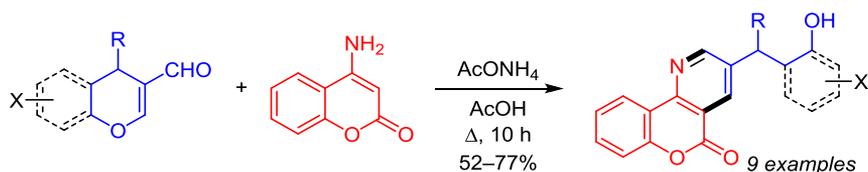


## Взаимодействие 4-аминокумарина с $\beta$ -карбонилзамещенными 4*H*-хроменами: синтез производных 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-она

Дмитрий В. Осипов<sup>1</sup>, Алина А. Артёменко<sup>1</sup>,  
Виталий А. Осянин<sup>1\*</sup>, Юрий Н. Климочкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный технический университет,  
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyandin@mail.ru

Поступило 10.01.2019  
Принято после доработки 4.03.2019

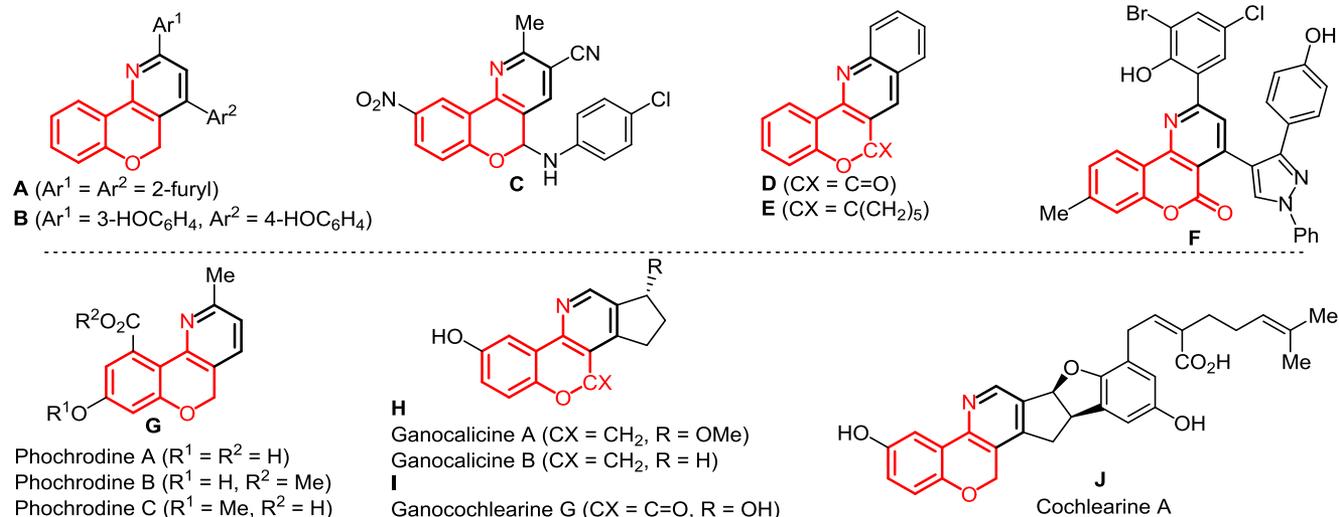


При взаимодействии 4*H*-хромен-3-карбальдегидов и 1*H*-бензо[*f*]хромен-3-карбальдегидов с 4-аминокумарином получена серия производных пиридокумаринов, содержащих 2-гидроксibenзильный или 2-гидрокси-1-нафтильный заместитель в  $\beta$ -положении к атому азота, как результат карбо-реакции Михаэля, раскрытия хроменового цикла и циклодегидратации.

**Ключевые слова:** 4-аминокумарин, хромен-3-карбальдегиды, 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-оны, реакция Михаэля.

