

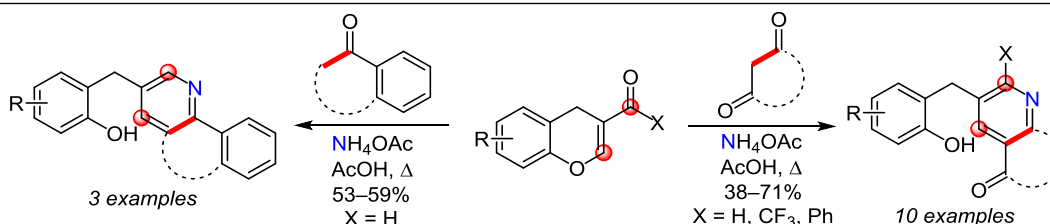
Синтез β-(*o*-гидроксибензил)пиридинов на основе трехкомпонентной конденсации аммиака, карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и С*N*-кислот

Дмитрий В. Осипов¹, Виталий А. Осянин^{1*}, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет, ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyenin@mail.ru

Поступило 24.09.2018

Принято 29.11.2018



При взаимодействии карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов с аммиаком и 1,3-дикарбонильными соединениями или ароматическими кетонами в результате карбо-реакции Михаэля, раскрытия хроманового цикла и циклодегидратации получена серия производных пиридина, содержащих в β-положении 2-гидроксибензильный или (2-гидроксиафталин-1-ил)-метильный заместитель.

Ключевые слова: 3-ацил-4*H*-хромены, 7,8-дигидрохинолин-5(6*H*)-оны, 1,3-дикарбонильные соединения, енамины, многокомпонентные реакции, реакция Михаэля.

Разработка методов синтеза функционально замещенных дигидрохинолинонов представляет интерес в связи с широким спектром их биологического действия. Среди них найдены соединения, обладающие антигуберкулезной,¹ противораковой,² антигипергликемической активностью,³ а также являющиеся положительными аллостерическими модуляторами метаболитных глутаматных рецепторов (mGluR5 PAM), что

может быть использовано при создании препаратов, эффективных в лечении шизофрении.⁴ Кроме того, дигидрохинолиноновый фрагмент присутствует в составе ряда природных соединений,^{5,6} а в качестве представителей природных 5,6-дигидробензо[*h*]хинолинов и 5*H*-индено[1,2-*b*]пиридинов можно отметить актинобензохинолин⁷ и алкалоиды азафлуоренонового ряда,^{8,9} например онихин (рис. 1).

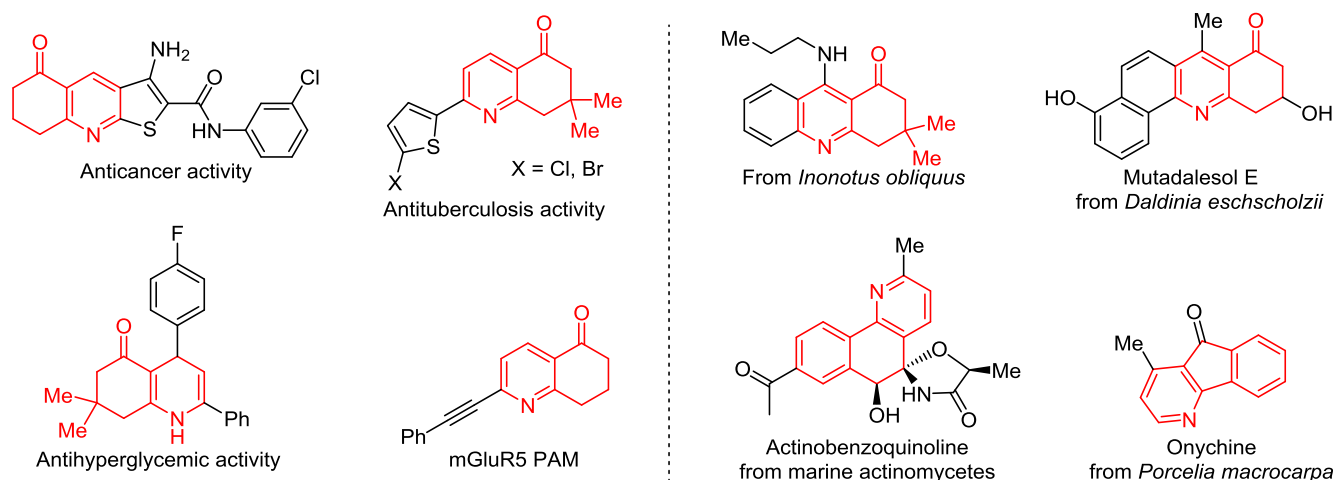
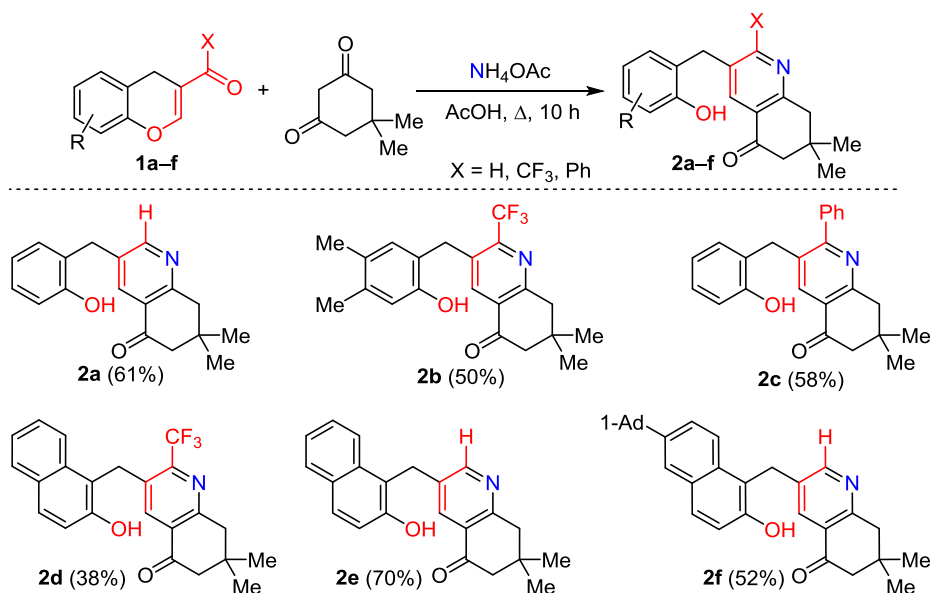


