H, с)	7.43 (1H, м)	6.13 (2H, с); 7.05 (1H, д, J = 8.1); 7.53 (2H, м); 10.40 (1H, с)	7.77	7.40	7.53	7.75
3j	6.41	2.38 (3H, с)	7.01 (1H, м)	2.01 (3H, с)	7.18 (1H, м)	1.04 (3H, м); 2.35 (2H, м); 9.88 (1H, с)	7.70	7.36	7.43	7.63
3k	6.69	7.56 (1H, м)	7.15 (1H, д, J = 8.4)	2.36 (3H, с)	2.33 (3H, с)	6.70, 7.31, 7.94 (3H, 3м); 10.44 (1H, с)	7.74	7.39	7.51	7.70
3l	6.74	7.43 (1H, м)	2.22 (3H, с)	7.34 (1H, м)	2.36 (3H, с)	3.73 (3H, с); 3.82 (6H, с); 7.23 (2H, с); 10.34 (1H, с)	7.77	7.40	7.52	7.74
3m	6.75	7.70 (1H, м)	1.10 (3H, т, J = 7.6); 2.59 (2H, м)	7.50 (1H, м)	7.41 (1H, м)	7.25 (3H, м); 7.37 (2H, м); 8.72 (1H, с); 8.87 (1H, с)	7.76	7.38	7.52	7.74
4a	6.49	7.60 (1H, м)	1.14 (3H, т, J = 7.8); 2.59 (2H, к, J = 7.8)	7.47 (1H, м)	7.37 (1H, д, J = 8.7)	6.61 (2H, м); 7.24 (2H, м); 7.85 (2H, м)	7.86	7.51	7.58	7.50
4b	6.31	7.35 (1H, м)	1.15 (6H, д, J = 7.2); 2.86 (2H, м)	4.78 (1H, м)	7.39 (1H, д, J = 8.7)	7.08 (2H, м); 7.53 (2H, м); 7.94 (2H, м)	7.87	7.58	7.61	7.56
5a	6.61	7.10 (1H, м)	1.04 (3H, т, J = 7.5); 2.44 (2H, м)	7.44 (1H, м)	7.35 (1H, м)	6.25 (2H, м); 7.10 (2H, м)	7.83	7.48	7.60	7.77
5b	6.42	7.30 (1H, с)	2.00 (2H, м); 2.73 (2H, м); 2.94 (2H, м)	2.73 (2H, м); 2.94 (2H, м)	7.21 (1H, с)	6.27 (2H, м); 7.05 (2H, м)	7.82	7.46	7.59	7.72

Таблица 3

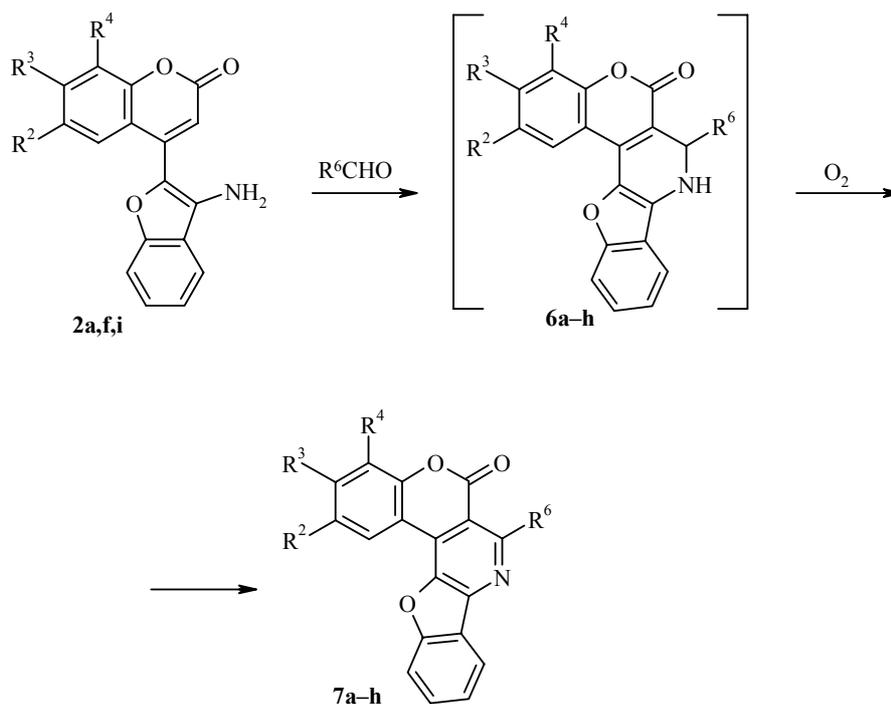
Спектры ЯМР ¹H бензофурано[3,2-*b*]пиридино[3,4-*c*]кумаринов 7а–h