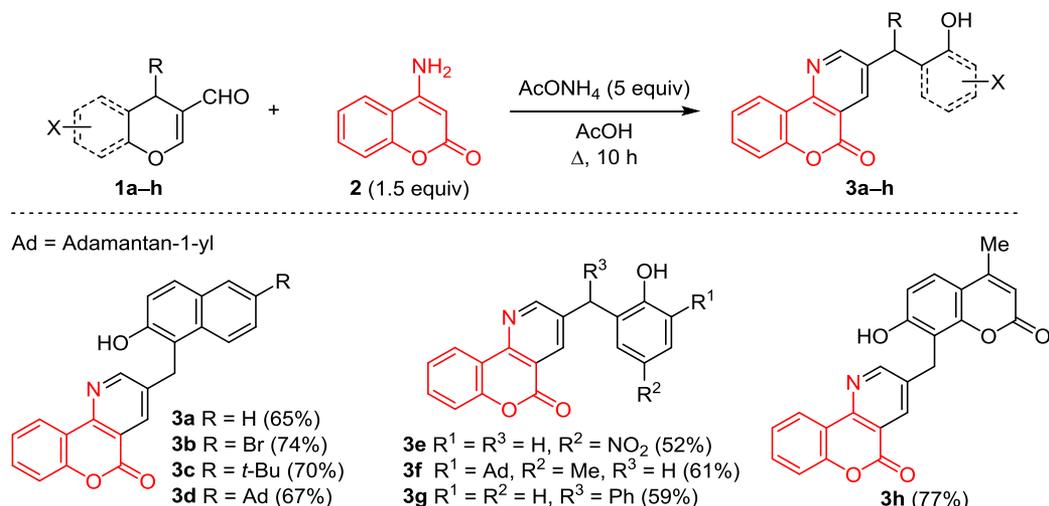
Интерес к разработке новых методов синтеза функционально замещенных 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов (пиридокумаринов) обусловлен широким спектром их биологического действия.<sup>1</sup> Среди них найдены соединения, обладающие противораковой (структуры **A–D**),<sup>2</sup> противовоспалительной (соединение **E**),<sup>3</sup> антибактериальной (соединение **F**)<sup>4</sup> активностью, а также ингибиторы топоизомераз I (соединение **A**) и II (соединение **B**) и ароматазы (соединение **C**). Кроме того, данный

структурный фрагмент присутствует в составе ряда алкалоидов. Из природных хроменопиридинов известны выделенные из мангрового энтофитного грибка *Phomopsis* sp. фохродины **A–C** (структура **G**);<sup>5a</sup> выделенные из *Ganoderma calidophilum* – ганокалицины **A** и **B** (структура **H**), обладающие антиаллергической активностью; выделенный из *Ganoderma cochlear* – ганокохлеарин **G** (соединение **I**)<sup>5b</sup> и кохлеарин **A** (соединение **J**),<sup>5c</sup> являющийся ингибитором кальциевых каналов Т-типа (рис. 1).<sup>5d–f</sup>



**Рисунок 1.** Синтетические и природные производные хромено[4,3-*b*]пиридинов.

Схема 1



Настоящая работа продолжает исследования синтетического потенциала карбонилзамещенных 4*H*-хроменов применительно к получению гетероциклов.<sup>6</sup> Нами разработан способ синтеза 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов **3a–h**, содержащих 2-гидроксibenзильный или 2-гидрокси-1-нафтильный заместитель в β-положении пиридинового цикла и незамещенных по α- и γ-положениям, из хроменкарбальдегидов **1a–h** и 4-аминокумарина (**2**), взятых в соотношении 1:1.5, в присутствии 5 экв. AcONH<sub>4</sub> в кипящей AcOH. Выходы продуктов составили 52–77% (схема 1).

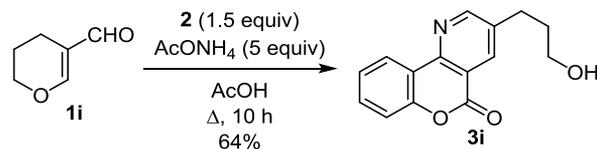
Добавление AcONH<sub>4</sub> не является принципиальным для протекания реакции, однако в его отсутствие выходы 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов **3a–h**, как правило, ниже, а время реакции увеличивается. Использование 50% избытка 4-аминокумарина (**2**) также повышает выходы продуктов, что можно объяснить конкурирующим ацидолизом 4-аминокумарина (**2**), приводящим к *o*-гидроксиацетофенону.<sup>7</sup>