Рисунок 1. Фармакологически активные и природные производные конденсированных пиридинов.

Схема 1



Многокомпонентные реакции применительно к синтезу гетероциклов являются мощным инструментом для быстрого наращивания молекулярной сложности исходя из простых исходных веществ.¹⁰ В продолжение исследований по изучению химических превращений электронодефицитных бензопиранов¹¹ нами исследована конденсация карбонилзамещенных 4*H*-хроменов **1a-c** и 1*H*-бензо[*f*]хроменов **1d-f** с димедоном и ацетатом аммония в качестве источника аммиака в кипящей AcOH . В результате была получена серия 3-(2-гидроксibenзил)-7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6*H*)-онов **2a-c** и 3-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]-7,8-дигидрохинолин-5(6*H*)-онов **2d-f** с выходами 38–70% (схема 1).

Реакция протекает региоселективно таким образом, что α -углеродный атом β -енамина **3**, полученного *in situ* из аммиака и димедона, являясь более сильным нуклеофильным центром, образует связь с β -углерод-

ным атомом алкоксивинилкетонного фрагмента хромена **1** с формированием аддукта Михаэля **A**. Последующее раскрытие дигидропиранового фрагмента (интермедиат **B**) и внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по карбонильной группе приводят к формированию пиридинового цикла. Возможно также, что сначала происходит образование дигидропиридинового цикла (интермедиат **C**), а затем раскрытие дигидропиранового (схема 2). Образования региоизомерных 4-замещенных 7,8-дигидрохинолин-5(6*H*)-онов **4** как результата аза-реакции Михаэля не наблюдалось.

Также в данное превращение была введена синкарпиновая кислота (**5**), ацетилацетон и бензоилуксусный эфир. Помимо 1,3-дикарбонильных соединений в трехкомпонентную конденсацию удалось ввести ацетофенон, 1-тетралон и индан-1-он (схема 3). Возможный механизм трехкомпонентной реакции с кетонами (на примере реакции с ацетофеноном) вклю-