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Γц)									
	1-R	2-R	3-R	4-R	7-R	H-9 (м)	H-10 (м)	H-11 (м)	H-12 (м)	
7a	8.82 (1H, м)	1.35 (3H, м); 2.86 (2H, м)	7.61 (1H, м)	7.42 (1H, м)	3.76 (3H, с); 3.85 (3H, с); 7.04 (1H, м); 7.15 (1H, м); 7.20 (1H, м)	8.26	7.61	7.81	8.05	
7b	8.76 (1H, м)	2.12 (2H, м); 3.02 (4H, м)	2.66 (3H, с); 2.48 (3H, с)	7.29 (1H, м)	3.77 (3H, с); 3.85 (3H, с); 7.05 (1H, м); 7.13 (1H, м); 8.20 (1H, м)	8.24	7.58	7.79	8.03	
7c	9.05 (1H, д, J = 8.2)	7.67 (1H, д, J = 8.2)	2.66 (3H, с)	2.58 (3H, с)	9.77 (1H, с)	8.51	7.85	8.13	8.13	
7d	8.72 (1H, д, J = 8.2)	7.34 (1H, д, J = 8.2)	2.48 (3H, с)	2.42 (3H, с)	2.31 (3H, с); 7.26 (2H, д, J = 7.9); 7.45 (2H, д, J = 7.9)	8.22	7.57	7.78	7.96	
7e	8.75 (1H, д, J = 8.2)	7.43 (1H, д, J = 8.2)	2.44 (3H, с)	2.32 (3H, с)	–	8.29	7.63	7.86	8.05	
7f	8.68 (1H, д, J = 8.2)	7.36 (1H, д, J = 8.2)	2.37 (3H, с)	2.26 (3H, с)	7.50 (1H, м); 7.99 (1H, м); 8.66 (1H, м); 8.76 (1H, с)	8.24	7.59	7.80	7.99	
7g	8.78 (1H, д, J = 8.2)	7.42 (1H, д, J = 8.2)	2.44 (3H, с)	2.34 (3H, с)	7.53 (2H, д, J = 5); 8.67 (2H, д, J = 5)	8.26	7.60	7.81	8.01	
7h	8.84 (1H, д, J = 8.2)	7.49 (1H, д, J = 8.2)	2.46 (3H, с)	2.35 (3H, с)	2.46 (3H, с); 4.72 (1H, д, J = 12.4); 4.85 (1H, д, J = 12.4); 8.12 (1H, с)	8.31	7.62	7.85	8.10	

кислоты при нагревании [15]; салицилового альдегида, малонодинитрила или цианоуксусного эфира и кетонов в присутствии ацетата аммония [16–21]; 4-дицианометилен-4Н-1-бензопиранов с аминами [22]; 3-ацетилкумарина с цианацетамидом и кетонами [23].

При нагревании соединения **2a** с вератровым альдегидом в уксусной кислоте в присутствии *n*-толуолсульфокислоты нами выделен 6Н-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]пиридин-6-он **7a**, строение которого подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹Н (табл. 3) и элементного анализа. Подобные полициклические соединения были получены [9] реакцией [5+1]циклоприсоединения в результате взаимодействия 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов с ортоэфирами алифатических кислот.

Образование соединения **7a** возможно через последовательное образование основания Шиффа, его внутримолекулярное циклоприсоединение с образованием конденсированного 1,2-дигидропиридина и окисление последнего кислородом воздуха до производного пиридина. Нам удалось выделить из реакционной смеси предполагаемое производное 1,2-дигидропиридина **6a** и подтвердить его структуру методом спектроскопии ЯМР ¹Н.