В ИК спектрах производных 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов **3a–h** наблюдается широкая полоса поглощения гидроксильной группы в области 3480–2400 см<sup>-1</sup>, присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы при 1748–1699 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–f, h** протоны метиленового фрагмента, протон гидроксильной группы, атомы водорода в α- и γ-положениях пиридинового цикла резонируют соответственно в областях 4.10–4.52, 9.38–11.32 (8.14 м. д. в спектре соединения **3f**), 8.86–9.10 и 8.01–8.36 м. д. При этом протоны пиридинового цикла проявляются, как правило, в виде дублетов с КССВ 1.8–2.1 Гц. В случае соединения **3f** экранирование гидроксильного протона, по-видимому, связано с наличием соседнего адамантильного заместителя. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов **3a–h** характеристичными являются сигналы атомов углерода карбонильной группы при 161 м. д. и сигнал α-углеродного атома пиридинового фрагмента в области 156.6–157.4 м. д. В случае производных нафтола **3a–d** и кумарина **3h** атом углерода метиленового фрагмента резонирует при 25.8–28.0 м. д., а в случае производных фенола **3e, f** – в области 32.7–33.2 м. д. В спектрах DEPT число протонов, непосред-

ственно связанных с атомами <sup>13</sup>C, согласуется с приведенными структурами.

Эта региоселективная реакция протекает с образованием связи между α-углеродным атомом хроменкарбальдегида **1** и β-углеродным атомом 4-аминокумарина (**2**), по всей видимости, по механизму, сходному с недавно описанным синтезом β-(2-гидроксibenзил)-пиридинов из карбонилзамещенных 4*H*-хроменов, СН-кислот и аммиака или предварительно полученного енаминона на основе димедона.<sup>8</sup> Однако попытки ввести в реакцию с 4-аминокумарином (**2**) хромены, содержащие трифторацетильную или бензоильную группу вместо формильной, не увенчались успехом. Следует отметить, что в реакции 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегида (**1a**) с 4-(бензиламино)кумарином также были выделены лишь исходные соединения. В то же время реакция дигидропиранкарбальдегида **1i** с 4-аминокумарином (**2**) протекает аналогично превращением хроменкарбальдегидов **1a–h** с образованием 3-(3-гидрокси-пропил)-5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-она (**3i**) (схема 2).

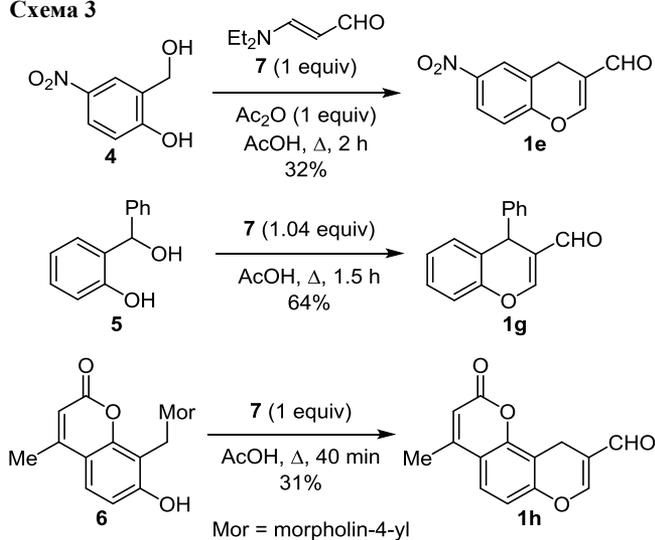
Схема 2



Стоит отметить, что 4-аминокумарины являются одними из очевидных прекурсоров в синтезе 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов. Из последних примеров следует упомянуть инициируемые медью конденсации 4-аминокумаринов с пропифенонами в присутствии 4-ОН-ТЕМПО,<sup>9a</sup> с γ-стирил/арил/гетарил-β,γ-ненасыщенными α-кетозэфирами при микроволновой активации,<sup>9b</sup> конденсацию с α-азидохалконами,<sup>9c</sup> а также катализируемую медью циклизацию 4-ариламинокумаринов в присутствии ТВРВ с ДМФА в качестве источника углерода с получением 6*H*-хромено[4,3-*b*]хинолин-6-онов.<sup>9d</sup> Хромено[4,3-*b*]пиридин-5-оны также были получены на основе хромен-3-карбальдегидов и 4-гидроксикумарина в присутствии AcONH<sub>4</sub>.<sup>9e</sup>

Неописанные ранее хроменкарбальдегиды **1e,g,h** были получены из соответствующих предшественников *o*-хинонметидов **4–6** и 3-(диэтиламино)акролеина (**7**) (схема 3).<sup>10</sup> При этом нам впервые удалось применить гидроксibenзиловые спирты (соединения **4** и **5**) в качестве субстратов для получения *4H*-хромен-3-карбальдегидов, в то время как ранее для получения неконденсированных хроменкарбальдегидов были использованы менее устойчивые 2-хлорметилфенолы.<sup>10c</sup> Хромен **1e** был получен с выходом 32% из нитро-салицилового спирта **4** при активации последнего *in situ* Ac<sub>2</sub>O.<sup>10b</sup> Для получения хроменкарбальдегидов **1g,h** из диарилкарбинола **5** или основания Манниха **6** на основе 4-метил-7-гидроксикумарина также как и для 1-(диметиламино)метил-2-нафтолов **1a–d** достаточно нагревания в AcOH без дополнительной активации.<sup>10d</sup>

