

С. В. Горелов, С. П. Бондаренко<sup>а</sup>, М. С. Фрасинюк<sup>б\*</sup>

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-(3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2-ИЛ)КУМАРИНОВ

Алкилированием 2-меркапто-4,6-диметилникотинитрила 4-хлорметилкумари-нами синтезированы замещённые 4-[(3-цианопиридин-2-ил)тиометил]кумарины. Дальнейшей внутримолекулярной конденсацией метиленовой и циановой групп получены замещённые 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумарины. В результате взаимодействия этих соединений с альдегидами выделены 6*H*-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-оны, синтезированы их аминометильные производные.

**Ключевые слова:** 1,2-дигидропиридин, 4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумарин, 4-хлорметилкумарин, 5*H*-хромено[3,4-*c*]пиридин-5-он, 6*H*-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-он, аминометилирование.

Природные 4-арилкумарины (неофлавоны) [1–3], как и их синтетические аналоги – 4-гетарилкумарины, проявляют разноплановую биологическую активность [4, 5]. В частности, недавние исследования биологических свойств 4-пиридилкумаринов позволили выявить среди них соединения с высокой противораковой [6], противовоспалительной, анальгезирующей и антимикробной [7] активностью. Учитывая эти обстоятельства, поиск путей синтеза новых пиридинсодержащих кумаринов представляется интересным.

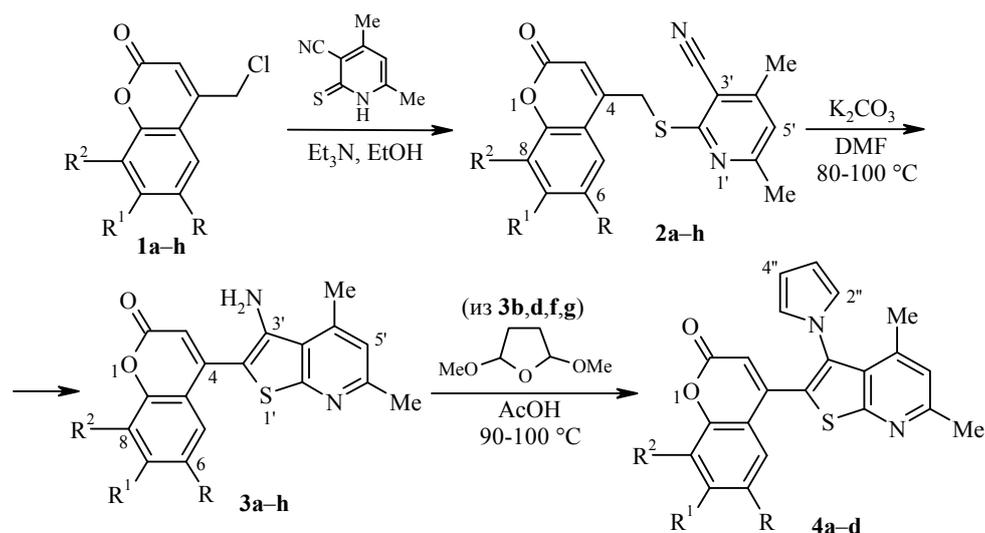
Наряду с основными методами синтеза 4-арилкумаринов [8] в настоящее время всё более широко используется кросс-сочетание 4-трифторметилсульфонилкумаринов и 4-тозилкумаринов с (гет)арилбороновыми кислотами или их пинаколатными эфирами [4, 5, 9], а также с гетарилметаллорганическими соединениями [10, 11].

Для введения гетарильного заместителя в положение 4 кумариновой системы удобными интермедиатами являются производные 4-хлорметилкумарины. Так, ранее, используя 4-хлорметилкумарины и метиловый эфир (7-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)уксусной кислоты, мы усовершенствовали синтез 4-(2-бензофурил)кумаринов [12] и 4-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)кумаринов [13] соответственно.

В настоящей работе мы использовали 4-хлорметилкумарины для синтеза производных 4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумаринов реакцией алкилирования 2-меркапто-4,6-диметилникотинитрила (ср.: [6]). Выбор последнего позволил применить в качестве алкилирующих реагентов 4-хлорметилкумарины, содержащие фенольные гидроксильные группы, так как значительное различие в нуклеофильности меркаптогруппы и фенольных гидроксильных групп способствовало протеканию реакции исключительно по атому серы.