Схема 2

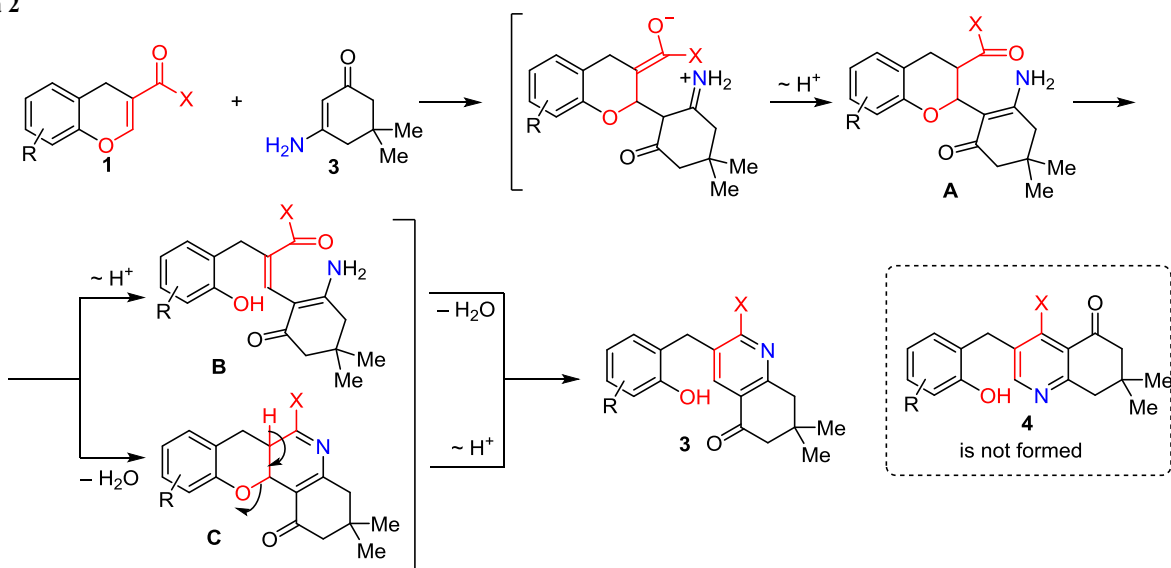
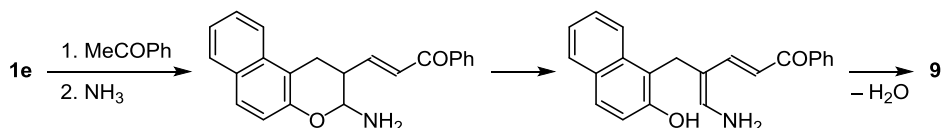
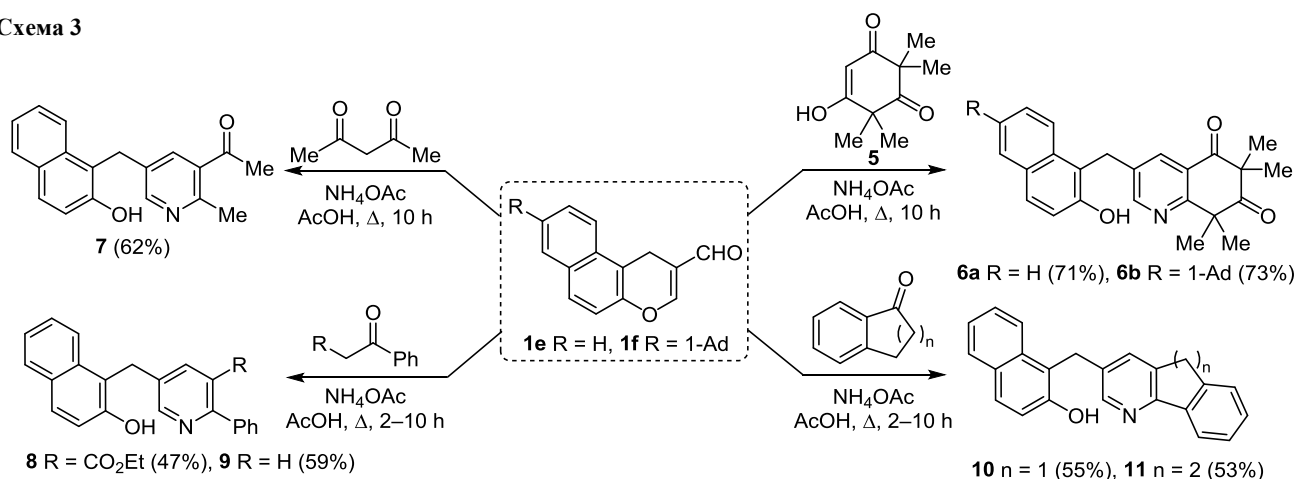


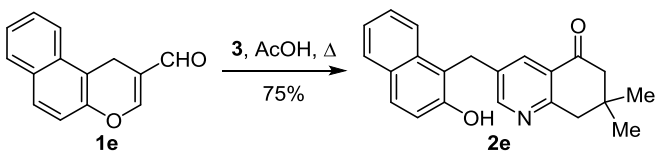
Схема 3



часть альдольно-кетоновую конденсацию, 1,6-присоединение аммиака, раскрытие дигидропиранового цикла и последующую циклодегидратацию в пиридиновые производные **6–11**.

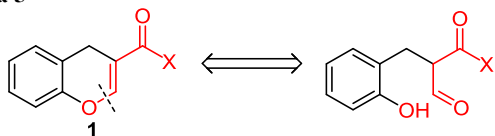
Соединение **2e** было также получено в двухкомпонентном варианте синтеза из бензохромен-2-карбальдегида **1e** и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она (**3**) в кипящей AcOH в отсутствие ацетата аммония (схема 4). Следует отметить, что в кипящем MeCN реакция не протекает.

Схема 4



Таким образом, присутствие оксивинильного фрагмента, сопряженного с карбонильной группой, делает хромены **1** "скрытыми" эквивалентами высокоэлектрофильных β-кетоальдегидов (схема 5).

Схема 5



Поскольку большинство альдегидов подобного типа неустойчивы из-за высокой СН-кислотности и карбонильной активности, это затрудняет их применение в органическом синтезе. В то же время электронодефицитные хромены **1**, с одной стороны, являются стабильными соединениями, а с другой стороны – сохраняют высокую реакционную способность.