Схема 3



Таким образом, мы показали, что в реакции 4-аминокумарина с *4H*-хромен-3-карбальдегидом или 3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-карбальдегидом в качестве акцепторов Михаэля происходит аннелирование пиридинового цикла к кумариновому фрагменту с образованием *5H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1, оснащенном приставкой Specac Diamond ATR GS 10800-B. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в DMSO-*d*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя: 2.50 и 7.26 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 39.5 и 77.0 м. д. для ядер <sup>13</sup>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 в парах иода.

Синтез исходных хроменкарбальдегидов **1a–d,f** проведен по известным методикам.<sup>10c,d</sup>

**6-Нитро-4*H*-хромен-3-карбальдегид (1e).** К раствору 4.225 г (25 ммоль) 2-(гидроксиметил)-4-нитрофенола (**4**) и 3.175 г (25 ммоль) 3-(диэтиламино)акролеина (**7**) в 20 мл AcOH добавляют 2.550 г (25 ммоль) Ac<sub>2</sub>O и кипятят полученную смесь в течение 2 ч. Большую часть AcOH (15 мл) упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 5 мл горячего MeOH, смесь медленно охлаждают до комнатной температуры и затем выдерживают в течение 2 ч при –30 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяным MeOH и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 1.640 г (32%), желтые кристаллы, т. пл. 181–182 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1653 (C=O), 1580, 1516, 1483, 1429, 1344, 1335, 1302, 1229, 1206, 1180, 1134, 1086, 926, 907, 824, 746. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.63 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.12 (1H, д, *J* = 9.6, H-8); 7.40 (1H, с) и 7.06–8.10 (2H, м, H-2,5,7); 9.51 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 20.8 (CH<sub>2</sub>); 118.0 (CH); 118.1; 121.1; 124.1 (CH); 126.0 (CH); 144.7 (C-6); 154.5 (C-8a); 157.9 (2-CH); 189.3 (CHO). Найдено, %: С 58.61; Н 3.39; N 6.75. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 58.54; Н 3.44; N 6.83.

**4-Фенил-4*H*-хромен-3-карбальдегид (1g).** Смесь 1.500 г (7.5 ммоль) 2-[гидрокси(фенил)метил]фенола (**5**) и 0.990 г (7.8 ммоль) 3-(диэтиламино)акролеина (**7**) в 10 мл AcOH нагревают при кипячении в течение 1.5 ч, разбавляют 10 мл MeOH и выдерживают при –30 °С в течение ночи. Выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из EtOH. Выход 1.133 г (64%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 121–123 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=O), 1643, 1578, 1485, 1454, 1317, 1225, 1184, 1103, 890, 777, 750, 741, 694. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 5.02 (1H, с, 4-CH); 7.04–7.28 (9H, м, H Ar); 7.52 (1H, с, 2-CH); 9.38 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 37.8 (4-CH); 117.0 (CH); 122.2; 124.1; 125.8 (CH); 126.9 (CH); 128.2 (3CH); 128.6 (2CH); 130.6 (CH); 145.0; 149.6; 158.5; 189.4 (CHO). Найдено, %: С 81.27; Н 5.08. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 81.34; Н 5.12.

**4-Метил-2-оксо-2*H*,10*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-9-карбальдегид (1h).** Смесь 1.293 г (4.7 ммоль) 7-гидрокси-4-метил-8-(морфолин-4-илметил)-2*H*-хромен-2-она (**6**) и 0.597 г (4.7 ммоль) 3-(диэтиламино)акролеина (**7**) в 10 мл AcOH нагревают при кипячении в течение 40 мин, разбавляют 5 мл MeOH и выдерживают в течение ночи при –30 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяным MeOH и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.353 г (31%), бесцветные кристаллы, т. пл. 249–250 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1732, 1676, 1655, 1655, 1628, 1597, 1493, 1439, 1385, 1352, 1306, 1263, 1234, 1209, 1186, 1169, 1144, 1130, 1045, 1001, 937, 866, 814, 770, 756. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °С), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.41 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.26 (1H, с, 3-CH); 7.05 (1H, д, *J* = 8.7, H-5); 7.63 (1H, д, *J* = 8.7, H-6); 7.83 (1H, с, 8-CH); 9.52 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °С), δ, м. д.: 16.0 (CH<sub>2</sub>); 18.5 (CH<sub>3</sub>); 108.6; 113.2 (CH); 113.3 (CH); 117.1; 118.0; 125.1 (CH); 152.2; 152.3; 153.3; 159.0 (8-CH); 159.8; 190.7 (CHO). Найдено, %: С 69.38; Н 4.11. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.42; Н 4.16.