Мы обнаружили, что 4-хлорметилкумарины **1a–h** взаимодействуют с 2-меркапто-4,6-диметилникотинитрилом в спирте в присутствии триэтиламина при комнатной температуре с образованием 4-(2-пиридилтиометил)кумаринов **2a–h** (табл. 1, 2).

Внутримолекулярная циклизация метиленовой и циановой групп 4-(2-пиридилтиометил)кумаринов **2a–h** произошла в ДМФА под действием поташа, что



1-3 a R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; 1-3 b, 4a R+R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H; 1-3 c R = OH, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H;  
 1-3 d, 4b R = OH, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; 1-3 e R = OH, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; 1-3 f, 4c R = Cl, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H;  
 1-3 g, 4d R = Et, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H; 1-3 h R = H, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = Me

привело к образованию замещённых 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кума-  
ринов **3a-h**. Синтезированные соединения **3a-h** представляют собой высоко-  
плавкие жёлтые вещества, труднорастворимые в органических растворителях и  
легкорастворимые в водных растворах минеральных кислот и щелочей.

Наличие аминогруппы в соединениях **3a-h** доказано ЯМР <sup>1</sup>H спектроско-  
пией. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных замещённых кумаринов **3a-h**  
наблюдается дупротонный уширенный синглет в области 5.08–5.24 м. д.,  
который соответствует аминогруппе (табл. 2).

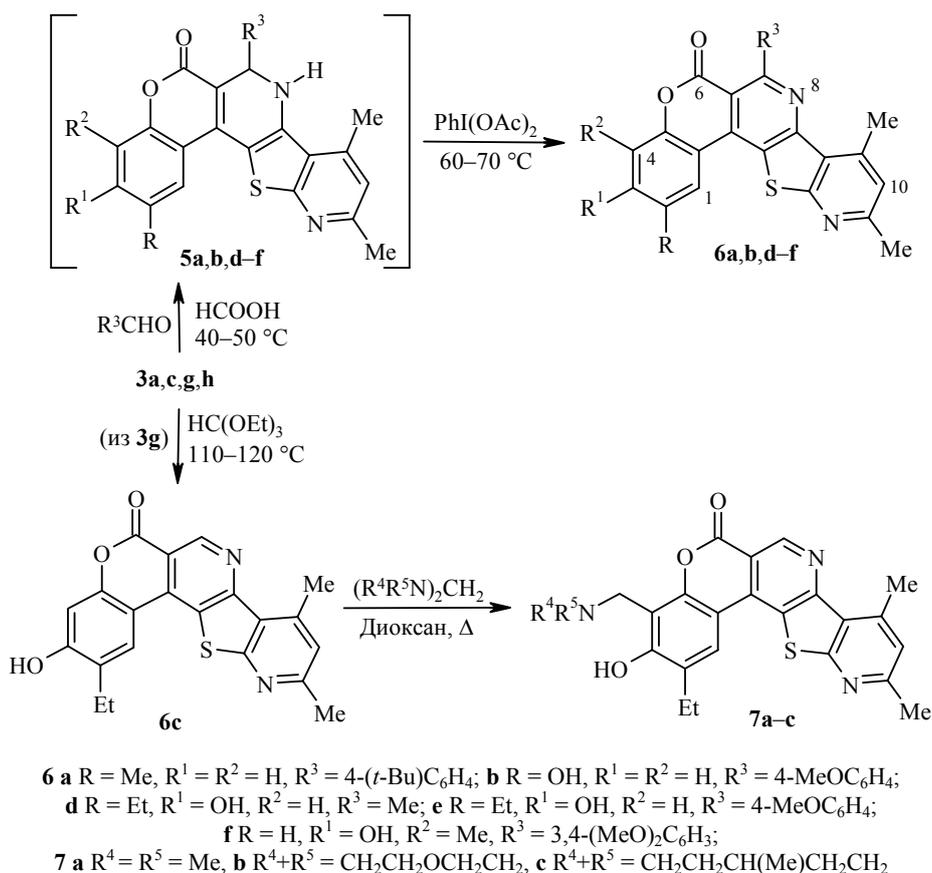
Одним из интересных путей модификации аминогруппы, на наш взгляд,  
является построение пиррольного цикла с помощью 2,5-диметокситетрагидро-  
фурана. Мы обнаружили, что кратковременное нагревание аминов **3b,d,f,g** с  
этим реагентом в уксусной кислоте приводит к образованию 1-(тиено[2,3-*b*]-  
пиридин-3-ил)пирролов **4a-d**.