В ИК спектрах 7,8-дигидрохинолин-5(6H)-онов **2a–f** в области 1674–1697 см⁻¹ присутствует полоса погло-

щения карбонильной группы. Гидроксильная группа проявляется в виде очень широкой полосы поглощения в области 3600–2400 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–f** присутствуют синглетные сигналы двух метильных групп (0.92–1.00 м. д.), трех метиленовых групп в положениях 6 (2.42–2.54 м. д.), 8 (2.87–2.99 м. д.) и бензильном положении (3.88–4.49 м. д.); протон гидроксильной группы резонирует в области 9.16–10.00 м. д., а α- и γ-протоны пиридинового цикла обнаруживаются соответственно при 8.60–8.72 и 7.42–7.90 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a–f** атом углерода карбонильной группы резонирует в области 197.5–198.4 м. д., а α-углеродный атом пиридинового фрагмента при 147.5–155.6 м. д. В спектрах ЯМР ¹H соединений **9–11** протон в α-положении пиридинового цикла проявляется в области 8.43–8.60 м. д., а протон гидроксильной группы при 9.85–9.87 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **9–11** α-углеродный атом пиридинового фрагмента типа СН резонирует в области 148.1–149.9 м. д.

Следует упомянуть ряд родственных превращений 3-карбонилзамещенных хромонов и хромон-3-карбонитрилов, реакции которых с карбонильными соединениями в присутствии аммиака или ароматических аминов приводят к производным 3-(2-гидроксибензоил)-пиридинов и 5H-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-онов.¹²

Таким образом, нами разработан трехкомпонентный синтез пиридинов, в том числе конденсированных, содержащих в β-положении 2-гидроксибензильный или (2-гидроксинафталин-1-ил)метильный фрагмент, из β-карбонилзамещенных 4H-хромонов, 1,3-дикарбонильных соединений или ароматических кетонов и аммиака.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1, оснащенный приставкой Specac Diamond ATR GS 10800-B. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц

соответственно), а также ДЕПТ зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в CDCl_3 (соединение **6b**) или ДМСО- d_6 (остальные соединения), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C ; ДМСО- d_6 : 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Тонкослойная хроматография проведена на алюминиевых пластинах, покрытых силикагелем (Macherey-Nagel XtraSilGel UV-254), проявление в УФ свете и парах иода.

Синтез исходных хроменов **1a–f** проведен по известным методикам.^{11a,13}

Получение 7,8-дигидрохинолин-5(6H)-онов 2a–f и хинолин-5,7(6H,8H)-дионов 6a,b (общая методика). Смесь 1 ммоль хромена **1a–f**, 1 ммоль димедона или синкарпиновой кислоты (**5**) и 0.39 г (5 ммоль) ацетата аммония в 4 мл AcOH нагревают при кипении в течение 10 ч, охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании добавляют 1 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией.

3-(2-Гидроксibenзил)-7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (2a). Выход 0.17 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 203–204 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–2400 (OH), 1694 (C=O), 1593, 1566, 1504, 1458, 1389, 1373, 1346, 1323, 1269, 1250, 1215, 1188, 1142, 1123, 1096, 1072, 1042, 949, 856, 748, 710. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (6H, с, 2CH_3); 2.47 (2H, с, 6- CH_2); 2.90 (2H, с, 8- CH_2); 3.88 (2H, с, CH_2); 6.70 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 6.77 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.01 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.11 (1H, д, $J = 7.1$, H Ar); 7.90 (1H, с, H-4); 8.60 (1H, с, H-2); 9.48 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.3 (2CH_3); 32.8 (CH_2); 33.2 (C-7); 45.7 (CH_2); 51.8 (CH_2); 115.7 (CH); 119.7 (CH); 126.5; 126.8; 128.3 (CH); 130.9 (CH); 133.6 (CH); 136.0; 154.7 (2-CH); 155.5 (C–O); 160.0 (C-8a); 198.4 (C=O). Найдено, %: C 76.90; H 6.78; N 4.88. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 76.84; H 6.81; N 4.98.

3-(2-Гидрокси-4,5-диметилбензил)-7,7-диметил-2-(трифторметил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (2b). Выход 0.19 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 201–203 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–3200 (OH), 1674 (C=O), 1620, 1597, 1512, 1423, 1308, 1285, 1238, 1188, 1173, 1138, 1088, 984, 856, 718. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (6H, с, 2CH_3); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, CH_3); 2.54 (2H, с, 6- CH_2); 2.99 (2H, с, 8- CH_2); 3.98 (2H, с, CH_2); 6.62 (1H, с, H Ar); 6.72 (1H, с, H Ar); 7.87 (1H, с, H-4); 9.16 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 18.9 (CH_3); 19.8 (CH_3); 28.2 (2CH_3); 30.1 (CH_2); 33.1 (C-7); 45.1 (CH_2); 51.6 (CH_2); 117.1 (CH); 121.5; 122.5 (к, $^1J_{\text{CF}} = 274.6$, CF_3); 127.0; 129.1; 132.2 (CH); 134.9; 136.4; 137.4 (CH); 147.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$, CF_3); 153.5 (C–O); 159.5 (C-8a); 197.7 (C=O). Найдено, %: C 66.91; H 5.81; N 3.65. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 66.83; H 5.88; N 3.71.