**Получение 5*H*-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-онов 3a–h** (общая методика). Смесь 1 ммоль альдегида **1a–h**, 0.241 г (1.5 ммоль) 4-аминокумарина (**2**) и 0.385 г (5 ммоль) AcONH<sub>4</sub> в 3 мл AcOH нагревают при кипя-

чении в течение 10 ч, охлаждают до комнатной температуры, при перемешивании добавляют 2 мл MeOH и выдерживают при  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяным MeOH, затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищают перекристаллизацией.

**3-[(2-Гидроксиафталин-1-ил)метил]-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3a).** Выход 0.230 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл.  $282\text{--}284\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400–2600 (OH), 1736 (C=O), 1630, 1603, 1584, 1560, 1514, 1501, 1456, 1447, 1437, 1356, 1317, 1292, 1267, 1242, 1223, 1153, 1107, 1090, 993, 872, 802, 756, 741, 729. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.51 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.22–7.28 (2H, м, H Ar); 7.32–7.37 (2H, м, H Ar); 7.38–7.42 (1H, м, H Ar); 7.51–7.56 (1H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.77 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.96 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.18 (1H, д, *J* = 2.1, H- $\gamma$  пиридин); 8.38 (1H, д, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H Ar); 9.10 (1H, д, *J* = 2.1, H- $\alpha$  пиридин); 10.02 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.5 ( $\text{CH}_2$ ); 117.1; 117.4 (CH, C); 118.6 (CH); 119.5; 123.1 (2CH); 124.4 (CH); 125.3 (CH); 127.2 (CH); 128.8; 129.1 (2CH); 132.4 (CH); 133.4; 136.7 (CH); 138.7; 149.2; 152.3; 153.4; 156.7 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.0 (C=O). Найдено, %: C 78.07; H 4.30; N 3.89.  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 78.18; H 4.28; N 3.96.

**3-[(6-Бром-2-гидроксиафталин-1-ил)метил]-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3b).** Выход 0.320 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл.  $336\text{--}338\text{ }^{\circ}\text{C}$  (DMFA). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400–2600 (OH), 1732 (C=O), 1674, 1628, 1601, 1582, 1560, 1501, 1456, 1447, 1294, 1267, 1161, 1109, 1092, 885, 878, 866, 816, 800, 758. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.50 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.30 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.36–7.41 (2H, м, H Ar); 7.49 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 2.0, H Ar); 7.56–7.60 (1H, м, H Ar); 7.73 (1H, д, *J* = 9.2, H Ar); 7.93 (1H, д, *J* = 9.2, H Ar); 8.05 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar); 8.16 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar); 8.41 (1H, д, *J* = 7.7, *J* = 1.6, H Ar); 9.08 (1H, д, *J* = 2.0, H- $\alpha$  пиридин); 10.18 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.5 ( $\text{CH}_2$ ); 116.0; 117.5 (C, CH); 119.5; 119.8 (CH); 124.4 (CH); 125.4 (CH); 125.6 (CH); 128.4 (CH); 129.9 (CH); 130.1; 130.8 (CH); 132.1; 132.5 (CH); 136.6 (CH); 138.4; 149.3; 152.4; 153.9; 156.7 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.0 (C=O). Найдено, %: C 63.99; H 3.19; N 3.15.  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ . Вычислено, %: C 63.91; H 3.26; N 3.24.