Ранее было показано [7, 12], что 4-(3-аминобензофурил-2-ил)кумарины  
являются удобными исходными соединениями для построения пиридо[3,4-*c*]-  
кумариновой системы, которая является структурным фрагментом алкало-  
идов, выделенных из *Schumanniophyton problematicum* [14]. На данный  
момент разработаны различные методы синтеза производных 5*H*-хромено-  
[3,4-*c*]пиридин-5-онов (см. обзор литературы в [12]).

Как оказалось, взаимодействие соединений **3a,c,g,h** с алифатическими или  
ароматическими альдегидами в муравьиной кислоте с последующим окисле-  
нием промежуточных продуктов **5a,b,d-f** диацетоксиидозобензолом позво-  
лило получить производные новой конденсированной системы 6*H*-хромено-  
[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридиин-6-она **6a,b,d-f**. В случае синтеза соеди-  
нения **6c** целесообразным оказалось использование триэтилортоформиата [7].  
Мы предполагаем, что, как и в случае производных 6*H*-[1]бензофуро[3,2-*b*]-  
хромено[4,3-*d*]пиридин-6-онов [12], синтез соединений **6a,b,d-f** протекает через  
последовательное генерирование основания Шиффа, его внутримолекулярное  
циклоприсоединение с образованием конденсированных 1,2-дигидропириди-  
нов **5a,b,d-f** и окисление последних до производных пиридина.

## Физико-химические характеристики производных кумарина 1f,g, 2a–h, 3a–h, 4a–d, 6a–f, 7a–c

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S		
<b>1f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	49.17	2.58	=	=	271–272	56
		49.01	2.47				
<b>1g</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>3</sub>	60.28	4.53	=	=	219–220	72
		60.39	4.65				
<b>2a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	67.65	4.86	8.47	9.41	220–221	80
		67.84	4.79	8.33	9.53		
<b>2b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	69.67	5.12	7.81	8.93	248–250	77
		69.59	5.01	7.73	8.85		
<b>2c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	63.76	3.99	8.16	9.56	265–266	81
		63.89	4.17	8.28	9.48		
<b>2d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64.85	4.46	7.77	9.22	285–287	79
		64.76	4.58	7.95	9.10		
<b>2e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	69.47	4.25	6.85	7.82	270–271	75
		69.55	4.38	6.76	7.74		
<b>2f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	58.12	3.64	7.38	8.71	262–264	82
		57.99	3.51	7.51	8.60		
<b>2g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	65.35	5.07	7.72	8.63	241–242	75
		65.56	4.95	7.64	8.75		
<b>2h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64.94	4.47	7.72	9.25	274–275	83
		64.76	4.58	7.95	9.10		
<b>3a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	67.65	4.89	8.45	9.41	208–210	76
		67.84	4.79	8.33	9.53		
<b>3b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	69.78	5.13	7.65	8.67	226–228	69
		69.59	5.01	7.73	8.85		
<b>3c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	63.99	4.28	8.41	9.39	>300	71
		63.89	4.17	8.28	9.48		
<b>3d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64.57	4.80	8.14	9.22	>300	75
		64.76	4.58	7.95	9.10		
<b>3e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	69.38	4.49	6.87	7.67	>300	79
		69.55	4.38	6.76	7.74		
<b>3f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	58.07	3.67	7.29	8.47	186–187	76
		57.99	3.51	7.51	8.60		
<b>3g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	65.80	4.87	7.75	8.64	259–260	73
		65.56	4.95	7.64	8.75		
<b>3h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64.59	4.80	8.14	9.02	> 300	75
		64.76	4.58	7.95	9.10		
<b>4a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	72.92	4.75	6.91	7.85	237–239	46
		72.79	4.89	6.79	7.77		
<b>4b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	68.46	4.47	6.83	8.05	275–276	58
		68.64	4.51	6.96	7.97		
<b>4c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	62.75	3.73	6.50	7.68	274–275	57
		62.49	3.58	6.62	7.58		
<b>4d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	69.35	4.90	6.51	7.88	>300	62
		69.21	4.84	6.73	7.70		
<b>6a</b>	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	75.46	5.63	5.73	6.58	301	63
		75.29	5.48	5.85	6.70		
<b>6b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	68.92	3.87	6.28	6.87	>300	48
		68.71	3.99	6.16	7.05		
<b>6c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	66.89	4.24	7.65	8.33	>300	65
		67.01	4.28	7.44	8.52		
<b>6d</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	67.81	4.59	7.37	8.44	288–290	38
		67.67	4.65	7.17	8.21		
<b>6e</b>	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	69.82	4.73	5.63	6.54	>300	45
		69.69	4.60	5.81	6.64		
<b>6f</b>	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	67.39	4.59	5.81	6.32	>300	56
		67.46	4.45	5.62	6.43		
<b>7a</b>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	66.64	5.18	9.79	7.59	>300	76
		66.49	5.35	9.69	7.40		
<b>7b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	65.92	5.35	8.72	6.82	275–277	58
		65.67	5.30	8.84	6.74		
<b>7c</b>	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	69.14	6.11	8.50	6.68	261–262	61
		68.97	5.99	8.62	6.58		