3-(2-Гидроксibenзил)-7,7-диметил-2-фенил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (2c). Выход 0.21 г (58%), бес-

цветные кристаллы, т. пл. 212–213 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3599, 3400–2400 (OH), 1694 (C=O), 1589, 1558, 1504, 1454, 1423, 1373, 1335, 1312, 1285, 1273, 1238, 949, 853, 818, 756, 702. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (6H, с, 2CH_3); 2.49 (2H, с, 6- CH_2); 2.95 (2H, с, 2- CH_2); 3.91 (2H, с, CH_2); 6.67 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 6.75 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 6.79 (1H, д, $J = 7.1$, H Ar); 7.01 (1H, т, $J = 7.1$, H Ar); 7.42–7.55 (5H, м, H Ar); 7.80 (1H, с, H-4); 9.39 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.4 (2CH_3); 32.7 (CH_2); 33.2 (C-7); 45.7 (CH_2); 51.8 (CH_2); 115.6 (CH); 119.6 (CH); 125.6; 126.4; 128.3 (CH); 128.6 (2CH); 129.0 (CH); 129.5 (2CH); 130.9 (CH); 133.1; 135.4 (CH); 140.2; 155.6; 159.6; 162.6; 198.2 (C=O). Найдено, %: C 80.70; H 6.53; N 3.84. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 80.64; H 6.49; N 3.92.

3-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-7,7-диметил-2-(трифторметил)-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (2d). Выход 0.15 г (38%), бесцветные кристаллы, т. пл. 211–212 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–2400 (OH), 1697 (C=O), 1632, 1593, 1512, 1474, 1439, 1427, 1277, 1184, 1138, 1088, 991, 799, 745, 714. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (6H, с, 2CH_3); 2.43 (2H, с, 6- CH_2); 2.96 (2H, с, 8- CH_2); 4.49 (2H, с, CH_2); 7.25 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.29 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.35 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.42 (1H, с, H-4); 7.53 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.79–7.83 (2H, м, H Ar); 10.00 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 25.4 (CH_2); 28.1 (2CH_3); 33.0 (C-7); 45.1 (CH_2); 51.5 (CH_2); 114.3; 118.6 (CH); 122.4 (CH); 122.7 (к, $^1J_{\text{CF}} = 275.6$, CF_3); 123.2 (CH); 127.5 (CH); 128.8; 129.1; 129.2 (CH); 129.7 (CH); 133.7; 134.2; 135.7 (CH); 147.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$, CF_3); 154.1 (C–O); 159.6 (C-8a); 197.5 (C=O). Найдено, %: C 69.23; H 4.97; N 3.46. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 69.16; H 5.05; N 3.51.

3-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (2e). Выход 0.23 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 261–263 °C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200–2400 (OH), 1690 (C=O), 1624, 1601, 1566, 1512, 1470, 1443, 1412, 1358, 1319, 1285, 1269, 1246, 1215, 1072, 995, 814, 745. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (6H, с, 2CH_3); 2.42 (2H, с, 6- CH_2); 2.87 (2H, с, 8- CH_2); 4.36 (2H, с, CH_2); 7.21–7.24 (2H, м, H Ar); 7.38 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 6.9$, $J = 1.2$, H Ar); 7.69 (1H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 2.3$, H-4); 7.88 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.72 (1H, д, $J = 2.3$, H-2); 9.91 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.2 (CH_2); 28.3 (2CH_3); 33.1 (C-7); 45.7 (CH_2); 51.7 (CH_2); 117.4; 118.6 (CH); 123.0 (CH); 123.1 (CH); 126.6; 127.1 (CH); 128.8 (2CH); 129.0 (CH); 133.2 (CH); 133.4; 136.0; 153.2 (C–O); 154.5 (CH-2); 160.0 (C-8a); 198.4 (C=O). Найдено, %: C 79.84; H 6.29; N 4.17. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 79.73; H 6.39; N 4.23.

Соединение **2e** было также получено по следующей методике: смесь 0.21 г (1 ммоль) хромена **1e** и 0.14 г (1 ммоль) 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она (**3**) в 4 мл AcOH нагревают при кипении в течение 8 ч. Смесь выдерживают при 15 °C в течение 5 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяным MeOH . Выход 0.25 г (75%).