7a R² = Et, R³ = R⁴ = H, R⁶ = C₆H₃(OMe)₂-3,4, **b** R²R³ = (CH₂)₃, R⁴ = H, R⁶ = C₆H₃(OMe)₂-3,4,
c-g R² = H, R³ = R⁴ = Me, **c** R⁶ = H, **d** R⁶ = C₆H₄Me-4, **e** R⁶ = C₆F₅, **f** R⁶ = пиридил-3,
g R⁶ = пиридил-4, **h** R² = H, R³ = R⁴ = Me, R⁵ = 3-гидрокси-5-гидроксиметил-2-метилпиридил-4

Дальнейшее исследование реакции соединений **2f,i** с различными альдегидами позволило разработать новый метод синтеза производных 6Н-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]пиридин-6-онов, содержащих остатки как ароматических, так и гетероароматических альдегидов **7b-g**. Наиболее подходящим окислителем в данном случае оказался кислород воздуха. Возможно также применение CrO₃ в уксусной кислоте.

Таким образом, нами усовершенствован синтез 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумаринов, а также исследовано их взаимодействие ацилирующими реагентами. Разработан новый способ получения бензофураноаннелированных производных 5Н-хромено[3,4-*c*]пиридин-5-онов, среди которых ранее найдены вещества, обладающие противовоспалительным, анальгезирующим и антимикробным действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck 60 F₂₅₄, элюент – смеси хлороформа и метанола (9 : 1; 95 : 5). Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений **4–7** приведены в табл. 1. Спектры ЯМР ¹H измеряли на приборе Varian VXR 300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

Исходные 4-хлорметилкумарины **1a-i** получены по [24–26].

6-Изопропил-4-хлорметилкумарин (1b). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (6H, д, *J* = 7.0, 6-(CH₃)₂CH); 2.99 (1H, м, *J* = 7.0, 6-(CH₃)₂CH); 5.06 (2H, с, 4-CH₂); 6.66 (1H, с, Н-3); 7.36 (1H, д, *J* = 9.0, Н-5); 7.55 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 2.0, Н-7); 7.68 (1H, д, *J* = 2.0, Н-8).

6-Хлор-4-хлорметилкумарин (1c). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.99 (2H, с, 4-CH₂); 6.71 (1H, с, Н-3); 7.44 (1H, д, *J* = 9.0, Н-5); 7.65 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 2.0, Н-7); 7.88 (1H, д, *J* = 2.0, Н-8).

Синтез соединений 2a-i (общая методика). В смесь 10 ммоль *o*-цианофенола и 40 ммоль безводного K₂CO₃ в 20 мл безводного ДМФА при 60–80 °С прибавляют 10 ммоль 4-хлорметилкумарина **1a-i** в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают 3–4 ч при 80–100 °С (конец реакции определяют хроматографически), фильтруют горячей, упаривают растворитель и кристаллизуют остаток из смеси ДМФА–метанол.

Синтез амидов 3a-i (общая методика). В раствор 10 ммоль 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарина **2a-i** и 20 ммоль пиридина в 50 мл диоксана при 50–60 °С прибавляют 12 ммоль хлорангирида карбоновой кислоты. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 3–4 ч, охлаждают, разбавляют 100 мл воды и оставляют для кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола.

N-[2-(6-Этил-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)-1-бензофуран-3-ил]-N'-фенилмочевина (3m). Синтезируют аналогично соединениям **3a-i** из 0.6 г (2 ммоль) амина **2a** и 0.26 мл (2.4 ммоль) фенилизоцианата.

Синтез имидов 4a,b (общая методика). В раствор 2 ммоль 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарина **2a,b** в 10 мл пиридина при 50–60 °С прибавляют 30 ммоль хлорангирида карбоновой кислоты. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 3–4 ч, выливают в 150 мл воды, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до рН 4–5, отфильтровывают выпавший осадок, сушат и кристаллизуют из этанола.

6-Этил-4-[3-(1Н-пиррол-1-ил)-1-бензофуран-2-ил]-2Н-хромен-2-он (5a) и

4-[3-(1H-пиррол-1-ил)-1-бензофуран-2-ил]-7,8-дигидроциклопента[g]хромен-2(6H)-он (5b). Смесь 5 ммоль амина **2a** или **2f** и 1.3 мл (9.6 ммоль) 2,5-диметокситетрагидрофурана в 20 мл ледяной уксусной кислоты нагревают при 90–100 °С (конец реакции определяют хроматографически), охлаждают, растворитель отгоняют в ротормном испарителе при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из метанола.