Синтезированные полициклические соединения **6a–f** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, труднорастворимые в органических растворителях.

При нагревании соединения **6c** с аминами в диоксане происходит его аминотетилирование с образованием оснований Манниха **7a–c**, легко растворяющихся в органических растворителях и разбавленных растворах минеральных кислот.

Таким образом, нами показано, что 4-(3-аминогетарил)кумарины могут быть удобными исходными соединениями для синтеза конденсированных полициклических производных 5*H*-хромено[3,4-*c*]пиридин-5-она. Взаимодействием 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумаринов с альдегидами с последующей внутримолекулярной циклизацией и окислением синтезированы производные новой гетероциклической системы 6*H*-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-она. Изучено их аминотетилирование под действием аминов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Nicolet 380 FT-IR в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Varian VXR 300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на приборе Buchi В-535. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Merck 60 F254, элюент СНСl<sub>3</sub>–МеОН, 9:1, 19:1.

**Спектральные характеристики  
синтезированных соединений 1f, g, 2a–h, 3a–h, 4a–d, 6a–f, 7a–c**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*
1	2	3
<b>1f</b>	3288, 1707, 1614, 1398, 640	5.00 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 6.49 (1H, с, H-3); 6.94 (1H, с, H-8); 7.86 (1H, с, H-5); 11.51 (1H, с, 7-OH)
<b>1g</b>	3270, 1716, 1618, 1392, 892	1.20 (3H, т, $^3J = 7.4$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.62 (2H, к, $^3J = 7.4$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.83 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 6.29 (1H, с, H-3); 6.74 (1H, с, H-8); 7.42 (1H, с, H-5); 10.30 (1H, уш. с, 7-OH)
<b>2a</b>	2216, 1716, 1621, 1575, 1543	2.39 (6H, с) и 2.49 (3H, с, 6,4',6'- $\text{CH}_3$ ); 4.74 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.59 (1H, с, H-3); 7.15 (1H, с, H-5'); 7.31 (1H, д, $^3J = 8.4$ , H-8); 7.46 (1H, д, д, $^3J = 8.4$ , $^4J = 1.8$ , H-7); 7.80 (1H, д, $^4J = 1.8$ , H-5)
<b>2b</b>	2217, 1708, 1618, 1581, 1556	1.98–2.15 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.39 (3H, с) и 2.49 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 2.88–3.00 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.72 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.50 (1H, с, H-3); 7.14 (1H, с, H-5'); 7.25 (1H, с, H-8); 7.80 (1H, с, H-5)
<b>2c</b>	3185, 2216, 1677, 1417	2.40 (3H, с) и 2.50 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 4.70 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.58 (1H, с, H-3); 7.08 (1H, д, д, $^3J = 8.9$ , $^4J = 1.7$ , H-7); 7.16 (1H, с, H-5'); 7.24 (1H, д, $^4J = 1.7$ , H-5); 7.28 (1H, д, $^3J = 8.9$ , H-8); 9.82 (1H, с, OH)
<b>2d</b>	3187, 2217, 1678, 1579, 1416	2.23 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с) и 2.50 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 4.64 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.50 (1H, с, H-3); 7.15 (1H, с), 7.16 (1H, с) и 7.19 (1H, с, H-5,5',8); 9.72 (1H, с, OH)
<b>2e</b>	3193, 2220, 1678, 1579, 1411	2.41 (3H, с) и 2.51 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 4.70 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.60 (1H, с, H-3); 7.17 (1H, с, H-5'); 7.35 (2H, с, H-5,8); 7.36–7.47 (3H, м) и 7.62–7.68 (2H, м, H Ph); 10.00 (1H, с, OH)
<b>2f</b>	3245, 2222, 1716, 1599, 1585	2.39 (3H, с) и 2.49 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 4.70 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.43 (1H, с, H-3); 6.91 (1H, с, H-8); 7.16 (1H, с, H-5'); 8.06 (1H, с, H-5); 11.47 (1H, с, OH)
<b>2g</b>	3238, 2218, 1679, 1605, 1384	1.12 (3H, т, $^3J = 7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с) и 2.50 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 2.56 (2H, к, $^3J = 7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.72 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.34 (1H, с, H-3); 6.77 (1H, с, H-8); 7.14 (1H, с, H-5'); 7.61 (1H, с, H-5); 10.61 (1H, с, OH)
<b>2h</b>	3178, 2218, 1678, 1605, 1573	2.16 (3H, с, 8- $\text{CH}_3$ ); 2.39 (3H, с) и 2.49 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 4.67 (2H, с, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 6.34 (1H, с, H-3); 6.89 (1H, д, $^3J = 8.8$ , H-6); 7.13 (1H, с, H-5'); 7.63 (1H, д, $^3J = 8.8$ , H-5); 10.44 (1H, с, OH)
<b>3a</b>	3413, 1712, 1699, 1560	2.34 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.53 (3H, с) и 2.77 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 5.21 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.48 (1H, с, H-3); 7.08 (1H, с, H-5'); 7.38 (1H, д, $^3J = 8.6$ , H-8); 7.47 (1H, д, д, $^3J = 8.6$ , $^4J = 1.8$ , H-7); 7.51 (1H, д, $^4J = 1.8$ , H-5)
<b>3b</b>	3411, 1709, 1621, 1548	1.99–2.11 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.52 (3H, с) и 2.77 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 2.82–3.00 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 5.16 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.40 (1H, с, H-3); 7.07 (1H, с, H-5'); 7.34 (1H, с, H-8); 7.50 (1H, с, H-5)
<b>3c</b>	3463, 1673, 1562, 1446, 1230	2.53 (3H, с) и 2.77 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 5.20 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.46 (1H, с, H-3); 6.98–7.13 (3H, м, H-5,5',7); 7.32 (1H, д, $^3J = 8.4$ , H-8); 9.65 (1H, с, OH)
<b>3d</b>	3442, 1659, 1618, 1444, 1411	2.23 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.53 (3H, с) и 2.77 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 5.17 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.39 (1H, с, H-3); 7.07 (1H, с, H-5'); 7.12 (1H, с, H-5); 7.24 (1H, с, H-8); 9.60 (1H, с, 6-OH)
<b>3e</b>	3398, 1710, 1562, 1413, 1286	2.53 (3H, с) и 2.79 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 5.24 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.49 (1H, с, H-3); 7.08 (1H, с, H-5'); 7.30 (1H, с, H-5); 7.34–7.49 (3H, м, H Ph); 7.62–7.68 (2H, м, H Ph); 7.40 (1H, с, H-8); 9.83 (1H, с, OH)
<b>3f</b>	3465, 1701, 1608, 1448, 1365	2.52 (3H, с) и 2.79 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 5.21 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.40 (1H, с, H-3); 6.85 (1H, с, H-8); 7.08 (1H, с, H-5'); 7.35 (1H, с, H-5); 11.52 (1H, с, OH)