3-[[6-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксинафталин-1-ил]-метил]-7,7-диметил-7,8-дигидрохинолин-5(6H)-он (2f). Выход 0.24 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 268–269 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–2400 (OH), 2901, 2847 (CH Ad), 1690 (C=O), 1605, 1566, 1466, 1427, 1358, 1312, 1281, 1211, 1188, 1142, 1065, 1042, 995, 880, 810, 725. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (6H, с, 2CH₃); 1.71 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.87 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 2.03 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.42 (2H, с, 6-CH₂); 2.87 (2H, с, 8-CH₂); 4.33 (2H, с, CH₂); 7.18 (1H, д, J = 8.7, H Ar); 7.46 (1H, д, J = 8.2, H Ar); 7.61 (1H, с, H Ar); 7.66 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 7.79–7.83 (2H, м, H Ar, H-4); 8.71 (1H, с, H-2); 9.75 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.3 (CH₂); 28.3 (2CH₃); 28.8 (3CH Ad); 33.1 (C-7); 36.0 (3CH₂ Ad); 36.8 (C Ad); 43.1 (3CH₂ Ad); 45.7 (CH₂); 51.8 (CH₂); 117.1; 118.4 (CH); 122.9 (CH); 123.9 (CH); 125.1 (CH); 126.6; 128.8; 128.9 (CH); 131.7; 133.2 (CH); 136.1; 145.3; 152.7 (C–O); 154.4 (2-CH); 160.0 (C-8a); 198.4 (C=O). Найдено, %: C 82.48; H 7.50; N 3.14. C₃₂H₃₅NO₂. Вычислено, %: C 82.54; H 7.58; N 3.01.

3-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-6,6,8,8-тетраметилхинолин-5,7(6H,8H)-дион (6a). Выход 0.26 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 204–205 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2500 (OH), 1719 (C=O), 1684 (C=O), 1628, 1599, 1568, 1514, 1474, 1454, 1439, 1410, 1379, 1356, 1329, 1302, 1275, 1161, 1109, 1045, 993, 812, 748. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (6H, с, 2CH₃); 1.43 (6H, с, 2CH₃); 4.42 (2H, с, CH₂); 7.21–7.27 (2H, м, H Ar); 7.40 (1H, т, J = 7.6, H Ar); 7.70 (1H, д, J = 8.9, H Ar); 7.76 (1H, д, J = 8.0, H Ar); 7.93–7.97 (2H, м, H Ar); 8.90 (1H, с, H-2); 9.99 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7 (2CH₃); 27.2 (CH₂); 28.3 (2CH₃); 49.5; 57.4; 117.2; 118.6 (CH); 123.1 (2CH); 124.3; 127.2 (CH); 128.8; 128.9 (CH); 129.1 (CH); 133.5; 134.3 (CH); 136.7; 153.3; 155.2 (2-CH); 161.7; 199.2 (5-C=O); 212.7 (7-C=O). Найдено, %: C 77.03; H 6.18; N 3.61. C₂₄H₂₃NO₃. Вычислено, %: C 77.19; H 6.21; N 3.75.

3-[[6-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксинафталин-1-ил]-метил]-6,6,8,8-тетраметилхинолин-5,7(6H,8H)-дион (6b). Выход 0.37 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 248–249 °С (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–2400 (OH), 2897, 2847 (CH Ad), 1721 (C=O), 1686 (C=O), 1601, 1570, 1506, 1474, 1449, 1383, 1358, 1327, 1281, 1263, 1223, 1177, 1159, 1107, 1038, 997, 883, 826, 808. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (6H, с, 2CH₃); 1.57 (6H, с, 2CH₃); 1.75–1.83 (6H, м, CH₂ Ad); 1.99 (6H, уш. с, CH₂ Ad); 2.13 (3H, уш. с, CH Ad); 4.46 (2H, с, CH₂); 6.74 (1H, уш. с, OH); 6.99 (1H, д, J = 8.9, H Ar); 7.53 (1H, д, J = 8.9, H Ar); 7.58 (1H, д, J = 8.9, J = 1.8, H Ar); 7.64 (1H, д, J = 1.8, H Ar); 7.85 (1H, д, J = 8.9, H Ar); 8.23 (1H, д, J = 2.1, H γ -Py); 8.82 (1H, д, J = 2.1, H α -Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7 (2CH₃); 27.8 (CH₂, 2CH₃); 29.0 (3CH Ad); 36.1 (C Ad); 36.9 (3CH₂ Ad); 43.2 (3CH₂ Ad); 50.0; 57.6; 116.8; 117.4 (CH); 122.4 (CH); 123.9 (CH); 124.9; 125.3 (CH); 129.1 (CH); 129.4; 131.4; 135.5 (CH); 136.6; 146.3; 151.0; 155.0 (CH-2); 161.5; 200.0 (5-C=O); 212.6 (7-C=O). Найдено, %: C 80.37; H 7.29; N 2.85. C₃₄H₃₇NO₃. Вычислено, %: C 80.44; H 7.35; N 2.76.