Синтез 6H-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]пиридин-6-онов 7a–h (общая мето-дика). Смесь 5 ммоль 4-(3-аминобензофуран-2-ил)кумарина **2a,f** или **2i**, 5 ммоль аро- матического альдегида или 1 мл (10 ммоль) 37% формалина и 10 мг *n*-толуол-сульфокислоты в 50 мл уксусной кислоты нагревают 2–3 ч при 60–70 °С. Раствор, приобретающий красный цвет, перемешивают при пропускании воздуха до тех пор, пока он не окислится и не приобретет желтоватый оттенок (конец реакции определяют хроматографически) или прибавляют 4 ммоль CrO₃ и перемешивают при нагревании 1–1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой, отфильтровывают выпавший осадок, сушат и кристаллизуют из ДМФА или диоксана.

В результате упаривания маточного раствора после кристаллизации соединения **7a** выделяют соединение **6a**.

7-(3,4-Диметоксифенил)-2-этил-7,8-дигидро-6H-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено-[4,3-*d*]пиридин-6-он (6a). Выход 15 мг. C₂₈H₂₃NO₅. Т. пл. 247–248 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.28 (3H, т, *J* = 7.4, 2-CH₃CH₂); 2.76 (2H, м, 2-CH₃CH₂); 3.65, 3.67 (6H, 2с, 3'-OCH₃ и 4'-OCH₃); 5.92 (1H, д, *J* = 3.4, H-7); 6.82, 7.08 (3H, 2м, H-2',5' и H-6'); 7.34 (2H, м, H-4 и H-10); 7.53 (2H, м, H-3 и H-11); 7.69 (1H, м, H-12); 7.90 (1H, м, H-9); 8.37 (1H, д, *J* = 3.4, 8-NH); 8.47 (1H, м, H-1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Handbook of Natural Flavonoids*, J. B. Harborne, H. Baxter (Eds.), John Willey & Sons, New York, 1999, vol. 1, 2.
2. Г. А. Кузнецова, *Природные кумарины и фурукумарины*, Наука, Ленинград, 1967, 248 с.
3. R. Maurya, P. P. Yadav, *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 400 (2005).
4. J. B. Harborne, C. A. Williams, *Phytochemistry*, **55**, 481 (2000).
5. G. M. Bolanda, D. M. X. Donnelly, *Nat. Prod. Rep.*, 241 (1998).
6. S. Hanmantgad, M. Kulkarni, V. Patil, P. Diwan, D. Kulkarni, *Indian J. Chem.*, **25B**, 779 (1986).
7. A. R. Deshpande, U. K. Joshi, M. V. Paradkar, *Indian J. Chem.*, **27B**, 524 (1988).
8. I. A. Khan, M. V. Kulkarni, *Indian J. Chem.*, **38B**, 491 (1999).
9. I. A. Khan, M. V. Kulkarni, M. Gopal, M. S. Shahabuddin, C.-M. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3584 (2005).
10. E. Schlittler, U. Spitaler, *Tetrahedron Lett.*, 2911 (1978).
11. T. K. Liao, P. Wittek, C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 1283 (1976).
12. A. Court, V. Petrow, *J. Chem. Soc.*, 334 (1952).
13. C. N. O'Callaghan, *Synthesis*, **5**, 499 (1987).
14. T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **57**, 1593 (1992).
15. R. C. Winneker, M. M. Wagner, B. Singh, *J. Med. Chem.*, **33**, 129 (1990).
16. A. Sakurai, H. Midorikawa, Y. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 2925 (1970).
17. A. Sakurai, H. Midorikawa, Y. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1677 (1971).
18. A. Sakurai, H. Midorikawa, Y. Motomura, *J. Org. Chem.*, **37**, 1523 (1972).
19. A. Sakurai, Y. Motomura, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 973 (1973).

20. D. W. Rangnekar, S. V. Dhamnaskar, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1767 (1988).
21. O. H. Hishmat, N. M. A. El-Ehrashi, Sh. E. El-Naem, *Synthesis*, **12**, 1075 (1982).
22. G. A. Reynolds, J. A. VanAllan, C. C. Petropoulos, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 1061 (1970).
23. C. F. Koelsch, S. A. Sundet, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1681 (1950).
24. Y. Fall, L. Santana, M. Teijeira, E. Uriarte, *Heterocycles*, **41**, 647 (1995).
25. R. Singh, R. P. Singh, Om P Malik, *Indian J. Chem.*, **28B**, 996 (1989).
26. М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *Химия природн. соед.*, **5**, 485 (2007).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: mfras@i.kien.ua

Поступило 16.11.2008

^aНациональный технический университет Украины
"Киевский политехнический институт",
Киев 03056, Украина