1	2	3
<b>3g</b>	3482, 2915, 1697, 1614, 1369	1.10 (3H, т, $^3J = 7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.53 (3H, с) и 2.77 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 2.57 (2H, к, $^3J = 7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.17 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.21 (1H, с, H-3); 6.82 (1H, с, H-8); 7.08 (1H, с, H-5'); 7.46 (1H, с, H-5); 10.66 (1H, с, OH)
<b>3h</b>	3411, 1706, 1605, 1562, 1369	2.21 (3H, с, 8- $\text{CH}_3$ ); 2.52 (3H, с) и 2.76 (3H, с, 4',6'- $\text{CH}_3$ ); 5.08 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.21 (1H, с, H-3); 6.84 (1H, д, $^3J = 8.8$ , H-6); 7.06 (1H, с, H-5'); 7.40 (1H, д, $^3J = 8.8$ , H-5); 10.52 (1H, с, OH)
<b>4a</b>	1708, 1618, 1548, 1421	1.92 (3H, с, 4'- $\text{CH}_3$ ); 1.98–2.10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.59 (3H, с, 6'- $\text{CH}_3$ ); 2.80–2.99 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 6.07–6.13 (2H, м, H-2'',5''); 6.53 (1H, с, H-3); 6.90–6.96 (2H, м, H-3'',4''); 7.22 (1H, с, H-5'); 7.26 (1H, с, H-8); 7.43 (1H, с, H-5)
<b>4b</b>	1685, 1560, 1415, 1211	1.91 (3H, с, 4'- $\text{CH}_3$ ); 2.20 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.60 (3H, с, 6'- $\text{CH}_3$ ); 6.12–6.16 (2H, м, H-2'',5''); 6.53 (1H, с, H-3); 6.88–6.92 (2H, м, H-3'',4''); 6.96 (1H, с, H-5); 7.20 (1H, с, H-5'); 7.25 (1H, с, H-8); 9.60 (1H, с, OH)
<b>4c</b>	3434, 1726, 1600, 1357	1.92 (3H, с, 4'- $\text{CH}_3$ ); 2.60 (3H, с, 6'- $\text{CH}_3$ ); 6.09–6.13 (2H, м, H-2'',5''); 6.44 (1H, с, H-3); 6.91 (1H, с, H-8); 6.96–7.00 (2H, м, H-3'',4''); 7.23 (1H, с, H-5'); 7.58 (1H, с, H-5); 11.58 (1H, с, OH)
<b>4d</b>	3446, 1728, 1618, 1357, 1272	1.06 (3H, т, $^3J = 7.4$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.92 (3H, с, 4'- $\text{CH}_3$ ); 2.53 (2H, к, $^3J = 7.4$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.59 (3H, с, 6'- $\text{CH}_3$ ); 6.09–6.12 (2H, м, H-2'',5''); 6.32 (1H, с, H-3); 6.75 (1H, с, H-8); 6.94–6.97 (2H, м, H-3'',4''); 7.23 (1H, с, H-5'); 7.31 (1H, с, H-5); 10.71 (1H, с, OH)
<b>6a</b>	2960, 1738, 1589, 1537, 1062	1.38 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.48 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.59 (3H, с) и 2.87 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 7.27 (1H, с, H-10); 7.36–7.42 (1H, м, H-4); 7.48 (2H, д, $^3J = 8.4$ , H-3',5'); 7.53–7.59 (1H, м, H-3); 7.64 (2H, д, $^3J = 8.4$ , H-2',6'); 8.07–8.12 (1H, м, H-1)
<b>6b</b>	3437, 1736, 1540, 1510, 1250	2.45 (3H, с) и 2.69 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 3.86 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.98 (2H, д, $^3J = 8.1$ , H-3',5'); 6.99 (1H, с, H-10); 7.08–7.13 (1H, м, H-3); 7.26–7.30 (1H, м, H-4); 7.56–7.58 (1H, м, H-1); 7.61 (2H, д, $^3J = 8.1$ , H-2',6'); 10.03 (1H, с, H-2)