1-[5-[(2-Гидроксинафталин-1-ил)метил]-2-метилпиридин-3-ил]этан-1-он (7). Смесь 0.21 г (1 ммоль) хромена **1e**, 0.1 г (1 ммоль) ацетилацетона и 0.39 г (5 ммоль) ацетата аммония нагревают при кипении в 6 мл AcOH в течение 10 ч. Реакционную смесь выливают в 15 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе, очищают методом колоночной хроматографии, элюент смесь CHCl₃–MeOH, 10:1, и далее перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.18 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 243–244 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–2400 (OH), 1690 (C=O), 1628, 1558, 1512, 1447, 1408, 1358, 1287, 1273, 1238, 1188, 1080, 1003, 991, 957, 810, 737, 714, 617. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.46 (3H, с, CH₃); 2.47 (3H, с, CH₃); 4.35 (2H, с, CH₂); 7.22–7.25 (2H, м, H Ar); 7.39 (1H, д, J = 8.2, J = 6.5, J = 1.2, H Ar); 7.69 (1H, д, J = 9.0, H Ar); 7.76 (1H, д, J = 7.6, H Ar); 7.90 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 8.02 (1H, д, J = 2.0, H γ -Py); 8.36 (1H, д, J = 2.0, H α -Py); 9.91 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.3 (CH₃); 27.2 (CH₂); 30.0 (CH₃); 117.4; 118.6 (CH); 123.0 (CH); 123.2 (CH); 127.0 (CH); 128.8 (2CH); 129.0 (CH); 132.9; 133.4; 134.9; 137.2 (CH); 151.1 (CH α -Py); 153.2; 154.3; 201.5 (C=O). Найдено, %: C 78.41; H 5.94; N 4.75. C₁₉H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 78.33; H 5.88; N 4.81.

Этиловый эфир 5-[(2-гидроксинафталин-1-ил)-метил]-2-фенилникотиновой кислоты (8) получают аналогично методике получения соединения **7** из бензоилуксусного эфира. Выход 0.18 г (47%), бесцветные кристаллы, т. пл. 208–210 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–2400 (OH), 1721 (C=O), 1628, 1597, 1582, 1558, 1512, 1447, 1358, 1331, 1285, 1248, 1215, 1192, 1111, 1018, 995, 810, 772, 745, 698. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, т, J = 7.1, CH₃CH₂); 3.98 (2H, к, J = 7.1, CH₃CH₂); 4.44 (2H, с, CH₂); 7.25 (1H, т, J = 7.3, H Ar); 7.27 (1H, д, J = 8.7, H Ar); 7.35–7.43 (6H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, J = 8.7, H Ar); 7.78 (1H, д, J = 8.0, H Ar); 7.83 (1H, д, J = 2.1, H γ -Py); 7.96 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 8.75 (1H, д, J = 2.1, H α -Py); 9.97 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9 (CH₃); 27.1 (CH₂); 61.6 (CH₂CH₃); 117.2; 118.7 (CH); 123.1 (2CH); 127.2 (CH); 127.3; 128.5 (2CH); 128.8; 128.9 (3CH); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 133.5; 136.0; 137.2 (CH); 140.1; 151.6 (CH α -Py); 153.3; 155.4; 168.4 (C=O). Найдено, %: C 78.39; H 5.44; N 3.55. C₂₅H₂₁NO₃. Вычислено, %: C 78.31; H 5.52; N 3.65.

Получение соединений 9–11 (общая методика). Смесь 0.21 г (1 ммоль) альдегида **1e**, 1 ммоль кетона и 0.39 г (5 ммоль) ацетата аммония в 5 мл AcOH нагревают при кипении в течение 2 ч, реакционную смесь выливают в 15 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и очищают перекристаллизацией из смеси ДМФА–EtOH, 1:4.

1-[(6-Фенилпиридин-3-ил)метил]нафталин-2-ол (9) получают из ацетофенона. Выход 0.18 г (59%), бесцветные кристаллы, т. пл. 234–235 °С (ДМФА–EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2400 (OH), 1624, 1601, 1562, 1512, 1477, 1439, 1354, 1331, 1296, 1269, 1250, 1134, 995, 825, 806, 775, 745, 698. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.37 (2H, с, CH₂); 7.21–7.26 (2H, м, H Ar); 7.32–

7.42 (4H, м, H Ar); 7.57 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.8$, H Ar); 7.69 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.73–7.77 (2H, м, H Ar); 7.90 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.95 (2H, д, $J = 7.3$, H Ar); 8.60 (1H, с, H α -Py); 9.87 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.4 (CH₂); 117.6; 118.7 (CH); 120.4 (CH); 123.0 (CH); 123.3 (CH); 126.8 (2CH); 127.0 (CH); 128.7 (CH); 128.8; 129.0 (CH); 129.2 (3CH); 133.6; 136.3; 137.1 (CH); 139.2; 149.9 (CH α -Py); 153.2; 154.1. Найдено, %: С 84.97; Н 5.45; N 4.42. C₂₂H₁₇NO. Вычислено, %: С 84.86; Н 5.50; N 4.50.