**3-[[6-(трет-Бутил)-2-гидроксиафталин-1-ил]метил]-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3c).** Выход 0.287 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл.  $251\text{--}253\text{ }^{\circ}\text{C}$  (DMFA–MeOH, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400–2600 (OH), 1748 (C=O), 1601, 1578, 1562, 1501, 1481, 1456, 1317, 1292, 1265, 1163, 1150, 1111, 1090, 995, 820, 804, 750. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 4.47 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.23 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.32–7.37 (2H, м, H Ar); 7.48 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 1.8, H Ar); 7.54 (1H, т. д, *J* = 7.9, *J* = 1.4, H Ar); 7.64–7.73 (2H, м, H Ar); 7.87 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.17 (1H, д, *J* = 2.0, H- $\gamma$  пиридин); 8.38 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 9.09 (1H, д, *J* = 2.0, H- $\alpha$  пиридин); 9.89 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.6 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 (3 $\text{CH}_3$ ); 34.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 116.8; 117.4 (CH, C); 118.5 (CH); 119.5; 122.9 (CH); 124.0 (CH); 124.4 (CH); 125.3 (CH); 125.9 (CH); 128.7; 129.1 (CH); 131.5; 132.3 (CH); 136.7 (CH); 138.8; 145.1; 149.2; 152.3; 152.8; 156.7 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.0 (C=O).

Найдено, %: C 79.18; H 5.59; N 3.37.  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 79.20; H 5.66; N 3.42.

**3-[[6-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксиафталин-1-ил]метил]-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3d).** Выход 0.327 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл.  $255\text{--}257\text{ }^{\circ}\text{C}$  (DMFA). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400–2600 (OH), 2901, 2845 (CH адамантан), 1746 (C=O), 1609, 1599, 1501, 1456, 1317, 1294, 1261, 1157, 1149, 1111, 993, 881, 816, 756. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.74 (6H, уш. с,  $\text{CH}_2$  адамантан); 1.92 (6H, уш. с,  $\text{CH}_2$  адамантан); 2.05 (3H, уш. с, CH адамантан); 4.52 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.22 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.32–7.39 (2H, м, H Ar); 7.48 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.54–7.58 (1H, м, H Ar); 7.64–7.69 (2H, м, H Ar); 7.87 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.27 (1H, с, H- $\gamma$  пиридин); 8.43 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 9.02 (1H, с, H- $\alpha$  пиридин); 9.38 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ,  $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.0 ( $\text{CH}_2$ ); 29.1 (3CH адамантан); 36.2 (C адамантан); 37.0 (3 $\text{CH}_2$  адамантан); 43.4 (3 $\text{CH}_2$  адамантан); 116.8; 117.3 (CH, C); 118.8 (CH); 119.7; 122.8 (CH); 124.0 (CH); 124.5 (CH); 124.9 (CH); 125.2 (CH); 129.1 (CH); 129.3; 131.9; 132.2 (CH); 136.8 (CH); 138.9; 145.6; 149.3; 152.6; 152.9; 156.8 ( $\alpha$ -CH пиридин); 160.9 (C=O). Найдено, %: C 81.37; H 5.94; N 2.76.  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 81.29; H 6.00; N 2.87.

**3-(2-Гидрокси-5-нитробензил)-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3e).** Выход 0.181 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл.  $312\text{--}314\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3300–2400 (OH), 1730 (C=O), 1611, 1587, 1562, 1520, 1493, 1456, 1433, 1335, 1279, 1265, 1171, 1159, 1113, 1098, 1082, 910, 827, 748. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.14 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.95 (1H, д, *J* = 8.9, H-3 фенол); 7.37–7.41 (2H, м, H Ar); 7.57–7.61 (1H, м, H Ar); 8.01 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 2.8, H-4 фенол); 8.26 (1H, д, *J* = 2.8, H-6 фенол); 8.36 (1H, д, *J* = 2.1, H- $\gamma$  пиридин); 8.41 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.4, H Ar); 9.03 (1H, д, *J* = 2.1, H- $\alpha$  пиридин); 11.32 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 32.7 ( $\text{CH}_2$ ); 115.9 (CH); 117.5 (C, CH); 119.5; 124.5 (CH); 125.3 (CH); 125.4 (CH); 127.0 (CH); 127.8; 132.5 (CH); 137.2; 137.4 (CH); 140.1; 149.5; 152.5; 157.0 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.0; 162.3 (C=O). Найдено, %: C 65.60; H 3.44; N 7.93.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 65.52; H 3.47; N 8.04.