<b>6c</b>	3353, 1666, 1556, 1418	1.00 (3H, т, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.24 (3H, с) и 2.37 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 2.52 (2H, к, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.32 (1H, с, H-4); 6.87 (1H, с, H-1); 6.92 (1H, с, H-10); 8.56 (1H, с, H-7); 10.58 (1H, с, OH)
<b>6d</b>	3430, 1733, 1693, 1616, 1504	1.11 (3H, т, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.42 (3H, с), 2.49 (3H, с) и 2.59 (3H, с, 7,9,11- $\text{CH}_3$ ); 2.52 (2H, к, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.46 (1H, с, H-4); 6.94 (1H, с, H-10); 7.31 (1H, с, H-1); 10.50 (1H, с, OH)
<b>6e</b>	3431, 1720, 1616, 1500, 1249	1.30 (3H, т, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.59 (3H, с) и 2.88 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 2.68 (2H, к, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.87 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.77 (1H, с, H-4); 7.00 (2H, д, $^3J = 8.1$ , H-3',5'); 7.21 (1H, с, H-10); 7.58 (2H, д, $^3J = 8.1$ , H-2',6'); 8.03 (1H, с, H-1); 10.56 (1H, с, OH)
<b>6f</b>	3423, 1742, 1612, 1529, 1496, 1257	1.99 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.50 (3H, с) и 2.62 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 3.73 (3H, с, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 3.87 (3H, с, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.70–6.79 (1H, м, H-2); 6.94–7.02 (2H, м, H-2',5'); 7.11–7.18 (1H, м, H-6'); 7.30 (1H, с, H-10); 7.55–7.57 (1H, м, H-1); 10.58 (1H, с, H-3)
<b>7a</b>	3446, 2964, 1730, 1604, 1560	1.38 (3H, т, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.50 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.71 (3H, с) и 3.08 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 2.77 (2H, к, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.13 (2H, с, $\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.15 (1H, с, H-10); 8.17 (1H, с, H-1); 9.52 (1H, с, H-7)
<b>7b</b>	3437, 2962, 1738, 1605, 1562	1.36 (3H, т, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.57–2.87 (9H, м) и 3.06 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 9,11- $\text{CH}_3$ ); 3.68–3.97 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 4.16 (2H, с, $\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.13 (1H, с, H-10); 8.08 (1H, с, H-1); 9.43 (1H, с, H-7)
<b>7c</b>	3431, 2927, 1726, 1601, 1558	0.97–1.05 (3H, м, 4'- $\text{CH}_3$ ); 1.39–1.57 (6H, м) и 1.74–1.84 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 4'- $\text{CH}$ , 3',5'- $\text{CH}_2$ ); 2.29–2.45 (2H, м) и 3.10–3.15 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.72 (3H, м) и 3.09 (3H, с, 9,11- $\text{CH}_3$ ); 2.77 (2H, к, $^3J = 7.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.16 (2H, с, $\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.16 (1H, с, H-10); 8.17 (1H, с, H-1); 9.52 (1H, с, H-7)