1-[(5H-Индан[1,2-*b*]-пиридин-3-ил)метил]нафталин-2-ол (10) получают из индан-1-она. Выход 0.18 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 268–270 °С (ДМФА–EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200–2400 (OH), 1663, 1624, 1570, 1512, 1458, 1439, 1393, 1358, 1339, 1288, 1281, 1250, 1184, 995, 810, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (2H, с, CH₂); 4.41 (2H, с, CH₂); 7.21–7.26 (2H, м, H Ar); 7.34–7.40 (3H, м, H Ar); 7.53 (1H, д, $J = 6.6$, H Ar); 7.65 (1H, с, H γ -Py); 7.69 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.76 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.85 (1H, д, $J = 6.6$, H Ar); 7.92 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.54 (1H, с, H α -Py); 9.86 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.9 (CH₂); 34.4 (CH₂); 118.0; 118.7 (CH); 120.4 (CH); 122.9 (CH); 123.3 (CH); 126.0 (CH); 127.0 (CH); 127.6 (CH); 128.7 (2CH); 128.8; 129.0 (CH); 132.7 (CH); 133.6; 135.7; 137.1; 140.9; 144.3; 148.7 (CH α -Py); 153.2; 157.8. Найдено, %: С 85.35; Н 5.26; N 4.28. C₂₃H₁₇NO. Вычислено, %: С 85.42; Н 5.30; N 4.33.

1-[(5,6-Дигидробензо[*h*]хинолин-3-ил)метил]нафталин-2-ол (11) получают из 1-тетралона. Выход 0.18 г (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. 257–259 °С (ДМФА–EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200–2400 (OH), 1663, 1622, 1570, 1508, 1439, 1436, 1390, 1358, 1319, 1288, 1281, 1246, 1184, 995, 813, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (4H, уш. с, CH₂CH₂); 4.39 (2H, с, CH₂); 7.19–7.26 (5H, м, H Ar); 7.36–7.41 (2H, м, H Ar); 7.69 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.76 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.91 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 8.09 (1H, д, $J = 6.9$, H Ar); 8.43 (1H, с, H α -Py); 9.85 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6 (CH₂); 27.8 (2CH₂); 117.7; 118.7 (CH); 122.9 (CH); 123.3 (CH); 124.6 (CH); 127.0 (CH); 127.3 (CH); 128.4 (CH); 128.6 (CH); 128.8; 129.0 (CH); 129.2 (CH); 131.7; 133.6; 134.6; 135.7 (CH); 136.4; 138.2; 148.1 (CH α -Py); 149.8; 153.2 (C). Найдено, %: С 85.39; Н 5.60; N 4.19. C₂₄H₁₉NO. Вычислено, %: С 85.43; Н 5.68; N 4.15.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 17-73-10400, изучение свойств пуш-пульных хромонов) и Российского фонда фундаментальных исследований совместно с Правительством Самарской области (грант 17-43-630838 р_а, получение трифторметилзамещенных гетероциклов).

Список литературы

- Kantevari, S.; Patpi, S. R.; Sridhar, B.; Yogeewari, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1214.
- Feng, L.; Reynisdóttir, I.; Reynisson, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 463.
- Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Maurya, R. A.; Srivastava, S. P.; Bhatia, G.; Tamrakar, A. K.; Srivastava, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4138.
- Varnes, J. G.; Marcus, A. P.; Mauger, R. C.; Throner, S. R.; Hoesch, V.; King, M. M.; Wang, X.; Sygowski, L. A.; Spear, N.; Gadiant, R.; Brown, D. G.; Campbell, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1402.
- Geng, Y.; Lu, Z.-M.; Huang, W.; Xu, H.-Y.; Shi, J.-S.; Xu, Z.-H. *Molecules* **2013**, *18*, 1150.
- Tian, Y.; Jiang, N.; Zhang, A. H.; Chen, C. J.; Deng, X. Z.; Zhang, W. J.; Tan, R. X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1457.
- Nam, S.-J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3240.
- Lago, J. H. G.; Chaves, M. H.; Ayres, M. C. C.; Agripino, D. G.; Young, M. C. M. *Planta Med.* **2007**, *73*, 292.
- Prachayasittikul, S.; Manam, P.; Chinworrungsee, M.; Isarankura-Na-Ayudhya, C.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Molecules* **2009**, *14*, 4414.
- (a) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem.–Asian J.* **2010**, *5*, 2318. (b) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 1300. (c) Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 204. (d) Banfi, L.; Basso, A.; Riva, R. In *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I (Topics in Heterocyclic Chemistry)*; Orru, R. V.; Ruijter, E., Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, p. 1.
- (a) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1517. (b) Osipov, D. V.; Melnikova, I. V.; Osyanin, V. A.; Lukashenko, A. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *202*, 71. (c) Popova, Yu. V.; Sakhnenko, D. V.; Arbuzova, I. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 803. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 803.] (d) Osyanin, V. A.; Popova, Yu. V.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 809. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 809.] (e) Osyanin, V. A.; Popova, Yu. V.; Sakhnenko, D. V.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 559. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 559.] (f) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Popova, Yu. V.; Semenova, I. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 1012. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 1012.] (g) Popova, Yu. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 599. [Журн. орган. химии **2017**, *53*, 592.] (h) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Targets Heterocycl. Syst.* **2018**, *22*, 436.
- (a) Ibrahim, M. A. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3527. (b) Ghosh, J.; Biswas, P.; Sarkar, T.; Drew, M. G. B.; Bandyopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2924. (c) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A.; Demkovich, I. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 2210. [Изв. АН, Сер. хим. **2008**, *57*, 2168].
- Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 711. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 711.]