**3-[3-(Адамантан-1-ил)-2-гидрокси-5-метилбензил]-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3f).** Выход 0.276 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл.  $236\text{--}238\text{ }^{\circ}\text{C}$  (DMFA–MeOH, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3480 (OH), 2903, 2843 (CH адамантан), 1711 (C=O), 1611, 1603, 1560, 1503, 1454, 1271, 1206, 1171, 1152, 1115, 1103, 764. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.67 (6H, уш. с,  $\text{CH}_2$  адамантан); 1.97 (3H, уш. с, CH адамантан); 2.05 (6H, уш. с,  $\text{CH}_2$  адамантан); 2.13 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.10 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.79 (1H, с, H Ar); 6.80 (1H, с, H Ar); 7.36–7.40 (2H, м, H Ar); 7.56–7.60 (1H, м, H Ar); 8.14 (1H, с, OH); 8.22 (1H, с, H- $\gamma$  пиридин); 8.41 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 8.92 (1H, с, H- $\alpha$  пиридин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); 29.0 (3CH адамантан); 33.2 ( $\text{CH}_2$ ); 36.9 (C адамантан); 37.2 (3 $\text{CH}_2$  адамантан); 40.7 (3 $\text{CH}_2$  адамантан); 117.3; 117.5 (CH); 119.6; 124.4 (CH); 125.4 (CH); 126.4 (CH); 128.2; 129.0 (2C); 132.4 (CH); 137.2 (CH); 138.3; 138.7; 149.2; 151.6; 152.4; 156.9 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.1 (C=O). Найдено, %:

C 79.72; H 6.45; N 2.99. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 79.80; H 6.47; N 3.10.

**3-[(2-Гидроксифенил)(фенил)метил]-5H-хромено-[4,3-*b*]пиридин-5-он (3g).** Выход 0.224 г (59%), бесцветные кристаллы, т. пл. 243–245 °C (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3400–3200 (OH), 1713 (C=O), 1597, 1560, 1454, 1406, 1341, 1281, 1271, 1231, 1207, 1171, 1159, 1150, 1111, 1086, 872, 816, 756. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.01 (1H, с, CHPh); 6.72–6.76 (2H, м, H Ar); 6.83 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.06–7.14 (3H, м, H Ar); 7.23 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.30–7.34 (2H, м, H Ar); 7.38–7.42 (2H, м, H Ar); 7.58–7.62 (1H, м, H Ar); 8.01 (1H, д, *J* = 1.8, H- $\gamma$  пиридин); 8.43 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 8.86 (1H, д, *J* = 1.8, H- $\alpha$  пиридин); 9.62 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 47.5 (CHPh); 115.9 (CH); 117.3; 117.5 (CH); 119.5; 119.6 (CH); 124.5 (CH); 125.4 (CH); 127.2 (CH); 128.6 (CH); 128.9; 129.1 (2CH); 129.7 (2CH); 130.2 (CH); 132.6 (CH); 137.0 (CH); 141.0; 142.4; 149.4; 152.5; 155.2; 157.4 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.1 (C=O). Найдено, %: C 79.21; H 4.48; N 3.60. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 79.14; H 4.52; N 3.69.

**3-[(7-Гидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)-метил]-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3h).** Выход 0.297 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 330–332 °C (DMFA). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3258 (OH), 1699 (C=O), 1607, 1576, 1558, 1501, 1456, 1387, 1358, 1304, 1265, 1184, 1171, 1157, 1150, 1115, 1057, 818, 764. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.17 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.10 (1H, с, H-3 кумарин); 6.89 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.33–7.38 (2H, м, H Ar); 7.49 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.53–7.58 (1H, м, H Ar); 8.19 (1H, д, *J* = 1.8, H- $\gamma$  пиридин); 8.37 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 9.00 (1H, д, *J* = 1.8, H- $\alpha$  пиридин); 10.83 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 18.7 (CH<sub>3</sub>); 25.8 (CH<sub>2</sub>); 110.7 (CH); 112.7 (CH); 112.8; 113.0; 117.4 (CH); 117.5; 119.4; 124.4 (CH); 125.3 (CH); 125.4 (CH); 132.4 (CH); 136.7 (CH); 137.3; 149.4; 152.4; 153.0; 154.4; 156.6 ( $\alpha$ -CH пиридин); 159.2; 160.5; 160.9 (C=O). Найдено, %: C 71.75; H 3.89; N 3.56. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 71.68; H 3.92; N 3.63.