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1f,g**, **2a–h**, **3a–h**, **4a–d**, и **6a–f** зарегистрированы в  $\text{DMCO-d}_6$ , соединений **7a–c** – в  $\text{CDCl}_3$ .

Соединения **1a–e, h** синтезированы по методикам [15–17].

**7-Гидрокси-6-хлор-4-хлорметил-2H-хромен-2-он (1f) и 7-гидрокси-4-хлорметил-6-этил-2H-хромен-2-он (1g)**. Смесь 16.46 г (0.1 моль) 4-хлорацетоуксусного эфира и 0.1 моль 2-замещённого резорцина вливают в 50 мл 73% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и перемешивают 18–24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на лед, фильтруют выпавший осадок, промывают водой и кристаллизуют из MeOH.

**4,6-Диметил-2-[(2-оксо-2H-хромен-4-ил)метил]сульфанил]никотинонитрилы 2a–h** (общая методика). В раствор 10 ммоль 4-хлорметилкумарина **1a–h** в минимальном объёме EtOH при 40–50 °С прибавляют смесь 1.64 г (10 ммоль) 2-меркапто-2,4-диметил-3-цианопиридина и 1.69 мл (12 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 25–30 мл тёплого EtOH. Реакционную смесь перемешивают 18–24 ч при комнатной температуре, разбавляют 5-кратным объёмом воды, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют остаток из EtOH.

**4-(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-2H-хромен-2-оны 3a–h** (общая методика). В смесь 10 ммоль кумарина **2a–h** в 20 мл безводного ДМФА при 60–80 °С прибавляют 0.69 г (5 ммоль) безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, реакционную смесь перемешивают 6–8 ч при 80–100 °С, фильтруют горячей, упаривают растворитель и кристаллизуют остаток из смеси ДМФА–MeOH, 1:1.

**4-(4,6-Диметил-3-(1H-пиррол-1-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-2H-хромен-2-оны 4a–d** (общая методика). Смесь 2 ммоль амина **3b, d, f, g** и 0.52 мл (4 ммоль) 2,5-диметокситетрагидрофурана и 20 мл ледяной AcOH нагревают при 90–100 °С в течение 10–15 мин, охлаждают, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуют из MeOH.

**9,11-Диметил-6H-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-оны 6a, b, d–f** (общая методика). Раствор 1.5 ммоль 4-(3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кумарина **3a, c, g, h**, 2.0 ммоль альдегида в 20 мл HCOOH нагревают при 40–50 °С в течение 0.5–1.0 ч. Затем к раствору, приобретающему красный оттенок, прибавляют 0.8 г (2.5 ммоль) диацетоксииндобензола и перемешивают при 60–70 °С 2–3 ч. Смесь, приобретающую светло-жёлтый цвет, разбавляют холодной водой, выпавший осадок фильтруют, сушат и кристаллизуют из ДМФА (соединения **6a, b, e, f**) или диоксана (соединение **6c**).

**3-Гидрокси-9,11-диметил-2-этил-6H-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-он (6c)**. Смесь 1.1 г (3 ммоль) соединения **3g** и 2 мл (12 ммоль) триэтилортоформата нагревают при 110–120 °С 6 ч, охлаждают, разбавляют 5 мл MeOH, выпавший осадок фильтруют, кристаллизуют из смеси ДМФА–MeOH, 1:2.

**4-Аминометил-3-гидрокси-9,11-диметил-2-этил-6H-хромено[4,3-*d*]тиено[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-6-оны 7a–c** (общая методика). К горячему раствору 0.38 г (1.0 ммоль) соединения **6c** в 10 мл диоксана прибавляют 1.2 ммоль соответствующего амина и кипятят 3–5 ч, затем охлаждают. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из EtOH.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. B. Harborne, H. Baxter, *Handbook of Natural Flavonoids*, John Willey & Sons, New York, 1999, vol. 1–2.
2. R. D. H. Murray, *Nat. Prod. Rep.*, **12**, 477 (1995).
3. *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*, J. B. Harborne (Ed.), Chapman and Hall, London, 1994, p. 239.
4. O. G. Ganina, E. Daras, V. Bourgarel-Rey, V. Peyrot, A. N. Andresyuk, J.-P. Finet, A. Yu. Fedorov, I. P. Beletskaya, S. Combes, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 8806 (2008).
5. C. Bailly, C. Bal, P. Barbier, S. Combes, J.-P. Finet, M.-P. Hildebrand, V. Peyrot, N. Wattez, *J. Med. Chem.*, **46**, 5437 (2003).
6. K. Harada, H. Kubo, Y. Tomigahara, K. Nishioka, J. Takahashi, M. Momose, S. Inoue, A. Kojima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 272 (2010).
7. I. A. Khan, M. V. Kulkarni, M. Gopal, M. S. Shahabuddin, C.-M. Sun, *Bioorg. Med.*

- Chem. Lett.*, **15**, 3584 (2005).
8. М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природ. соединений*, 199 (2004).
  9. G. M. Boland, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, M. D. Rea, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2591 (1996).
  10. J. Wu, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **66**, 7875 (2001).
  11. L. Schio, F. Chatreaux, M. Klich, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1543 (2000).
  12. М. С. Фрасинюк, С. В. Горелов, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1568 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1261 (2009).]
  13. E. Schlittler, U. Spitaler, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 2911 (1978).
  14. Y. Fall, L. Santana, M. Teijeira, E. Ugiarte, *Heterocycles*, **41**, 647 (1995).
  15. М. С. Фрасинюк, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *ХГС*, 361 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 290 (2009).]
  16. М. С. Фрасинюк, В. И. Виноградова, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *Химия природ. соединений*, 485 (2007).

ПАО НПЦ "Борщаговский  
химико-фармацевтический завод"  
ул. Мира, 17, Киев 03134, Украина  
e-mail: horelovs@ukr.net

Поступило 18.08.2011

<sup>a</sup> Национальный университет пищевых технологий,  
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина  
e-mail: sp\_bondarenko@ukrpost.ua

<sup>b</sup> Институт биоорганической химии  
и нефтехимии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина  
e-mail: mfras@i.kiev.ua