**3-(3-Гидроксипропил)-5H-хромено[4,3-*b*]пиридин-5-он (3i).** Выход 0.164 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 91–92 °C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1724 (C=O), 1605, 1456, 1265, 1244, 1221, 1169, 1113, 1088, 1036, 762. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.90–1.99 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.84 (2H, т, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>); 4.01 (2H, т, *J* = 6.3, CH<sub>2</sub>); 7.41–7.44 (2H, м, H Ar); 7.60–7.64 (1H, м, H Ar); 8.39 (1H, д, *J* = 1.8, H- $\gamma$  пиридин); 8.46 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 8.96 (1H, д, *J* = 1.8, H- $\alpha$  пиридин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 28.9 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>2</sub>); 63.5 (CH<sub>2</sub>); 114.4; 117.5 (CH); 119.6; 124.5 (CH); 125.4 (CH); 132.5 (CH); 137.3 (CH); 138.5; 149.4; 152.5; 157.0 ( $\alpha$ -CH пиридин); 161.0 (C=O). Найдено, %: C 70.52; H 5.07; N 5.38. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 70.58; H 5.13; N 5.49.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта 17-43-630838 р\_а и при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания (проект 4.5628.2017/6.7).

## Список литературы

- (a) Mandal, T. K.; Kuznetsov, V. V.; Soldatenkov, A. T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 867. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 1011.] (b) Núñez-Vergara, L. J.; Squella, J. A.; Navarrete-Encina, P. A.; Vicente-García, E.; Preciado, S.; Lavilla, R. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4761.
- (a) Thapa, P.; Jun, K.-Y.; Kadayat, T. M.; Park, C.; Zheng, Z.; Magar, T. B. T.; Bist, G.; Shrestha, A.; Na, Y.; Kwon, Y.; Lee, E.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6454. (b) Thapa, U.; Thapa, P.; Karki, R.; Yun, M.; Choi, J. H.; Jahng, Y.; Lee, E.; Jeon, K.-H.; Na, Y.; Ha, E.-M.; Cho, W.-J.; Kwon, Y.; Lee, E.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3201. (c) Neves, M. A. C.; Dinis, T. C. P.; Colombo, G.; Sá e Melo, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4121. (d) Mulakayala, N.; Rambabu, D.; Raja, M. R.; Chaitanya, M.; Kumar, C. S.; Kalle, A. M.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 759. (e) Thapa, P.; Lee, E.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3103.
- Hegab, M. I.; Abdel-Fattah, A.-S. M.; Yousef, N. M.; Nour, H. F.; Mostafa, A. M.; Ellithy, M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 396.
- Dawane, B. S.; Konda, S. G.; Bodade, R. G.; Bhosale, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 237.
- (a) Chen, H.; Huang, M.; Li, X.; Liu, L.; Chen, B.; Wang, J.; Lin, Y. *Fitoterapia* **2018**, *124*, 103. (b) Huang, S. Z.; Cheng, B. H.; Ma, Q. Y.; Wang, Q.; Kong, F. D.; Dai, H. F.; Qiu, S. Q.; Zheng, P. Y.; Liu, Z. Q.; Zhao, Y.-X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 21139. (c) Zhou, F.-J.; Nian, Y.; Yan, Y.; Gong, Y.; Luo, Q.; Zhang, Y.; Hou, B.; Zuo, Z.-L.; Wang, S.-M.; Jiang, H.-H.; Yang, J.; Cheng, Y.-X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3082. (d) Luo, Q.; Yang, X.-H.; Yang, Z.-L.; Tu, Z.-C.; Cheng, Y.-X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4564. (e) Wang, X.-L.; Dou, M.; Luo, Q.; Cheng, L.-Z.; Yan, Y.-M.; Li, R.-T.; Cheng, Y.-X. *Fitoterapia* **2017**, *116*, 93. (f) Zhao, Z.-Z.; Chen, H.-P.; Feng, T.; Li, Z.-H.; Dong, Z.-J.; Liu, J.-K. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 1160.
- Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Targets Heterocycl. Syst.* **2018**, *22*, 436.
- Ivanov, I. C.; Karagiosov, S. K.; Simeonov, M. F. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 61.
- Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1121. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 1121.]
- (a) Ling, F.; Xiao, L.; Fang, L.; Lv, Y.; Zhong, W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 444. (b) Yadav, A.; Biswas, S.; Mobin, S. N.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3634. (c) Adib, M.; Peytam, F.; Rahmadian-Jazi, M.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahernia, S.; Bijanzadeh, H. R.; Jahani, M.; Imanparast, S.; Faramarzi, M. A.; Mahdavi, M.; Larijani, B. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17268. (d) Weng, Y.; Zhou, H.; Sun, C.; Xie, Y.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9047. (e) Lee, Y. R. KR Patent 20180003668A.
- (a) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 625. [Успехи химии **2017**, *86*, 625.] (b) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1517. (c) Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1817. [Журн. орган. химии **2016**, *52*, 1824.] (d) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 711. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 711.]